БЕРЕМЕННОСТЬ ВЫСОКОГО РИСКА

Под редакцией
А.Д. МАКАЦАРИЯ
Ф.А. ЧЕРВЕНАКА
В.О. БИЦАДЗЕ

МЕДИЦИНСКОЕ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
АГЕНТСТВО

БЕРЕМЕННОСТЬ ВЫСОКОГО РИСКА

Под редакцией

А.Д. Макацария,
Ф.А. Червенака,
В.О. Бицадзе

akusher-lib.ru

Медицинское информационное агентство
Москва
2015

High-risk pregnancy

Edited by

A.D. Makatsariya,
F.A. Chervenak,
V.O. Bitsadze

Medical Informational Agensy
Moskow
2015

akusher-lp.ru

УДК 618.2/.3
ББК 57.16
Б48

Авторский коллектив:
А.Д. Макацария, Ф.А Червенак, В.О. Бицадзе, С.В. Акиньшина, Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, В.Б. Немировский, Л.М. Смирнова, Д.Х. Хизроева, А.В. Воробьев, Л.С. Юдаева, Т.Б. Пшеничникова, Е.Б. Передряева, Н.А. Макацария, О.Л. Бокерия, О.А. Громова, Н.С. Стулева, М.Д. Андреева, О.Ю. Панфилова, У.В. Зимовина, Н.В. Самбурова, Е.В. Журавлева.

Б48 **Беременность высокого риска** / Под ред. А.Д. Макацария, Ф.А. Червенака, В.О. Бицадзе. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. — 920 с.: ил.

ISBN 978-5-9986-0205-4

Монография посвящена описанию патологических состояний , осложняющих течение беременности. При этом одновременно проведена оценка важнейших системных синдромов — диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, системного воспалительного ответа, антифосфолипидного, метаболического — в патогенезе осложненной беременности. Описана взаимосвязь генетической тромбофилии с основными формами акушерской патологии (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия, синдром потери плода и пр.). Рассмотрены вопросы тромбогеммoрагических осложнений, мезенхиальные дисплазии и злокачественные новообразования у беременных.

Весьма важное место занимает описание сердечно-сосудистых заболеваний у беременных, а также вопросы антикоагулянтной терапии.

Для врачей акушеров-гинекологов, хирургов, терапевтов, анастезиологов, реаниматологов, студентов старших медицинских вузов, интернов, ординаторов, аспирантов.

УДК 618.2/.3
ББК 57.16

ISBN 978-5-9986-0205-4

© Коллектив авторов, 2015
© Оформление. ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

akusher-lib.ru

UDC 618.2/.3

Team of authors:
A.D. Makatsaria, F.A. Chervenak, V.O. Bitsadze, S.V. Akinshina, L.G. Sichinava, O.B. Panina, V.B. Nemirovsky, L.M. Smirnova, D.Kh. Khizroeva, A.V. Vorobyev, L.S. Yudaeva, T.B. Pshenichnikova, E.B. Peredryaeva, N.A. Makatsaria, O.L. Bokeria, O.A. Gromova, N.S. Stuleva, M.D. Andreeva, O.Y. Panfilova, U.V. Zimovina, N.V. Samburova, E.V. Zhuravleva.

High-risk pregnancy / Edited by A.D. Makatsariya, F.A. Chervenak, V.O. Bitsadze. — M.: Medical Informational Agensy, 2015. — 920 p.: Il.

ISBN 978-5-9986-0205-4

The monograph contains descriptions of pathological conditions that complicate the pregnancy course. At the same time it contains the evaluation of the role of the most important systemic syndromes — disseminated intravascular coagulation, systemic inflammation response syndrome, antiphospholipid syndrome, metabolic syndrome — in the pathogenesis of the complicated pregnancy. The work describes the relation between genetic thrombophilia and the main forms of obstetric pathology (premature separation of normally located placenta, preeclampsia, fetus loss syndrome etc.). It reviews the issues of thrombohemorrhagic complications, mesenchimal dysplasias and malignant neoplasms in pregnant patients.

Very important topic is the description of cardiovascular diseases in pregnant patients, as well as issues of the anticoagulation therapy.

The monograph is meant for practicing obstetricians-gynecologists, surgeons, primary care doctors, anesthesiologists, resuscitationists, students of the senior years of the medical universities, interns, resident physicians, post-graduate students.

UDC 618.2/.3

ISBN 978-5-9986-0205-4

© Team of authors, 2015
© Medical Information Agency, 2015

All rights reserved. No part of this book can be reproduced in any form without the written permission of the copyright holders.

akusher-lib.ru

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие 21
Список сокращений 24

Глава 1. Общие принципы ведения беременности высокого риска 30
1.1. Планирование беременности. Идентификация пациенток высокого риска 30
1.2. Диагностика в акушерстве. Профилактика преждевременных родов 32
Литература 34

Глава 2. Этика в перинатальной медицине 35
2.1. Этические основы клинических исследований 35
2.2. Критерии перинатальных исследований и практики 38
Литература 40

Глава 3. УЗИ и эхография: основные структурные аномалии плода 41
Литература 52

Глава 4. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) 56
4.1. Понятие о воспалении. История вопроса 56
4.2. Терминология и классификация ССВО 59
4.3. Молекулярные основы патогенеза ССВО 60
4.3.1. Роль цитокинов и других медиаторов в развитии ССВО 63

Preface 23
Abbreviations 24

Chapter 1. General principles of management of high risk pregnancy 30
1.1. Planning for pregnancy. Identification of high risk patients 30
1.2. Diagnosis in obstetrics. Prophylaxis of premature delivery 32
References 34

Chapter 2. Ethics in perinatal medicine 35
2.1. Ethical basis of clinical studies 35
2.2. Criteria of perinatal studies and practice 38
References 40

Chapter 3. Ultrasound examination and echography: main structural abnormalities of a fetus 41
References 52

Chapter 4. Systemic Inflammation Response Syndrome (SIRS) 56
4.1. Concept of inflammation. Background 56
4.2. Terminology and classification of SIRS 59
4.3. Molecular basis of SIRS pathogenesis 60
4.3.1. Role of cytokines and of other mediators in SIRS development 63

akusherlib.ru

4.3.2. Молекулярные механизмы индукции воспаления под действием инфекционных стимулов ... 69
4.3.3. Сосудистый ответ в условиях системного воспаления, эндотелиальная дисфункция ... 71
4.4. Взаимосвязь процессов воспаления и коагуляции ... 80
4.5. Феномен молекулярной мимикрии, ССВО и аутоиммунные заболевания ... 86
4.6. «Тромботический шторм» и ССВО ... 88
4.7. Дефицит ADAMTS-13: новые молекулярные механизмы тромбозов и системного воспалительного ответа ... 90
4.8. Патогенез полиорганной недостаточности при септическом шоке ... 91
4.9. Генетические аспекты ССВО ... 94
4.10. Влияние тромбофилий на прогноз тяжелых инфекций и сепсиса ... 95
4.11. Современные подходы к терапии септических осложнений ... 97
Литература ... 103

Глава 5. Антифосфолипидный синдром (АФС) ... 109
5.1. Понятие и история вопроса ... 109
5.2. Диагностические критерии АФС ... 110
5.3. Классификации АФС ... 112
5.4. Клинические проявления АФС ... 116
5.4.1. Неврологические проявления АФС ... 116
5.4.2. Сердечно-сосудистые проявления АФС ... 119
5.4.3. Легочные проявления АФС ... 121
5.4.4. Кожные проявления АФС ... 123
5.4.5. Поражение почек в рамках АФС ... 124
5.4.6. Офтальмологические проявления АФС ... 125
5.4.7. Проявления АФС со стороны печени ... 125
5.4.8. Акушерские проявления АФС ... 126
5.5. Патогенез АФС ... 127
5.5.1. Патогенез осложнений со стороны репродуктивной системы при АФС ... 127
5.5.2. Патогенез тромбоэмболических осложнений при АФС ... 130
5.5.2.1. Значение антифосфолипидных антител в патогенезе ... 130
5.5.2.2. Роль эндотелия в патогенезе тромбофилии при АФС ... 138
5.5.2.3. Взаимодействие АФА с тромбоцитами ... 140
5.5.2.4. Апоптоз и АФА ... 143

4.3.2. Molecular mechanisms for induction of inflammation under effect of infection stimuli ... 69
4.3.3. Vascular response in systemic inflammation, endothelial dysfunction ... 71
4.4. Relation of inflammation and coagulation processes ... 80
4.5. Molecular mimicry phenomenon, SIRS and autoimmune diseases ... 86
4.6. «Thrombotic storm» and SIRS ... 88
4.7. ADAMTS-13 deficiency: new molecular mechanisms of thromboses and of systemic inflammatory response ... 90
4.8. Pathogenesis of multiple organ failure in septic shock ... 91
4.9. Genetic aspects of SIRS ... 94
4.10. Effect of thrombophilias on prognosis of severe infections and of sepsis ... 95
4.11. Modern approaches to the therapy of septic complications ... 97
References ... 103

Chapter 5. Antiphospholipid syndrome (APS) ... 109
5.1. Concept and historical background ... 109
5.2. Diagnostic criteria of APS ... 110
5.3. Classification of APS ... 112
5.4. Clinical manifestations of APS ... 116
5.4.1. Neurological manifestations of APS ... 116
5.4.2. Cardiovascular manifestations of APS ... 119
5.4.3. Pulmonary manifestations of APS ... 121
5.4.4. Skin manifestations of APS ... 123
5.4.5. Kidney injury in APS ... 124
5.4.6. Ophthalmological manifestations of APS ... 125
5.4.7. Hepatic manifestations of APS ... 125
5.4.8. Obstetrical manifestations of APS ... 126
5.5. Pathogenesis of APS ... 127
5.5.1. Pathogenesis of reproductive system complications in APS ... 127
5.5.2. Pathogenesis of thromboembolic complications in APS ... 130
5.5.2.1. Role of antiphospholipid antibodies (APA) in pathogenesis ... 130
5.5.2.2. Role of endothelium in thrombophilia pathogenesis in APS ... 138
5.5.2.3. Interaction of APA with thrombocytes ... 140
5.5.2.4. Apoptosis and APA ... 143

akusher-ih.ru

5.5.2.5. Участие системы комплемента в патогенезе АФС 145
5.5.2.6. Патогенез тромбоза при инфекционно-обусловленном АФС 147
5.5.3. Патогенез инфекционно-обусловленного АФС 150
5.5.4. Патогенез акушерских осложнений при АФС 154
5.6. Диагностика АФС 157
5.7. Принципы терапии АФС 163
5.7.1. Терапия венозных тромбоэмболических осложнений при АФС 163
5.7.2. Терапия артериальных тромбозов при АФС 166
5.7.3. Тактика при рецидивирующих тромбозах у пациентов с АФС 168
5.7.4. Профилактика и лечение акушерских осложнений у пациенток с АФС 170
5.7.4.1. Выбор препарата для профилактики осложнений беременности у пациенток с АФС 171
5.7.4.2. Принципы профилактики акушерских осложнений у пациенток с АФС 179
5.7.4.3. Тактика ведения пациенток с АФС при планировании ЭКО 180
5.7.5. Терапевтическая тактика при бессимптомной циркуляции АФА 181
5.7.6. Терапия при патологии клапанов сердца при АФС 182
5.7.7. Терапевтическая тактика пациентов с АФС и легочной гипертензией 183
5.7.8. Терапия при тромбоцитопении у пациентов с АФС 184
5.8. Течение и прогноз АФС 185
Литература 186

Глава 6. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) 193
6.1. История развития учения о ДВС-синдроме и его определение 193
6.2. Патогенез ДВС-синдрома 195
6.3. Классификация ДВС-синдрома и его варианты течения 198
6.4. Клинико-лабораторная диагностика ДВС-синдрома 203
6.5. ДВС-синдром при различных акушерских патологиях 208

5.5.2.5. Role of complement system in pathogenesis of APS 145
5.5.2.6. Pathogenesis of thrombosis in infection-caused APS 147
5.5.3. Pathogenesis of infection-caused APS 150
5.5.4. Pathogenesis of obstetric complications in APS 154
5.6. Diagnosis of APS 157
5.7. Principles in treatment of APS 163
5.7.1. Therapy of venous thromboembolic complications in APS 163
5.7.2. Therapy of arterial thromboses in APS 166
5.7.3. Tactics in recurrent thromboses in patients with APS 168
5.7.4. Prophylaxis and treatment of obstetrics complications in patients with APS 170
5.7.4.1. Choice of drug for prophylaxis of pregnancy complications in patients with APS 171
5.7.4.2. Principles of obstetrics complications prophylaxis in patients with APS 179
5.7.4.3. Tactics of management of patients with APS in IVF planning 180
5.7.5. Therapy tactics in asymptomatic circulation of APA 181
5.7.6. Therapy of heart valves pathology in APS 182
5.7.7. Therapy tactics in patients with APS and pulmonary hypertension 183
5.7.8. Thrombocytopenia therapy in patients with APS 184
5.8. The course and prognosis of APS 185
References 186

Chapter 6. Disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC-syndrome) 193
6.1. History of DIC-syndrome studies and its definition 193
6.2. Pathogenesis of DIC-syndrome 195
6.3. Classification of DIC-syndrome and variants of its course 198
6.4. Clinical and laboratory diagnostics of DIC-syndrome 203
6.5. DIC-syndrome in different obstetric pathologies 208

akusher-in.ru

6.6. Нарушения гестационной адаптации системы гемостаза и ДВС-синдром 211
6.7. Стратегия лечения 213
Литература 214

Глава 7. Метаболический синдром, проблемы репродукции и гестационного процесса 217
7.1. Метаболический синдром (МС) 217
7.1.1. История вопроса 217
7.1.2. Эпидемиология МС и его варианты 220
7.1.3. Этиология и патогенез МС 222
7.1.3.1. Инсулинорезистентность 224
7.1.4. Основные патогенетические факторы инсулинорезистентности 225
7.1.4.1. Гипергликемия и гиперлипидемия 225
7.1.4.2. Инсулинорезистентность и ожирение 225
7.1.4.3. Инсулинорезистентность и дислипидемия 235
7.1.4.4. Инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и ИНСД 237
7.1.4.5. Инсулинорезистентность и артериальная гипертензия 238
7.1.4.6. Метаболический синдром — дисфункция эндотелия, синдром системного воспалительного ответа и фактор риска развития атеросклероза 239
7.1.4.7. Метаболический синдром и витаминно-минеральный дисбаланс 243
7.1.5. Метаболический синдром и нарушения в системе гемостаза 243
7.1.6. Диагностика МС 248
7.2. Метаболический синдром, тромбофилия и репродуктивная система 249
7.2.1. Исходы беременности и родов у женщин с МС 253
7.2.2. Риск тромбогеморрагических осложнений у женщин с МС 262
Литература 269

Глава 8. Многоплодная беременность 279
8.1. История вопроса 279
8.2. Многоплодная беременность: определение, актуальность, эпидемиология, диагностика 280
8.3. ЭКО и многоплодная беременность 284

6.6. Disorders of gestation adaptation of hemostasis system and DIC-syndrome 211
6.7. Treatment strategy 213
References 214

Chapter 7. Metabolic syndrome, issues of reproduction and of gestation process 217
7.1. Metabolic syndrome (MS) 217
7.1.1. Background 217
7.1.2. Epidemiology and variants of MS 220
7.1.3. Etiology and pathogenesis of MS 222
7.1.3.1. Insulin resistance 224
7.1.4. Main pathogenetic factors of insulin resistance 225
7.1.4.1. Hyperglycaemia and hyperlipidemia 225
7.1.4.2. Insulin resistance and obesity 225
7.1.4.3. Insulin resistance and dyslipidemia 235
7.1.4.4. Insulin resistance, glucose tolerance disorder and NIDDM 237
7.1.4.5. Insulin resistance and arterial hypertension 238
7.1.4.6. Metabolic syndrome — endothelial dysfunction, systemic inflammation response syndrome and risk factor of atherosclerosis development 239
7.1.4.7. Metabolic syndrome and vitamin-mineral imbalance 243
7.1.5. Metabolic syndrome and hemostasis system disorders 243
7.1.6. Diagnosis of MS 248
7.2. Metabolic syndrome; thrombophilia and reproduction system 249
7.2.1. Pregnancy and delivery outcome in women with MS 253
7.2.2. Risk of thrombohemorrhagic complications in women with MS 262
References 269

Chapter 8. Multiple pregnancy 279
8.1. Background 279
8.2. Multiple pregnancy: definition, relevance, epidemiology, diagnostics 280
8.3. IVF and multiple pregnancy 284

Fisher-Lib.ru

8.4. Осложнения многоплодной беременности ... 285
8.5. Родоразрешение женщин с многоплодной беременностью ... 295
8.6. Многоплодная беременность и тромбофилия (генетическая и приобретенная) ... 296
Литература ... 307

Глава 9. Тромбофилия и синдром потери плода ... 312
9.1. Молекулярные аспекты тромбофилии и синдром потери плода ... 312
9.2. Ранние преэмбрионические потери и неудачи ЭКО ... 322
9.3. Аномалии прикрепления плаценты и тромбофилия ... 324
9.4. Синдром потери плода и материнская и фетальная тромбофилия ... 328
9.5. Синдром потери плода и геморрагические диатезы ... 330
Литература ... 336

Глава 10. Применение натурального прогестерона в акушерско-гинекологической практике ... 338
10.1. Понятие о натуральном прогестероне ... 338
10.2. Структура и функции прогестерона ... 338
10.3. Роль прогестерона в сохранении беременности ... 340
10.4. Утрожестан — натуральный прогестерон ... 347
10.4.1. Клиническое применение Утрожестана ... 349
10.4.1.1. Акушерско-гинекологическая практика ... 350
10.4.1.2. Лечение и профилактика осложнений беременности ... 353
10.4.1.3. Профилактика преждевременных родов ... 354
10.4.1.4. Применение Утрожестана при генетических формах тромбофилии и антифосфолипидном синдроме ... 357
10.4.1.5. Утрожестан у беременных с метаболическим синдромом ... 361
10.4.1.6. Пути введения, дозировки и безопасность применения Утрожестана ... 362
Литература ... 364

8.4. Complications of multiple pregnancy ... 285
8.5. Delivery in women with multiple pregnancy ... 295
8.6. Multiple pregnancy and thrombophilia (genetic and acquired) ... 296
References ... 307

Chapter 9. Thrombophilia and fetus loss syndrome ... 312
9.1. Molecular aspects of thrombophilia and fetus loss syndrome ... 312
9.2. Early pre-embryonic losses and IVF failures ... 322
9.3. Abnormalities of placenta attachment and thrombophilia ... 324
9.4. Fetus loss syndrome and maternal and fetal thrombophilia ... 328
9.5. Fetus loss syndrome and hemorrhagic diatheses ... 330
References ... 336

Chapter 10. Use of natural progesterone in obstetrics and gynecology practice ... 338
10.1. Concept of natural progesterone ... 338
10.2. Structure and functions of progesterone ... 338
10.3. Role of progesterone in pregnancy preservation ... 340
10.4. Utrogestan — natural progesterone ... 347
10.4.1. Clinical use of Utrogestan ... 349
10.4.1.1. Obstetrics and gynecology practice ... 350
10.4.1.2. Treatment and prophylaxis of pregnancy complications ... 353
10.4.1.3. Prophylaxis of premature delivery ... 354
10.4.1.4. Use of Utrogestan in genetic forms of thrombophilia and in APS ... 357
10.4.1.5. Utrogestan in pregnant patients with metabolic syndrome ... 361
10.4.1.6. Administration, dosage and safety of Utrogestan ... 362
References ... 364

akusher.ru

Глава 11. Патогенетическое обоснование применения витаминов, фолиевой кислоты и препаратов магния при беременности 368
11.1. Значение витаминов для организма и беременность 369
11.2. Роль магния во время беременности 379
Литература 382

Глава 12. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и отслойка хориона 384
12.1. Понятие о ПОНРП и отслойке хориона. История вопроса 384
12.2. Этиология, классификация и клиническая картина ПОНРП 386
12.3. Роль генетических форм тромбофилии в патогенезе ПОНРП и отслоек хориона. ПОНРП и ДВС-синдром 390
12.4. Роль АФС в патогенезе ПОНРП и отслойки хориона 392
12.5. Роль синдрома системного воспалительного ответа и эндотелиопатии в развитии ПОНРП и отслойки хориона 394
12.6. Акушерская тактика при ПОНРП 396
12.7. Проблемы профилактики ПОНРП и отслойки хориона во время беременности 400
Литература 403

Глава 13. Анафилактоидный синдром беременности (АСБ) 407
13.1. Общее понятие. Новый взгляд на патогенез АСБ 407
13.2. Факторы риска, этиология и патофизиология АСБ 410
13.3. Система гемостаза и развитие коагулопатии при АСБ 412
13.4. Клиническая картина и диагностика АСБ 414
13.5. Анафилактоидный синдром беременности и ДВС-синдром 415
13.6. Принципы терапии АСБ 417
Литература 421

Chapter 11. Pathogenetic justification of use of vitamins, folic acid and magnesium drugs in pregnancy 368
11.1. Role of vitamins for organism and pregnancy 369
11.2. Role of magnesium in pregnancy 379
References 382

Chapter 12. Placenta abruption (PA) and chorionic detachment 384
12.1. Concept of PA and chorion detachment. Background 384
12.2. Etiology, classification and clinical presentation of PA 386
12.3. Role of genetic forms of thrombophilia in pathogenesis of PA and in chorion detachment. PA and DIC-syndrome 390
12.4. Role of APS in pathogenesis of PA and in chorion detachment 392
12.5. Role of systemic inflammation response syndrome in development of in pathogenesis of PA and in chorion detachment 394
12.6. Obstetrics tactics in PA 396
12.7. Issues of prophylaxis of PA and chorion detachment during pregnancy 400
References 403

Chapter 13. Anaphylactoid syndrome of pregnancy (ASP) 407
13.1. General concept. A new look into pathogenesis of ASP 407
13.2. Risk factors, etiology and pathophysiology of ASP 410
13.3. System hemostasis and development of coagulopathy at ASP 412
13.4. Clinical presentation and diagnosis of ASP 414
13.5. Anaphylactoid syndrome of pregnancy and DIC-syndrome 415
13.6. Principles in treatment of ASP 417
References 421

akusher.ru

Глава 14. Патогенез и профилактика тромбоэмболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца 423
14.1. Патогенез, факторы риска, подбор антикоагулянтной терапии 423
14.2. Выбор клапанов у беременных и женщин детородного возраста 429
14.3. Подготовка к беременности и дородовое консультирование пациенток с заболеваниями клапанов сердца 432
14.4. Ведение беременных с протезированными клапанами сердца 433
14.5. Выбор метода родоразрешения при искусственных клапанах сердца. Послеродовый период 437
14.6. Осложнения после протезирования клапанами сердца при беременности 439
Литература 449

Глава 15. Тромбоэмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий 452
15.1. Изменения гемостаза, связанные со стимуляцией овуляции. Оценка факторов риска 452
15.2. Рекомендации по профилактике тромбозов у пациенток, включенных в программу ЭКО 455
15.3. Синдром гиперстимуляции яичников 457
Литература 462

Глава 16. Тромботическая микроангиопатия 463
16.1. Общее понятие. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и гемолитико-уремический синдром (ГУС) 463
16.2. Классификация. Патологоанатомическая картина при ТТП/ГУС 465
16.3. Молекулярные и генетические основы патогенеза ТТП/ГУС 466
16.3.1. Дефекты системы комплемента 474
16.4. Лабораторная диагностика ТТП/ГУС 476
16.5. Особенности тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью 479
16.6. Принципы терапии ТТП/ГУС 481
Литература 485

Chapter 14. Pathogenesis and prophylaxis of thromboembolic complications in pregnant women with artificial heart valves 423
14.1. Pathogenesis, risk factor, selection of anticoagulation therapy 423
14.2. Selection of valves in pregnant women and in women of childbearing age 429
14.3. Preparation for pregnancy and prenatal consulting of patients with heart valve diseases 432
14.4. Management of pregnant women with prosthetic heart valves 433
14.5. Choice of delivery method in artificial heart valves. Postpartum period 437
14.6. Complications after valve replacement in pregnancy 439
References 449

Chapter 15. Thromboembolic complications related to the use of assisted reproductive technologies 452
15.1. Changes in hemostasis related to the ovulation stimulation. Evaluation or risk factors 452
15.2. Recommendations for thrombosis prophylaxis in patients included in IVF program 455
15.3. Ovarian hyperstimulation syndrome 457
References 462

Chapter 16. Thrombotic microangiopathy 463
16.1. General concept Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic-uremic syndrome (HUS) 463
16.2. Classification Pathological and anatomic aspects in TTP/HUS 465
16.3. Molecular and genetic basis of TTP/HUS pathogenesis 466
16.3.1. Defects of complement system 474
16.4. Laboratory diagnostics of TTP/HUS 476
16.5. Specifics of pregnancy-associated thrombotic microangiopathy 479
16.6. Principles of TTP/HUS therapy 481
References 485

akushner.ru

Глава 17. Ведение беременности у пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе 488
17.1 Факторы риска и новые данные о патогенезе ишемического инсульта 488
17.2. Отдаленные последствия и тактика дальнейшего ведения у пациенток детородного возраста 493
17.3. Значение выявления генетической и приобретенной тромбофилии при ведении беременности у пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе 495
Литература 496

Глава 18. Беременность и мезенхимальные дисплазии (синдромы Марфана, Элерса—Данлоса, Рандю—Ослера—Вебера) 499
18.1. Общее понятие о мезенхимальных дисплазиях 499
18.2. Патогенез, клиническая картина, диагностика, ведение беременных с мезенхимальными дисплазиями 499
18.2.1. Синдром Марфана 499
18.2.2. Синдром Элерса—Данлоса 503
18.2.3. Врожденная геморрагическая телеангиэктазия (синдром Рандю—Ослера—Вебера) 507
Литература 512

Глава 19. Особенности ведения беременности у пациенток с новообразованиями репродуктивной системы 517
19.1. Основные положения о сочетании рака и беременности 517
19.2. Репродуктивная и иммунная системы при беременности и опухоли 520
19.3. Полипы цервикального канала. Рак шейки матки и беременность 522
19.4. Рак молочной железы и беременность 526
19.5. Рак яичников во время беременности 533
19.6. Рак эндометрия и беременность 539
19.7. Беременность и рак желудочно-кишечного тракта 540
19.8. Рак щитовидной железы и беременность 543
Литература 544

Chapter 17. Management of pregnancy in patients with ischemic stroke in anamnesis 488
17.1 Risk factors and new data on pathogenesis of ischemic stroke 488
17.2. Remote consequences and follow-up tactics in the patients of childbearing age 493
17.3. Role of detection of genetic and acquired thrombophilia in pregnancy management in patients with ischemic stroke in anamnesis 495
References 496

Chapter 18. Pregnancy and mesenchimal dysplasias (Marfan syndrome, Ehlers–Danlos syndrome, Osler–Weber–Rendu syndrome) 499
18.1. General concept of the mesenchimal dysplasias 499
18.2. Pathogenesis, clinical presentation, management of patients with mesenchimal dysplasias 499
18.2.1. Marfan syndrome 499
18.2.2. Ehlers–Danlos syndrome 503
18.2.3. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler–Weber–Rendu syndrome) 507
References 512

Chapter 19. Specifics of pregnancy management in patients with reproductive system neoplasms 517
19.1. Fundamentals of pregnancy in cancer patients 517
19.2. Reproductive and immune system in pregnancy and tumors 520
19.3. Cervical canal polyps. Cervical cancer and pregnancy 522
19.4. Breast cancer and pregnancy 526
19.5. Ovarian cancer in pregnancy 533
19.6. Endometrium cancer and pregnancy 539
19.7. Pregnancy and gastrointestinal cancer 540
19.8. Thyroid cancer and pregnancy 543
References 544

akusher-lib.ru

Глава 20. Патология почек и беременность 548
20.1. Изменения функции почек во время беременности 548
20.2. Инфекции мочевых путей во время беременности 549
20.3. Острая почечная недостаточность 550
20.4. Хронические заболевания почек и беременность 553
20.5. Беременность у пациенток, находящихся на диализе 556
20.6. Поражение почек в рамках антифосфолипидного синдрома 557
Литература 559

Глава 21. Трофобластическая болезнь 560
Литература 565

Глава 22. Преэклампсия, микроангиопатия, HELLP-синдром 566
22.1. Понятие о преэклампсии. Эпидемиология 566
22.2. Диагностические критерии преэклампсии и факторы риска 567
22.2.1. Факторы риска и патогенез преэклампсии 568
22.3. Изучение роли микрочастиц в патогенезе преэклампсии. Физиологические и патологические их эффекты 574
22.4. Тромбофилия и преэклампсия 577
22.5. Современная концепция и теория двухступенчатой модели преэклампсии 579
22.6. Преэклампсия и HELLP-микроангиопатические синдромы 581
22.6.1. Понятие о микроангиопатических синдромах 581
22.6.2. HELLP-синдром 584
22.6.3. Острая жировая дистрофия печени 592
22.7. Возможности прогнозирования, профилактика и медикаментозное ведение преэклампсии 593
Литература 598

Глава 23. Беременность и сердечно-сосудистые заболевания 601
23.1. Адаптационные изменения функции сердечно-сосудистой системы во время беременности 601
23.2. Механизмы гиперволемии при беременности 602

Chapter 20. Kidneys pathology and pregnancy 548
20.1. Changes in kidneys function during pregnancy 548
20.2. Infections of urine ducts in pregnancy 549
20.3. Acute kidney failure 550
20.4. Chronic renal diseases and pregnancy 553
20.5. Pregnancy in patients on dialysis 556
20.6. Renal manifestations of APS 557
References 559

Chapter 21. Trophoblastic disease 560
References 565

Chapter 22. Preeclampsia, microangiopathy, HELLP-syndrome 566
22.1. Concept of preeclampsia. Epidemiology 566
22.2. Diagnostic criteria of preeclampsia and risk factors 567
22.2.1. Risk factors and pathogenesis of preeclampsia 568
22.3. Study of the microparticles role in pathogenesis of preeclampsia. Their physiological and pathological effects 574
22.4. Thrombophilia and preeclampsia 577
22.5. Modern concept and theory of two-step model of preeclampsia 579
22.6. Preeclampsia and HELLP-microangiopathic syndromes 581
22.6.1. Concept of microangiopathic syndromes 581
22.6.2. HELLP-syndrome 584
22.6.3. Acute hepatic steatosis 592
22.7. Possibilities for prediction, prophylaxis and medical management of preeclampsia 593
References 598

Chapter 23. Pregnancy and cardiovascular diseases 601
23.1. Adaptation changes of cardiovascular system function during the pregnancy 601
23.2. Hypervolemia mechanisms in pregnancy 602

akusherlib.ru

23.3. Гемодинамические изменения в родах, при кесаревом сечении и послеродовом периоде ... 605
23.4. Планирование беременности у больных с кардиальной патологией ... 606
23.5. Приобретенные заболевания сердца ... 606
23.5.1. Ишемическая болезнь сердца ... 606
23.5.2. Кардиомиопатия ... 608
23.5.3. Ревматические заболевания сердца ... 610
23.5.4. Противотромботическая терапия и показания к ней у беременных с заболеваниями клапанов сердца ... 610
23.5.4.1. Митральный стеноз и недостаточность. Пролапс митрального клапана ... 611
23.5.4.2. Факторы риска системного эмболизма. Показания к антитромботической терапии ... 616
23.5.5. Гестационный процесс и легочная гипертензия ... 619
23.5.6. Искусственные клапаны сердца и беременность ... 623
23.5.7. Проведение родов и кесарева сечения. Послеродовый период ... 629
23.6. Врожденные пороки сердца ... 631
23.6.1. Ацианотические врожденные пороки сердца ... 631
23.6.1.1. Дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок ... 631
23.6.1.2. Открытый артериальный проток ... 632
23.6.1.3. Стеноз и коарктация аорты ... 633
23.6.1.4. Изолированный стеноз легочной артерии ... 637
23.6.2. Цианотические врожденные пороки сердца ... 639
23.6.2.1. Тетрада Фалло ... 640
23.6.2.2. Аномалия Эбштейна ... 647
23.6.2.3. Единственный желудочек ... 649
23.6.2.4. Атрезия трикуспидального клапана ... 650
23.6.2.5. Транспозиция магистральных сосудов ... 651
23.6.2.6. Синдром Эйзенменгера ... 654
Литература ... 656

23.3. Hemodynamic changes in delivery, in cesarean section and in postpartum period ... 605
23.4. Pregnancy planning in patients with cardiac pathology ... 606
23.5. Acquired heart diseases ... 606
23.5.1. Coronary heart disease ... 606
23.5.2. Cardiomyopathy ... 608
23.5.3. Rheumatic heart diseases ... 610
23.5.4. Antithrombotic therapy and indications for it in pregnant patients with heart valve diseases ... 610
23.5.4.1. Mitral stenosis and insufficiency. Mitral valve prolapse ... 611
23.5.4.2. Risk factors for systemic embolism Indications for antithrombotic therapy ... 616
23.5.5. Gestation process and pulmonary hypertension ... 619
23.5.6. Artificial heart valves and pregnancy ... 623
23.5.7. Delivery and cesarean section. Postpartum period ... 629
23.6. Congenital heart defects ... 631
23.6.1. Acyanotic congenital heart diseases ... 631
23.6.1.1. Defects of interatrial and interventricular septa ... 631
23.6.1.2. Patent ductus arteriosus ... 632
23.6.1.3. Stenosis and coarctation of aorta ... 633
23.6.1.4. Isolated stenosis of pulmonary artery ... 637
23.6.2. Cyanotic congenital heart diseases ... 639
23.6.2.1. Fallot's tetralogy ... 640
23.6.2.2. Ebstein anomaly ... 647
23.6.2.3. Single ventricle ... 649
23.6.2.4. Tricuspid valve atresia ... 650
23.6.2.5. Transposition of great vessels ... 651
23.6.2.6. Eisenmenger's syndrome ... 654
References ... 656

akusher-lib.ru

Глава 24. Патогенез и профилактика массивных акушерских кровотечений, обусловленных нарушениями гемостаза 663
24.1. Кровотечение в акушерстве: понятие, причины и патогенез 663
24.2. Причины массивных акушерских кровотечений как следствие патологии системы гемостаза 667
24.2.1. ДВС-синдром в акушерстве и его диагностика 667
24.2.2. Отсутствие адаптивных изменений в системе гемостаза как фактор риска 670
24.2.3. Скрытые геморрагические диатезы 671
24.2.4. Дефекты плазменного звена системы гемостаза как причина геморрагий 673
24.2.4.1. Болезнь фон Виллебранда 673
24.2.4.2. «Редкие» геморрагические дефекты 677
24.2.5. Патология тромбоцитарного звена системы гемостаза 678
24.2.5.1. Качественные и количественные дефекты тромбоцитов 678
24.2.5.2. Диагностика и контроль функции тромбоцитов 681
24.2.6. Коагулопатии при заболеваниях печени 682
24.2.7. Ингибиторные формы геморрагических диатезов 684
24.3. Препараты, используемые для остановки кровотечений 685
24.4. Тактика при массивных акушерских кровотечениях 686
Литература 693

Глава 25. Антитромботические препараты, применяемые в акушерстве: клиническая фармакология 695
25.1. Нефракционированный гепарин 695
25.1.1. История вопроса и характеристика гепарина 695
25.1.2. Терапия гепарином и противопоказания к ней 700
25.1.3. Тактика при кровотечениях, связанных с применением гепарина 703
25.2. Низкомолекулярный гепарин 703
25.2.1. Характеристика группы препаратов 703

Chapter 24. Pathogenesis and prophylaxis of massive obstetric hemorrhage caused by hemostasis disorders 663
24.1. Obstetric hemorrhages: concept, causes and pathogenesis 663
24.2. Causes of massive obstetric hemorrhages as the result of hemostasis system pathology 667
24.2.1. DIC-syndrome in obstetrics and its diagnostics 667
24.2.2. Lack of adaptive changes in hemostasis system as a risk factor 670
24.2.3. Hidden hemorrhagic diatheses 671
24.2.4. Defects of plasma stage of hemostasis system as the cause of hemorrhages 673
24.2.4.1. von Willebrand disease 673
24.2.4.2. «Rare» hemorrhagic defects 677
24.2.5. Pathology of the platelets stage of hemostasis system 678
24.2.5.1. Qualitative and quantitative platelets defects 678
24.2.5.2. Diagnostics and control of platelets function 681
24.2.6. Coagulopathies in hepatic diseases 682
24.2.7. Inhibition forms of hemorrhagic diatheses 684
24.3. Antihemorrhagic drugs 685
24.4. Tactics in massive obstetric hemorrhages 686
References 693

Chapter 25. Antithrombotic drugs in obstetric practice: clinical pharmacology 695
25.1. Unfractionated heparin 695
25.1.1. Background and characteristics of heparin 695
25.1.2. Heparin therapy and contraindications for it 700
25.1.3. Tactics in hemorrhages related to the use of heparin 703
25.2. Low molecular weight heparin 703
25.2.1. Characteristics of the group of drugs 703

akusher.ru

25.2.2. Вопрос о безопасности низкомолекулярных гепаринов при беременности ... 708
25.2.3. Тактика при возникновении геморрагических осложнений при применении НМГ ... 711
25.2.4. Ингибиторы функции тромбоцитов: аспирин ... 712
25.2.5. Ингибиторы фосфодиэстеразы: дипиридамол (курантил) ... 718
25.2.6. Антагонисты витамина К (непрямые антикоагулянты) ... 719
25.2.6.1. История открытия. Структура и механизм действия антагонистов витамина К ... 719
25.2.6.2. Проблемы клинического применения варфарина ... 731
25.2.6.3. Лекарственные взаимодействия ... 733
25.2.6.4. Подбор дозы, длительность терапии непрямыми антикоагулянтами. Противопоказания ... 741
25.2.6.5. Тактика по ведению пациентов с чрезмерно высокими значениями МНО и с геморрагическими осложнениями ... 744
25.2.6.6. Тактика ведения пациентов, принимающих ОАК, при необходимости проведения инвазивных процедур ... 746
25.2.6.7. Непрямые антикоагулянты в акушерской практике ... 746
25.2.6.8. Осложнения терапии непрямыми антикоагулянтами ... 750
Литература ... 752

Глава 26. Патология щитовидной железы и беременность ... 756
26.1. Щитовидная железа: роль ее гормонов и изменения функций при беременности ... 756
26.2. Классификация заболеваний щитовидной железы. Диагностика ... 758
26.3. Заболевания щитовидной железы и беременность ... 759
26.3.1. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса–Базедова) ... 759
26.3.2. Гипотиреоз ... 765
26.3.3. Эндемический эутиреоидный зоб ... 767
26.3.4. Аутоиммунный (зоб Хашимото) и послеродовый тиреоидиты ... 771
26.3.5. Рак щитовидной железы ... 773

25.2.2. Issue of safety of low molecular weight heparin (LMWH) in pregnancy ... 708
25.2.3. Tactics in hemorrhagic complications caused by the use of LMWH ... 711
25.2.4. Platelets function inhibitors: aspirin ... 712
25.2.5. Phosphodeisterase inhibitors: dipyridamole (Curantyl) ... 718
25.2.6. Vitamin K antagonists (indirect anticoagulants) ... 719
25.2.6.1. History of the discovery. Structure and mechanism of action of vitamin K antagonists ... 719
25.2.6.2. Issues of clinical use of Warfarin ... 731
25.2.6.3. Drug Interactions ... 733
25.2.6.4. Dose selection, duration of indirect coagulants therapy. Contraindications ... 741
25.2.6.5. Tactics of management of patients with excessively high INR values and with hemorrhagic complications ... 744
25.2.6.6. Tactics of the management of patients who take oral anticoagulants in case of necessity of invasive medical procedures ... 746
25.2.6.7. Indirect coagulants in obstetric practice ... 746
25.2.6.8. Complications of therapy with indirect coagulants ... 750
References ... 752

Chapter 26. Thyroid pathology and pregnancy ... 756
26.1. Thyroid gland: role of its hormones and function changes in pregnancy ... 756
26.2. Classification of thyroid diseases. Diagnosis ... 758
26.3. Thyroid diseases in pregnancy ... 759
26.3.1. Diffuse toxic goiter (Graves–Basedow disease) ... 759
26.3.2. Hypothyroidism ... 765
26.3.3. Endemic euthyroid goiter ... 767
26.3.4. Autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) and postpartum thyroiditis ... 771
26.3.5. Thyroid cancer ... 773

akusher-lib.ru

26.3.6. АФС и нарушения функции щитовидной железы ... 774
Литература ... 775

Глава 27. Анемии у беременных ... 776
27.1. Общее понятие, виды анемий. Причины их развития у беременных ... 776
27.2. Железодефицитная анемия ... 778
27.2.1. Обмен железа в организме. Понятие о ЖДА ... 778
27.2.2. Клиническая картина, диагностика и профилактика ЖДА ... 781
27.2.3. Лечение ЖДА ... 786
27.3. Фолатдефицитная и витамин-B_{12}-дефицитная анемии ... 789
27.3.1. Фолиевая кислота и витамин B_{12}. Причины их дефицита при беременности ... 789
27.3.2. Клиническая картина ... 790
27.3.3. Гипергомоцистеинемия: причины развития, осложнения беременности ... 791
27.3.4. Диагностика, профилактика и лечение фолиевой кислотой и витамином B_{12} ... 797
27.4. Гемолитические анемии ... 799
27.4.1. Микроангиопатическая гемолитическая анемия ... 801
27.5. Гемоглобинопатии: серповидно-клеточная анемия, талассемия, аутоиммунная гемолитическая, гипо- и апластическая анемии ... 802
Литература ... 808

Глава 28. Беременность и тромботические осложнения ... 810
28.1. Основные понятия о тромбозе. История вопроса ... 810
28.1.1. Теория тромбообразования в работах Рудольфа Вирхова ... 812
28.2. Факторы риска тромботических осложнений ... 818
28.3. Клинические проявления тромбозов ... 821
28.4. Диагностика ТГВ и ТЭЛА во время беременности ... 825
28.5. Ведение беременных с тромбофилией: профилактика и лечение ... 829
28.6. Противотромботические препараты и беременность ... 832
28.6.1. Осложнения антикоагулянтной терапии во время беременности со стороны плода и у матери ... 832

26.3.6. APS and thyroid function abnormalities ... 774
References ... 775

Chapter 27. Anemias in pregnant patients ... 776
27.1. General concept, types of anemias. Causes of its development in pregnant patients ... 776
27.2. Iron-deficiency anemia (IDA) ... 778
27.2.1. Body iron metabolism. Concept of IDA ... 778
27.2.2. Clinical presentation, diagnosis and prophylaxis of IDA ... 781
27.2.3. Management of IDA ... 786
27.3. Folic acid deficiency anemia and vitamin B_{12} deficiency anemia ... 789
27.3.1. Folic acid and vitamin B_{12}. Causes for their deficiency during the pregnancy ... 789
27.3.2. Clinical presentation ... 790
27.3.3. Hyperhomocysteinemia: causes of development, pregnancy complications ... 791
27.3.4. Diagnosis, prophylaxis and treatment with folic acid and vitamin B_{12} ... 797
27.4. Hemolytic anemias ... 799
27.4.1. Microangiopathic hemolytic anemia ... 801
27.5. Hemoglobinopathies: sickle cell anemia, thalassemia, autoimmune hemolytic, hypoplastic and aplastic anemias ... 802
References ... 808

Chapter 28. Pregnancy and thrombotic complications ... 810
28.1. General concept of thrombosis and background ... 810
28.1.1. Theory of thrombi formation in works of Rudolf Virchow ... 812
28.2. Risk factors for thrombotic complications ... 818
28.3. Clinical aspects of thromboses ... 821
28.4. Diagnostics of DVT and PATE in pregnancy ... 825
28.5. Management of patients with thrombophilia: prophylaxis and treatment ... 829
28.6. Antithrombotic drugs and pregnancy ... 832
28.6.1. Fetal and maternal complications of antithrombotic therapy during pregnancy ... 832

akusher-lib.ru

28.6.2. Ведение беременных с протезированными клапанами сердца: гепаринотерапия ... 835
28.7. Беременность, роды и послеродовый период. Наблюдение после операции ... 836
28.7.1. Антитромботическая терапия и спинальная или эпидуральная анестезия во время беременности ... 836
28.7.2. Основная стратегия ведения беременных с риском тромбоэмболических осложнений ... 837
Литература ... 841

Глава 29. Патогенетическое значение генетических форм тромбофилии ... 843
29.1. Понятие о патогенезе тромбофилии ... 843
29.2. Генетические тромбофилии, ответственные за нарушения в антикоагулянтном звене гемостаза ... 848
29.2.1. Резистентность к активированному протеину С и мутация фактора V Leiden ... 848
29.2.1.1. Механизмы APC-резистентности ... 849
29.2.1.2. Распространенность и клинические аспекты мутации фактора V Leiden ... 853
29.2.1.3. Другие причины резистентности к APC ... 856
29.2.2. Наследственный дефицит протеина С ... 857
29.2.2.1. Молекулярная генетика дефицита PC ... 858
29.2.2.2. Молекулярные механизмы наследственного дефицита PC ... 860
29.2.2.3. Конаследование APC-резистентности и дефицита PC ... 861
29.2.3. Наследственный дефицит протеина S ... 862
29.2.3.1. Молекулярные механизмы наследственного дефицита PS ... 864
29.2.4. Наследственный дефицит антитромбина III ... 865
29.2.4.1. Молекулярные механизмы наследственной недостаточности AT III ... 867
29.2.4.2. Клинические аспекты наследственного дефицита AT III ... 867

28.6.2. Management of pregnancy with prosthetic heart valves: heparin therapy ... 835
28.7. Pregnancy, delivery and postpartum period. Management after surgery ... 836
28.7.1. Antithrombotic therapy and spinal or epidural anesthesia during pregnancy ... 836
28.7.2. Main strategy of management of pregnant patients with the risk of thromboembolic complications ... 837
References ... 841

Chapter 29. Pathogenetic role of genetic forms of thrombophilia ... 843
29.1. Concept of thrombophilia pathogenesis ... 843
29.2. Genetic thrombophilias responsible for disorders of anticoagulant stage of hemostasis ... 848
29.2.1. Activated protein C (APC) resistance and Factor V Leiden mutation ... 848
29.2.1.1. APC-resistance mechanisms ... 849
29.2.1.2. Prevalence and clinical aspects of Factor V Leiden mutation ... 853
29.2.1.3. Other causes of APC-resistance ... 856
29.2.2. Hereditary protein C (PC) deficiency ... 857
29.2.2.1. Molecular genetics of PC deficiency ... 858
29.2.2.2. Molecular mechanisms of hereditary PC deficiency ... 860
29.2.2.3. Coinheritance of APC-resistance and PC deficiency ... 861
29.2.3. Hereditary protein S (PS) deficiency ... 862
29.2.3.1. Molecular mechanisms of hereditary PS deficiency ... 864
29.2.4. Hereditary antithrombin III (AT III) deficiency ... 865
29.2.4.1. Molecular mechanisms of hereditary AT III deficiency ... 867
29.2.4.2. Clinical aspects of hereditary AT III deficiency ... 867

akusherstvo.ru

29.2.5. Наследственный дефицит гепарин-кофактора II ... 869
29.2.6. Дефекты тромбомодулина ... 870
29.2.7. Ингибитор внешнего пути свертывания ... 872
29.2.8. Дефицит протеина Z ... 873
29.3. Дефекты системы фибринолиза ... 873
29.3.1. Дефицит плазминогена ... 875
29.3.2. Дефекты тканевого активатора плазминогена ... 876
29.3.2.1. Полиморфизм ингибитора активатора плазминогена PAI-1 ... 877
29.3.2.2. Клинические проявления, связанные с полиморфизмом PAI-1 ... 878
29.3.3. Связь полиморфизма гена PAI-1 с гинекологической и акушерской патологией ... 880
29.3.4. Дефицит фактора XII ... 884
29.3.5. Дисфибриногенемии ... 885
29.3.6. Гиперфибриногенемия ... 887
29.3.7. Мутации фактора XIII ... 888
29.3.8. Повышение уровня TAFI ... 890
29.4. Генетически обусловленные дефекты коагуляционного звена гемостаза ... 890
29.4.1. Мутация протромбина G20210A ... 890
29.4.2. Повышение уровней факторов VIII, VII, IX ... 893
29.5. Генетически обусловленные дефекты тромбоцитарного звена гемостаза ... 895
29.5.1. Синдром липких тромбоцитов ... 895
29.5.2. Полиморфизм генов тромбоцитарных гликопротеинов (рецепторов) как фактор риска тромбозов ... 896
29.5.2.1. Гликопротеины: GPIIb/IIIa, GPIa/IIa, GPIb-IX-V ... 897
29.5.2.2. Полиморфизмы GPIbα. Другие тромбоцитарные полиморфизмы ... 900
29.6. Генетический полиморфизм компонентов ренин-ангиотензиновой системы ... 902
29.7. Гипергомоцистеинемия ... 903
29.7.1. Пороки развития плода, связанные с гипергомоцистеинемией. Профилактика ... 906
Литература ... 912

29.2.5. Hereditary heparin cofactor II deficiency ... 869
29.2.6. Thrombomodulin defects ... 870
29.2.7. Extrinsic coagulation pathway inhibitor ... 872
29.2.8. Protein Z deficiency ... 873
29.3. Fibrinolytic system defects ... 873
29.3.1. Plasminogen deficiency ... 875
29.3.2. Tissue plasminogen activators defects ... 876
29.3.2.1. Polymorphism of plasminogen activator inhibitor PAI-1 ... 877
29.3.2.2. Clinical manifestations related to the polymorphism of PAI-1 ... 878
29.3.3. Associations between PAI-1 polymorphism and gynecological and obstetric pathology ... 880
29.3.4. Factor XII deficiency ... 884
29.3.5. Dysfibrinogenemias ... 885
29.3.6. Hyperfibrinogenemia ... 887
29.3.7. Factor XIII mutations ... 888
29.3.8. TAFI level increase ... 890
29.4. Genetically caused defects of coagulation stage of hemostasis ... 890
29.4.1. Prothrombin G20210A mutation ... 890
29.4.2. Increased level of factors VIII, VII, IX ... 893
29.5. Genetically caused defects of platelets stage of hemostasis ... 895
29.5.1. Sticky platelet syndrome ... 895
29.5.2. Polymorphism of platelet glycoproteins (receptor) genes as the factor of thromboses risk ... 896
29.5.2.1. Glycoproteins GPIIb/IIIa, GPIa/IIa, GPIb-IX-V ... 897
29.5.2.2. Polymorphisms of GPIbα. Other platelet polymorphisms ... 900
29.6. Genetic polymorphism of renin-angiotensin system components ... 902
29.7. Hyperhomocysteinemia ... 903
29.7.1. Fetal malformations related to hyperhomocysteinemia. Prophylaxis ... 906
References ... 912

akusherki.ru

ПРЕДИСЛОВИЕ

Проблемы важнее решения. Решения могут устареть, а проблемы остаются.

Нильс Бор

Во все времена проблема материнской и детской заболеваемости и смертности оставалась наиболее актуальной. Со временем появилось понятие беременности высокого риска, во многом связанное со значительным прогрессом в понимании патогенеза осложнений беременности и возможностей прогнозирования этих состояний, а также патогенетической их профилактики и терапии.

Последние четверть века успехи в области смежных клинических дисциплин (кардиологии, терапии, кардиохирургии, гематологии, неврологии, нейрохирургии, онкологии и пр.) способствовали увеличению количества беременных с разнообразными экстрагенитальными заболеваниями. Это существенно увеличило общее количество беременных групп высокого риска, а также создало новые сложности в безопасном ведении и родоразрешении этих пациенток, что послужило поводом к написанию книги.

Материалы, изложенные в данной монографии, — это анализ мировой литературы и более чем 25-летний собственный опыт ведения пациенток высокого и высочайшего риска. Также в монографии отражены современные научные представления о патогенезе ряда осложнений, которые имеют определяющее значение в снижении материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Рассматриваются многочисленные системные синдромы: системного воспалительного ответа, антифосфолипидный, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, метаболический, синдром потери плода и др.

Отдельные главы посвящены течению беременности при тромботических осложнениях, новообразованиях репродуктивной системы, патологии почек, сердечно-сосудистых заболеваниях и др. Подробно описывается ведение беременности при артериальных тромбозах у пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе, патогенез и профилактика тромбоэмболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца. Затронуты аспекты генетических форм тромбофилии.

Уделяется внимание применению натурального прогестерона в акушерско-гинекологической практике, фолиевой кислоты и препаратов магния при беременности. Отдельная глава посвящена антитромботическим препаратам, применяемым в акушерстве.

В создании данной монографии весьма важная роль принадлежит выдающемуся врачу, руководителю акушерской клиники Корнеллского университета (Нью Йорк, США), проф. Фрэнку Червенаку, с которым у меня и моих учеников в последние годы сложились творческие и дружеские отношения.

Идея совместной книги родилась в его клинике во время моего пребывания в Корнеллском университете в качестве приглашенного профессора. Дискуссии после моих выступлений перед сотрудниками акушерской клиники, а также врачами и резидентами в New York Weill Cornell Medical Center, Lincoln Medical and Mental Health Center, New York Hospital Queens, Jamaica Hospital Medical Center убедили нас в необходимости совместной работы над книгой.

akusherlib.ru

Международное сотрудничество, с моей точки зрения, является одним из важнейших факторов совершенствования любого врача, особенно профессора, руководителя кафедры и клиники. Этот модус существует и приветствуется во всех развитых странах, он был обязательным компонентом в работе профессоров в Российской империи.

Особую благодарность я приношу профессору В.О. Бицадзе, одной из наиболее талантливых моих учениц, ставшей за последние годы общепризнанным и чрезвычайно востребованным специалистом и у нас в стране, и в мире, особенно по проблемам ведения беременности высокого и высочайшего риска, жизнеугрожающих состояний, чреватых опасностью материнской смерти.

Испытываю чувство благодарности и гордости за всех соавторов монографии, абсолютное большинство из которых являются моими учениками, и желаю им дальнейших успехов.

Надеюсь, книга будет полезной для всех врачей, стоящих на страже здоровья будущих матерей и детей.

Член-корреспондент РАН,
профессор
А.Д. Макацария

akusher-lib.ru

PREFACE

Problems are more variable than solutions.
Solutions may become obsolete, while problems remain.

Niels Bohr

All the time, the problem of maternal and fetal morbidity and mortality remained the most actual. Over time there was a concept of a high-risk pregnancy, a lot of it associated with the huge progress of understanding pathogenesis of pregnancy complications and the possibilities of prediction and pathogenetic prophylaxis and therapy of this state.

The last quarter of the century achievements in area of clinical related disciplines (cardiology, therapy, cardiac surgery, hematology, neurology, neurosurgery, oncology and others) promoted increase in number of pregnant women with extragenital diseases. It significantly increased total of high-risk pregnancy women and created new difficulties in safe management of pregnancy and labour of these women that was the cause of writing of the book.

The materials stated in this monograph are an analysis of world literature and more than 25-year own experience of maintaining high-risk patients. Also modern scientific ideas of pathogenesis of some complications are reflected in the monograph and have the defining value in decrease of maternal and perinatal morbidity and mortality. In the monograph multiple systemic syndromes are considered — systemic inflammatory response, antiphospholipid, disseminated intravascular coagulation, metabolic, fetal loss syndrome and others. Certain chapters are devoted to the course of pregnancy at thrombotic complications, reproductive system neoplasms, renal pathology, cardiovascular diseases and others. Are in detail described the management of pregnancy at arterial thromboses in patients with history of stroke, pathogenesis and prophylaxis of thromboembolism in pregnant women with artificial heart valves. Some aspects of genetic thrombophilia are discussed.

The attention to application of natural progesterone, folic acid and magnesium supplements during pregnancy is paid. Certain head is devoted to antithrombotic agents used in pregnancy.

In the creating of this monograph very important role belongs to the outstanding scientist and the doctor, the Chairman of Obstetrics and Gynecology Department of New York Weill Cornell Medical Center, M.D., professor Frank A. Chervenak with whom I and my students had creative and friendly relations.

The idea of joint book was born durin my visit to Weill Cornell University as a visiting professor. Debates after my performances before the doctors and residents of New York Weill Cornell Medical Center, Lincoln Medical and Mental Health Center, New York Hospital Queens and Jamaica Hospital Medical Center convinced us of need of collaboration over the book.

The international cooperation from my point of view is one of the most important factors of improvement of any doctor, especially professors or the head of clinic or department. This mode exists and is welcomed in all developed countries, it was an obligatory component in work of professors in Russian Empire.

I express special gratitude to professor V.O.Bitsadze, one of my most talented fellows, who became in recent years extremely demanded expert in Russia and in the world, especially on high-risk pregnancy problems, life-threatening conditions with risk of maternal mortality.

I feel gratitude and pride of all monograph coauthors, the absolute majority of whom are my students and I wish them future success.

I hope the book will be useful for all doctors guarding of future mothers and children.

Corresponding member
of the Russian Academy of Sciences,
professor
Alexander D. Makatsariya

elibrary.ru

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

17-КС — 17-кетостероиды
17-НОСS — 17-гидроксикортикостероид
β_2-GPI — бета-2-гликопротеин-1 (иммуноглобулины классов IgG, -A, -M)
АВР — активированное время рекальцификации
АГ — артериальная гипертензия
АГ—АТ — (комплексы) антиген—антитело
АГП — антенатальная гибель плода
АД — артериальное давление
АДФ/ADP — аденозиндифосфат
АДФаза — аденозиндифосфатаза
АЗКЦ — антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность
АИК — аппарат искусственного кровообращения
аКЛ/АКА — антитела к кардиолипину/антикардиолипиновые антитела
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АЛТ — аланинаминотрансфераза
Анти-β_2-GPI — антитела к бета-2-гликопротеину-1
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АСБ — анафилактоидный синдром беременности
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТ — антитела
АТ II — ангиотензин II
АТ III — антитромбин III
АТФ — аденозинтрифосфат
АФА — антифосфолипидные антитела
АФС — антифосфолипидный синдром
аФС — антифосфотидилсерины
АХ — ацетилхолин
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
АЭАТ — антиэндотелиальные антитела

БВ — бактериальный вагиноз, болезнь Вилльбранда
БПР — бипариетальный размер
бфДНК — бесклеточная фетальная ДНК
БХ — бихориальная

ВА — волчаночный антикоагулянт
ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин
ВГТ — врожденная геморрагическая телеангиоэктазия
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВМК — высокомолекулярный кининоген
ВМС — внутриматочная спираль
в/п — вентиляционно-перфузионный
ВПГ — вирус простого герпеса
ВПР — врожденные пороки развития
ВПС — врожденный порок сердца
ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии
ВТ — венозный тромбоз
ВТЭ — венозный тромбоэмболизм
ВУЗРП — внутриутробная задержка роста плода

ГБ — гипертоническая болезнь
ГБО — гипербарическая оксигенация
ГГЦ — гипергомоцистеинемия

akusher-lib.ru

ГЗА — гепаринзависимые антитела
ГИ — гиперинсулинемия
ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ГК — глюкокортикоиды
ГКС — глюкокортикостероиды
Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМК — гладкомышечные клетки
ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон
ГР — гормон роста
ГСГ — гормонсвязывающий глобулин
ГСПГ — гепарансульфат—протеогликан (комплекс)
ГТФ — гуанозинтрифосфат
ГУ — гиперурикемия
ГУС — гемолитико-уремический синдром

ДАД — диастолическое артериальное давление
ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДГЭА-С — дегидроэпиандростерона сульфат
ДИ/CI — доверительный интервал
ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП — дефект межпредсердной перегородки
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНТ — дефекты нервной трубки
ДТЗ — диффузный токсический зоб
ДЦП — детский церебральный паралич

ЕТ — эндотелин

ЖДА — железодефицитная анемия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ЗГТ — заместительная гормональная терапия
ЗРП — задержка роста плода

ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИМ — инфаркт миокарда
ИМТ — индекс массы тела
ИНСД — инсулинонезависимый сахарный диабет
ИНФ — интерферон
ИПГ — импедансная плетизмография
ИППП — инфекции, передающиеся половым путем
ИР — инсулинорезистентность
ИТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура

КА — коэффициент атерогенности
КАФС — катастрофический АФС
КДД — конечно-диастолическое давление
КДО — конечно-диастолический объем
КДР — конечно-диастолический размер
КЛЦМ — киназа легких цепей миозина
КМА — клеточные молекулы адгезии
КОК — комбинированные оральные контрацептивы
КТ — компьютерная томография
КТГ — кардиотокография
КТМС — корригированная транспозиция магистральных сосудов
КТР — копчико-теменной размер
КТРГ/CRH — кортикотропин-рилизинг-гормон
КЭЭ — конъюгированные эквин-эстрогены

ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛИФ — лейкемия-ингибирующий фактор
ЛПа — липопротеин(а)
ЛПБ/LPB — липополисахаридсвязывающий белок
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛППП — липопротеины промежуточной плотности
ЛПС — липополисахарид

МБ — многоплодная беременность
МВ — минутный выброс
МНО/INR — международное нормализированное отношение
МОК — минутный объем крови
МОС — минутный объем сердца
МПА — медроксипрогестерона ацетат
мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота
МРТ — магнитно-резонансная томография
МС — метаболический синдром
МСК СМА — максимальная скорость кровотока в средних мозговых артериях плода
МСМ — микрососуды мозга
МТП — митохондриальный трифункциональный протеин
МХ — монохориальная
МЧ — микрочастицы

НАД — никотинамид-адениндинуклеотид
НАДФ — никотинамид-адениндинуклеотид-фосфат
НЛФ — неполноценность (недостаточность) лютеиновой фазы

akusher-lib.ru

НМГ — низкомолекулярный гепарин
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
НТГ — нарушение толерантности к глюкозе
НФГ — нефракционированный гепарин
НЭЖК — неэтерифицированные жирные кислоты

ОАГА — отягощенный акушерско-гинекологический анализ
ОАК — оральные антикоагулянты
ОАП — открытый артериальный проток
ОДН — острая дыхательная недостаточность
ОЖДП — острая жировая дистрофия печени
ОК — оральные контрацептивы
ОЛВС — острое локализованное внутрисосудистое свертывание
оЛПНП — окисленные липопротеины низкой плотности
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
ОПВ — околоплодные воды
ОПН — острая почечная недостаточность
ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов
ОР — относительный риск
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
ОСС — общее сосудистое сопротивление
ОТ/ОБ — отношение объема талии к объему бедер
ОХС — общий холестерин
ОЦК — объем циркулирующей крови
ОШ — отношение шансов

П — прогестерон
ПВ — протромбиновое время
ПДР — предполагаемая дата родов
ПДФ — продукты деградации фибриногена и фибрина
ПИ — протромбиновый индекс
ПЛГ — первичная легочная гипертензия
ПМК — пролапс митрального клапана
ПНЭС — послеродовый нейроэндокринный синдром
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПРК — послеродовая кровопотеря
ПРЛ — пролактин
ПС — перинатальная смертность
ПТ — послеродовый тиреоидит
ПТШ — протеины теплового шока
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭ — преэклампсия
ПЯЛ/ПМЛ/PMN — полиморфно-ядерные нейтрофилы (лейкоциты)

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАС — ренин-ангиотензиновая система
РДСВ — респираторный дистресс-синдром взрослых
РК — прекалликреин
РКМФ — растворимые комплексы мономеров фибрина
РМЖ — рак молочной железы
РНК — рибонуклеиновая кислота
РШМ — рак шейки матки
РЯ — рак яичника

САД — систолическое артериальное давление
СВ — сердечный выброс
СГЯ — синдром гиперстимуляции яичников
СД — сахарный диабет
СЖК — свободные жирные кислоты
СЗП — свежезамороженная плазма
СЗРП — синдром задержки роста плода
СКВ — системная красная волчанка
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СНС — симпатическая нервная система
СПКЯ — синдром поликистозных яичников
СПОН — синдром полиорганной недостаточности
СПП — синдром потери плода
СРБ — С-реактивный белок
ССВО/SIRS — синдром системного воспалительного ответа
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССС — сердечно-сосудистая система
СФФГ — синдром фето-фетальной гемотрансфузии
СЭО — средний объем эритроцитов

Т — тестостерон
$Т_3$ — трийодтиронин
$Т_4$ — тироксин
ТАТ — комплекс тромбин—антитромбин
ТВ — тромбопластиновое время
ТВЭ — трансвагинальная эхография
ТГ — триглицериды
ТГБП — тетрагидробиоптерин
ТГВ — тромбоз глубоких вен
ТИА — транзиторная ишемическая атака
ТМ — тромбомодулин
ТМА — тромботическая микроангиопатия

akusher-lib.ru

ТПО — тиреоидная пероксидаза
ТТГ — тиреотропный гормон
ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТЭГ — тромбоэластография
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

УЗ — ультразвуковой
УЗИ — ультразвуковое исследование
УО — ударный объем

ФАТ — фактор активации тромбоцитов
ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ФИ — фосфатидилинозитолы
ФКГ — фонокардиография
ФЛ — фосфолипиды
ФПН — фетоплацентарная недостаточность
ФС — фосфатидилсерины
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ФХ — фосфатидилхолин
ФЭ — фосфатидилэтаноламин

ХГ — хорионический гонадотропин
ХГЧ — ХГ человека
ХЛВС — хроническое локализованное внутрисосудистое свертывание
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ХС — холестерин

цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЦВД — центральное венозное давление
ЦМВ — цитомегаловирус
ЦНС — центральная нервная система
ЦОГ — циклооксигеназа
ЦТЛ — цитотоксические Т-клетки

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЩЖ — щитовидная железа
ЩФ — щелочная фосфатаза

$Э_2$ — эстрадиол
ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация
ЭК — эндотелиальные клетки
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
Экто-АДФаза — эктоаденозиндифосфатаза
ЭОВ — эмболия околоплодными водами
ЭР — эстрогеновый рецептор
Эхо-КГ — эхокардиография
ЭЭ — этинилэстрадиол

A2AR — α_2-адренергический рецептор
ACE — ангиотензинпревращающий фермент
ADAMTS-13 — дезинтегринподобная металлопротеаза с последовательностью 13 по типу тромбоспондина-1
AGT — ангиотензиноген
Ag vFW — антиген фактора фон Виллебранда
ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела
AP-1 — активирующий протеин-1
APC — активированный протеин С
APC-R — резистентность к активированному протеину
aPL — антифосфолипидные антитела
ASP — протеин, стимулирующий ацилирование

BPI — протеин, повышающий проницаемость

C4bBP — белок, связывающий компонент комплемента c4b
CARS — компенсированный системный противовоспалительный ответ
CBS — цистатионин-B-синтаза
CD — кластер дифференцировки
ClfA, -B — клампинг-фактор A, B
CR4 — рецептор 4 для фрагмента комплемента
Crry — мембраносвязанный комплемент, регулирующий протеин
CTAP III — пептид, активирующий соединительную ткань, III

DAF/ФУД (*син.* CD55) — фактор ускорения диссоциации (распада)
dPT — разведенный тканевой тромбопластин
dRVVT — время разведенного яда гадюки Рассела

EDHF — эндотелиальный гиперполяризующий фактор
EDRF — эндотелиальный релаксирующий фактор
EGF — эпидермальный фактор роста
ELISA — иммуноферментный анализ
Eng — эндоглин
eNOS (NOS III) — эндотелиальная (третья изоформа NOS)
EPCR — эндотелиальный рецептор протеина C/APC
EPR-1 — клеточный протеазный рецептор-1
ET-1 — эндотелин-1

F1+2 — фрагменты 1+2 протромбина
FDP — продукты деградации фибриногена и фибрина

akusher-lib.ru

FGF-β — фактор роста фибробластов-бета
FM/ФМ — фибрина мономер
FV Leiden — фактор V Лейден, лейденовская мутация фактора V

Плазменные факторы свертывания крови:

FI — фибриноген
FII — протромбин
FIIa — активная форма фактора II (тромбин)
FIII — тромбопластин
FIV — ион Ca^{2+}
FV — акцелератор-глобулин
FVI — исключен из классификации
FVII — проконвертин
FVIII — антигемофильный глобулин, антигемофильный глобулин А
FVIII:FW — комплекс фактор VIII:фактор Виллебранда (компонент комплекса фактора VIII)
FIX — Кристмас-фактор, антигемофильный фактор В
FX — фактор Стюарта–Прауэра
FXa — активная форма фактора X (протромбиназа)
FXI — плазменный предшественник тромбопластина
FXII — фактор Хагемана
FXIII — фибринстабилизирующий фактор

GP — гликопротеин
GPL — международная единица концентрации АКА (GPL = IgG phospholipid units)

Hb — гемоглобин
HC II — фактор гепарина II
HCV — вирус гепатита С
HELLP-синдром — гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения
HIF — индуцированный гипоксией фактор
HIPA — тест гепарин-индуцированной активации тромбоцитов
HLA — человеческий лейкоцитарный антиген
HLA-DR — антигены главного комплекса гистосовместимости II класса
HNF1 — ядерный фактор гепатоцитов-1
HS — гепарансульфат
HUVEC — человеческие эндотелиальные клетки пупочной вены/эндотелиальные клетки умбиликальной вены человека

ICAM-1 — интерцеллюлярная молекула адгезии-1
IFN-γ — интерферон-гамма
Ig(s) — иммуноглобулин(-ы)
IGF/ИФР — инсулиноподобный фактор роста
IkB — ингибитор каппа В
IL/ИЛ — интерлейкин
IL-1R — рецептор интерлейкина-1
IL-1Ra — антагонист рецептора IL-1
IL-1RI и IL-1RII — рецепторы IL-1 первого и второго типа/IL-1-связывающие протеины первого и второго типа
iNOS (NOS II) — индуцибельная NOS (вторая изоформа NOS)
IP-рецептор — рецептор PGI_2
IRS — субстрат инсулинового рецептора

LFA-1, -2,-3 — функциональные антигены лейкоцитов -1, -2, -3
LIF — лейкемический ингибирующий фактор
L-NMMA — N-монометил-L-аргинин
LPL — липопротеинлипаза
LT — лейкотриены

MAC — мембраноатакующий комплекс
MBL — маннозасвязанный лептин
MCP — мембранный кофакторный протеин
MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1
MHC/ГКГС — главный комплекс гистосовместимости
MSH — меланоцитстимулирующий гормон
MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза
MTHFR C677T — метилентетрагидрофолатредуктаза C677T
MTR — метионинсинтаза
MTRR, *син.* MSR — метионинсинтазы редуктаза

NAP-2 — нейтрофилактивирующий пептид-2
NF-kB — ядерный фактор каппа В
NK-клетки — клетки-естественные киллеры
NMDA-рецепторы — N-метил-D-аспартат-рецепторы
nNOS (NOS I) — нейронная NOS (первая изоформа NOS)
NO — оксид азота
NOS — NO-синтаза
NPY — нейропептид-гамма

OONO — пероксинитрит-анион
OSM — онкостатин

PAF — фактор активации тромбоцитов
PAI — ингибитор активатора плазминогена

akusher-lib.ru

PAI-1, PAI-2, PAI-3 — ингибиторы активатора плазминогена-1, -2, -3
PAP — комплекс плазмин—антиплазмин
PAR(s) — рецептор(-ы), активируемый(-е) протеазами
PAT — тест агрегации тромбоцитов
PC — протеин С
PDGF — тромбоцитарный фактор роста
PF4 — тромбоцитарный фактор-4
PG(s) — простагландин(-ы)
PGH_2 — простагландин H_2 (эндопероксид)
PGI_2 — простагландин I_2 (простациклин)
PIBF — прогестерон-индуцированный блокирующий фактор
Placenta praevia — предлежание плаценты
PL-1, -2 — плацентарные лактогены-1, -2
PLA_2 — фосфолипаза A_2
PlGF — плацентарный фактор роста
PMN — полиморфно-ядерные нейтрофилы (лейкоциты)
PP13 — плацентарный протеин-13
PR-B — рецептор прогестерона B
PS — протеин S
PSGL-1 — гликопротеиновый лиганд P-селектина-1
Pt — протромбин

RANTES — белок, регулируемый при активации, в норме экспрессируемый и секретируемый Т-клетками
RR — относительный риск

S1P — сфингозин-1-фосфат
SAA — сывороточный амилоид А
sCD14 — плазменный (растворимый) мембранный рецептор (CD14)
$SERM_S$ — селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов
sFlt — растворимый рецептор VEGF
SIDS — синдром внезапной смерти у младенцев
sR — плазменные (растворимые) рецепторы
SR-A(s) — скевенжер-рецептор(-ы) А
STATs — сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции
sTNF-αR — плазменные рецепторы TNF-α

TAFI/TAPI — тромбин-активируемый ингибитор фибринолизы
TF — тканевой фактор
TFPI — ингибитор пути тканевого фактора
TGF-β, -γ — трансформирующий фактор роста-бета, -гамма
Th — Т-хелперы
TLR — Toll-подобный рецептор
TNF-α/ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа
t-PA — тканевой активатор плазминогена
t-PAR, u-PAR — рецепторы t-PA, u-PA
TRADDs — TNF-ассоциированные домены смерти
TSP-1 — тромбоспондин-1
TXA_2 — тромбоксан A_2

ULvWF — ультравысокомолекулярные мультимеры vWF
u-PA — урокиназный активатор плазминогена
u-RAR — урокиназный рецептор ретиноевой кислоты

VCAM-1 — сосудистая молекула адгезии-1
VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста
VNTR — варьирующее количество тандемных повторов
vWF — фактор фон Виллебранда

akushet-ib.ru

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ВЫСОКОГО РИСКА

Термин «беременность высокого риска», при которой имеют место неблагоприятные материнские и фетальные исходы, впервые сформулирован около 30 лет назад. В конце 1960-х годов отмечалось значительное снижение уровня материнской смертности в связи с появлением банков крови и освоением техник проведения гемотрансфузий, широким использованием антибиотиков и выработкой тактики лечения гипертонии при беременности. Впоследствии повышенное внимание стало уделяться фетальным/неонатальным осложнениям, а также попыткам выделения групп беременных женщин, подвергающихся тем или иным факторам риска во время гестационного процесса. В конце 1980-х годов усовершенствованное понимание патофизиологии фетальных осложнений в сочетании с появлением новых технических возможностей привело к разработке улучшенных диагностических и терапевтических алгоритмов.

1.1. Планирование беременности. Идентификация пациенток высокого риска

Консультирование на этапе планирования беременности. Консультирование на этапе планирования беременности должно стать основной формой профилактических мероприятий для женщин, планирующих беременность. Наиболее важными моментами представляются консультирование женщин специалистами разных профилей, диагностика заболеваний, требующих коррекции, оценка возможных рисков применения тех или иных фармпрепаратов и их потенциальное влияние на плод, когда их прием следует продолжить во время беременности. В лучшем случае многие сопутствующие заболевания можно вылечить до наступления беременности, в худшем — имеется возможность полностью информировать пациентку о возможных осложнениях. Ниже приведены некоторые *наиболее распространенные показания для консультирования на этапе планирования беременности.*

- Возраст старше 35 лет.
- Риск генетических аномалий (наличие генетических и хромосомных аномалий у ребенка в предыдущую беременность, Х-сцепленные заболевания, врожденные метаболические нарушения, повышенный риск дефектов нервной трубки).
- Хронические заболевания матери (сахарный диабет — СД, сердечно-сосудистые заболевания — ССЗ, хроническая гипертензия, почечная недостаточность, коллагенозы, системная красная волчанка — СКВ, антифосфолипидный синдром — АФС, конвульсивные расстройства, хронические инфекции (генитальный герпес, вирус иммунодефицита человека — ВИЧ), гематологические заболевания (талассемия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура — ТТП)).
- Изоиммунизация.
- Преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) в анамнезе.
- Синдром потери плода.
- Кесарево сечение в анамнезе.

akusher.ip.ru

Идентификация пациенток высокого риска. Группа беременных высокого риска составляет основную часть материнской и фетальной заболеваемости и смертности. Выделение групп риска чрезвычайно важно с точки зрения прогнозирования возможных исходов беременности и незамедлительной помощи акушера-гинеколога в неотложных ситуациях. Так, определяют следующие группы.

1. ***Медицинские состояния для пациенток группы беременности высокого риска*** (хроническая гипертония, диабет, астма, тромбофилия (например, пациентки с тромбоэмболией легочной артерии — ТЭЛА в анамнезе), ССЗ, эпилепсия, генетические заболевания у родственников, гемоглобинопатии, заболевания почек, психические заболевания, СКВ или другие болезни соединительной ткани, наркотическая или алкогольная зависимость, курение, резус-аллоиммунизация, носительство гепатита В, ВИЧ, сифилис, гонорейная или хламидийная инфекция, асимптоматическая бактериурия).
2. ***Акушерские факторы риска*** (преждевременные роды в анамнезе (менее 36, 32 и 28 нед.), мертворождения в анамезе, синдром задержки роста плода — СЗРП в анамнезе, неонатальная гибель плода в анамнезе, дети с детским церебральным параличом — ДЦП, кесарево сечение в анамнезе, ИЦН в предыдущую беременность, преэклампсия до 32-й недели беременности в анамнезе, предыдущая беременность ребенком с хромосомными аномалиями, анатомические дефекты строения матки, травма шейки матки в анамнезе).
3. ***Пациенток группы высокого риска, определенного специалистом пренатальной диагностики.*** К таким беременным относятся следующие.
   - *Женщины с состояниями, которые могут потребовать проведения инвазивных пренатальных процедур для диагностики или лечения* (резус-аллоиммунизация, неиммунологическая водянка беременных, обструкция мочевого тракта плода).
   - *Женщины с тяжелыми осложнениями, влияющими на течение беременности* (инсулинозависимый диабет, искусственные клапаны сердца, кардиомиопатии, СКВ, серповидно-клеточная анемия).
   - *Женщины с* повторяющимися *неблагоприятными акушерскими исходами* (потери плода во II триместре беременности, мертворождения, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек).
   - *Женщины с тяжелыми акушерскими осложнениями* (преэклампсия/эклампсия с развитием почечной недостаточности, отека легких; тяжелый HELLP-синдром — гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения; подозрение на несостоятельность шейки матки после 20-й недели гестации).

Оптимальное время для идентификации пациенток высокого риска — этап планирования беременности. В этом случае врач обязан информировать пациентку о возможных осложнениях, принять необходимые меры для профилактики. Также этот момент важен с точки зрения психологии: женщина окажется морально подготовленной к возможным осложнениям беременности, которые могут возникнуть. Акушеры-гинекологи во время первичной консультации должны обращать внимание на следующее.

1. Важность каждого фактора риска, выявленного во время сбора анамнеза и обследования пациентки.
2. Потенциальные эффекты каждого фактора риска на беременность.
3. Изменения данных эффектов во время беременности.
4. Потенциальные ограничения женщины, обусловленные наличием тех или иных факторов риска, продолжительность этих ограничений (снижение физической активности, половой покой).
5. Исследования, которые могут потребоваться для мониторинга состояния матери и плода.
6. Прогнозы исходов беременности.
7. Доступная приблизительная стоимость ведения беременности с учетом возможной продолжительной госпитализации и частых диагностических тестов.

Как отмечалось ранее, консультирование пациенток на этапе планирования беременности представляется чрезвычайно важным. Также учитываются и ***важные моменты идентификации пациенток высокого риска.***

1. Пациентки с диабетом, резус-иммунизацией, историей преждевременных родов, синдромом потери плода, а также те, которые имеют потенциальную возможность передачи генетических заболеваний, — группа беременных, обязательно выделяющаяся на этапе планирования беременности.

akusher.ru

2. Тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование каждой беременной пациентки — по нашему мнению, лучший способ выявления пациенток группы высокого риска.
3. Наиболее достоверное время для определения гестационного срока (измерение копчико-теменного размера (КТР) плода по УЗИ) — до 14 нед. беременности.
4. Цель бережного ведения беременности: недопущение неблагоприятных материнских и плодовых исходов. Наиболее тяжелые осложнения беременности — материнская смерть, мертворождение, неонатальная смерть, преждевременные роды, тяжелая преэклампсия.
5. Учитывание частых причин материнской смертности: кровотечения, гипертония, инфекции, тромбоэмболические осложнения, аборты.
6. Большинство случаев мертворождения в основном бывает неизвестной этиологии или следствием непредотвратимых состояний (анеуплоидии, мультифакториальные дефекты, отслойка плаценты).

1.2. Диагностика в акушерстве. Профилактика преждевременных родов

УЗИ. Данная диагностика — наиболее точный метод, позволяющий выявить патологию плода, прикрепления плаценты, оценить количество околоплодных вод, провести оценку плодово-материнского кровотока и т.д. При подозрении на отклонение в развитии беременности пациентку обязательно направляют на УЗИ (табл. 1.1).

Определение срока беременности. Точная оценка гестационного срока — ключевой момент в акушерстве, в первую очередь для определения предполагаемой даты родов. Критерии, используемые в акушерстве для максимально точного определения срока беременности, представлены в табл. 1.2.

Диагностика структурных аномалий плода. УЗ-диагностика структурных аномалий плода позволяет определить:

1) выбор соответствующего уровня акушерской и неонатальной помощи;
2) идентификацию следующих аномалий:
   - несовместимых с жизнью, возможность избежать кесарева сечения;
   - фетальных хромосомных;
   - совместимых с жизнью, но потенциально инвалидизирующих, что позволяет при необходимости прервать беременность на ранних сроках.

Оценка фетального и материнского кровотока с помощью доплерометрии. Проведение доплерометрического исследования позволяет выявить нарушение плацентарного кровотока и может служить индикатором аномалий плода, а также определить:

- СЗРП (биометрия менее 10 персентилей);
- предполагаемую дату родов (ПДР) у плодов с тяжелой формой СЗРП.

Факторы риска, ассоциированные с СЗРП: хроническая артериальная гипертензия (АГ), хронические заболевания почек, заболевания соединительной ткани, СД, никотиновая зависимость, наркозависимость, СЗРП в анамнезе, недостаточная прибавка

Таблица 1.1

Показания для проведения УЗИ в акушерстве

Показания	Клинический пример
Подозрение на аномалии развития плода	Анамнез, указывающий на наличие *spina bifida*, пороков сердца, воздействие тератогенных факторов, высокий риск хромосомных проблем по результатам биохимических скринингов
Подозрение на патологию мио- и эндометрия	Анамнез, указывающий на наличие миомы матки, синдром потери плода, ИЦН
Подозрение на СЗРП	Биометрия плода менее 10 персентилей, артериальная гипертензия, заболевания почек
Подозрение на фетальную макросомию	СД матери, ожирение
Оценка биофизического статуса плода	УЗ-оценка дыхательных движений плода, объема околоплодных вод
Предстоящие инвазивные процедуры	Амниоцентез, биопсия ворсин хориона, кордоцентез

akusher.ru

Таблица 1.2

Оценка срока беременности

Параметр	Точность/погрешность	Комментарий
Клинические данные		
Дата последней менструации	± 2 нед.	Зависит от продолжительности цикла
Размер матки в I триместре	± 2 нед.	Зависит от навыков врача
Аускультация сердцебиения плода	± 2 нед.	Обычно в 20 нед. (фетоскоп)
Высота дна матки	± 3 нед.	Зависит от конституции женщины
Сонографические параметры		
Диаметр плодного яйца	± 5 дней	Зависит от формы плодного яйца, проводится с 4–5-й недели
Копчико-теменной размер	± 3 дня	Проводится с 6-й до 12-й недели
Бипариетальный размер (БПР, мм), длина бедра	± 10 дней	При измерении на 15–22-й недели

массы тела за беременность (менее 5 кг к моменту начала III триместра), дефицит массы тела до беременности.

Классификация причин СЗРП. Выделяют два типа причин, лежащих в основе СЗРП: эндогенные и экзогенные.

К эндогенным причинам относятся конституциональные особенности, генетические аномалии (трисомии 13, 18), токсические факторы (алкоголь, никотин, вирусы), тератогенные факторы (радиация, наркотические вещества).

Экзогенные причины: недостаточное поступление питательных веществ в организм матери, ССЗ, тяжелая анемия (плацентарные нарушения), гипертензия матери, аутоиммунные заболевания (АФС, СКВ), инфекция плаценты (маточные факторы), аномалии мюллерового протока (двурогая матка), фиброид, многоплодная беременность.

Кордоцентез. Показания к кордоцентезу: быстрое кариотипирование, фетальная изоиммунизация, фетальная инфекция, неиммунная водянка, синдром фето-фетальной трансфузии, аллоиммунная тромбоцитопения, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

Антенатальный мониторинг плода. Позволяет проводить оценку состояния плода на основе контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) и двигательной активности плода.

Оценка состояния амниотической жидкости. Объем амниотической жидкости — важнейший индикатор состояния плода. Увеличение или снижение объема околоплодных вод ассоциировано с неблагоприятными акушерскими исходами. Мониторинг количества амниотической жидкости с помощью УЗИ крайне важен как прогностический фактор для оценки акушерской ситуации. Биохимический анализ

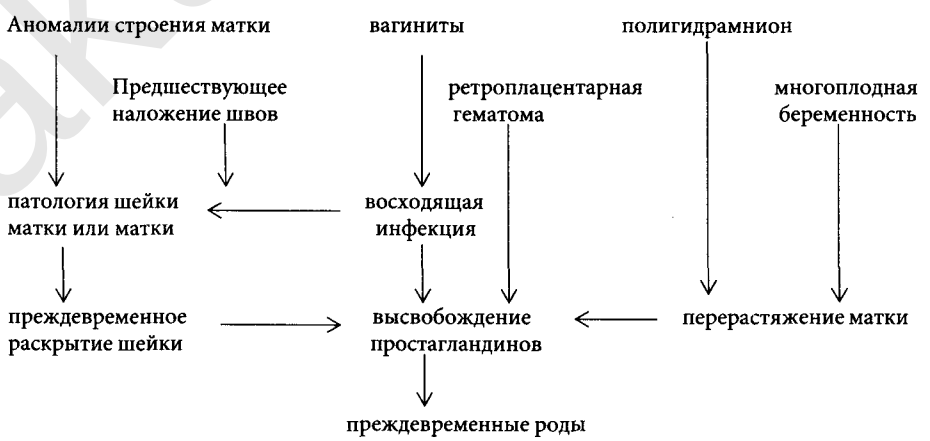


Схема 1.1. Развитие преждевременных родов

akusher.ru

состава околоплодных вод при соответствующих показаниях может быть проведен с помощью инвазивных методов (амниоцентез).

Фетальная медицина. Фетальная хирургия. Фетальная терапия *in utero* успешно используется при анемии плода, возникающей вследствие резус-изоиммунизации, а также для коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома.

Диагностика и профилактика преждевременных родов. Среди причин и факторов риска преждевременных родов отмечают следующие: преждевременные роды в анамнезе, низкий социально-экономический статус, подростковый возраст, курение, наркотическая зависимость (кокаин), недостаточное питание матери, тяжелая анемия, патология шейки матки и матки. Также к ним относятся наложение швов на шейку матки в анамнезе, многоплодная беременность, удвоение матки, миома матки.

Патогенез преждевременных родов представлен на схеме 1.1.

Принципы профилактики преждевременных родов

1. Устранение первичного фактора риска, первичной причины.
2. Ранняя диагностика и информирование пациентки об особенностях образа жизни в связи с наличием риска преждевременных родов (половой покой и т.д.), фармакопрофилактика.
3. Фармакопрофилактика (назначение токолитиков, гормональной терапии с целью избежания респираторного дистресс-синдрома плода).

Литература

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М.: РУССО, 2001.

Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Нестерова А.А., Львова А.Г. Невынашивание беременности: Учебн.-метод. пособ. — М., 2004.

Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2000.

Adzick N.S., Thom E.A., Spong C.Y. et al. A randomized trial prenatal versus postnatal repair of meningomyeocele // New Engl. J. Med. — 2011. — V. 364.

Zhou W., Sorensen H.T., Olsen J. Induced abortion and low birth in the following pregnancy // Inter. J. Epidemiolog. — 2008. — V. 29 (1).

akusher.ru

ГЛАВА 2 ЭТИКА В ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

2.1. Этические основы клинических исследований

Важную часть исследования в перинатальной медицине составляет этика [Chervenak F.A. et al., 2002; 2011; McCullough L.B. et al., 1994]. Без оптимального обсуждения этических аспектов такое исследование может иметь серьезные клинические последствия для беременных женщин, плода и будущих детей.

Медицинская этика. Этика может быть определена как дисциплинарное изучение моральных принципов. Медицинская этика является дисциплинарным изучением моральных принципов в медицине и была частью истории медицины с древнейших времен [Baker R.B. et al., 2009]. Медицинская этика определяет этические обязанности врачей и организаций медицинской помощи пациентам, а также обязательства пациентов [Beauchamp T.L. et al., 2009]. Существует несколько основ морали в плюралистическом и разных обществах. К ним относятся законы, история местности и региона, мировые религии, этнические и культурные традиции, семья, личный опыт, традиции медицины и врачебная практика, в т.ч. медицинское образование и обучение.

Традиции медицины и врачебная практика считаются основой морали для врачей, определяющие медицинскую этику: защищать и способствовать интересам, связанным со здоровьем пациента. Это общее обязательство должно быть более конкретным, чтобы стать клинически применимым. При обсуждении данного вопроса следует внимательно рассмотреть два этических принципа: милосердия и уважения автономии личности [Beauchamp T.L. et al., 2009; McCullough L.B., et al., 1994].

1. *Этический принцип милосердия* в его общем значении в этике требует поступать таким образом, при котором будет достоверно преобладать польза над вредом, причиненном жизни других людей [Beauchamp T.L. et al., 2009]. Для внедрения этого принципа в клиническую практику требуется достоверная оценка пользы и вреда, имеющих отношение к ведению пациента, и, кроме того, эти клинические польза и вред должны быть достаточно сбалансированы относительно друг друга, когда не все из них могут быть получены в конкретной клинической ситуации [McCullough L.B. et al., 1994]. Если сказать более точно, то принцип милосердия требует от врача действовать таким образом, чтобы клиническая польза достоверно преобладала над риском вреда пациенту [McCullough L.B. et al., 1994].

Фраза *«не навреди»* означает, что врач должен предотвращать любое причинение вреда, и лучше всего понимается как определение пределов милосердия. Фраза *«не навреди»* также известна как *«primum non nocere»*, или *«прежде всего не навреди»*. Данная повсеместно применяемая догма — это латинизированное неправильное толкование текстов Гиппократа, которое придавало особое значение милосердию во избежание причинения вреда, когда исчерпываются возможности медицинской помощи пациенту [Beauchamp T.L. et al., 2009; McCullough L.B. et al., 1994]. Понятие *«не навреди»* должно быть включено в клиническую оценку, основанную на принципе милосердия.

studfile.ru

2. *Этические принципы соблюдения автономии личности.* Этический принцип милосердия дополняется этическим принципом соблюдения автономии личности [Beauchamp T.L. et al., 2009; McCullough L.B. et al., 1994]. В клинической практике и исследованиях этот принцип требует, чтобы врач дал возможность автономии каждому, кто обращается к нему за помощью, обеспечивая его информацией для принятия пациентом обоснованного решения, и не вмешивался в данный процесс. Беременные все больше и больше привносят «свое» в план ведения их беременности, опираясь на собственную точку зрения, т.е. на то, что в их интересах.

Принцип соблюдения автономии переводит данный факт в клиническую оценку, основанную на праве принятия самостоятельного решения личностью. Отсюда каждая пациентка нацелена на свои интересы, опираясь на собственные ценности и убеждения, поэтому невозможно заранее определить пользу и вред оценки лечебного воздействия, зависящего от автономии. Действительно, было бы нецелесообразным для врача выноси́ть решение по поводу пользы, вреда и их баланса, которое является прерогативой пациентки. Не удивительно то, что клиническая оценка, основанная на автономии личности, имеет сильно антипатерналистический характер [Beauchamp T.L. et al., 2009; McCullough L.B. et al., 1994].

Пациентка осуществляет свою автономию в процессе принятия решений следующим образом. Так, она обращает внимание на то, как ей предоставлена информация, а затем собирает и хранит сведения о ее состоянии и альтернативных диагностических и терапевтических подходах к вынашиванию ребенка. Пациентка понимает сущность предлагаемого клинического ведения беременности, его положительные и отрицательные стороны, а также оценивает возможные польза/риск. Затем беременная взвешивает хорошие и опасные последствия и на этой основе выражает свое предпочтение принять или отклонить предлагаемый план ведения беременности. Роль врача заключается в расширении возможностей принятия решений пациенткой. Клиницист признает право каждой женщины ознакомиться с медицинской информацией (что не должно недооцениваться), предоставляет информацию о ее состоянии, альтернативные подходы к вынашиванию ребенка, которые поддерживаются клинической оценкой на основе принципа автономии, вместе с информацией о пользе и рисках лечебного воздействия любого из предоставленного варианта ведения беременной. Врач обязан считаться с вескостью ценностей и убеждений обращаемой и не мешать, но при необходимости помочь женщине в ее оценке и составлении рейтинга диагностических и терапевтических альтернатив для ее ведения. Врач затем должен выявить предпочтения на основе ценностей пациентки [McCullough L.B., et al., 1994].

Этическая концепция *плод как пациент.* Данная концепция основывается на этике исследований в перинатальной медицине. В них, выполняемых с целью определения, является ли вмешательство полезным для плода (например, хирургическое лечение *spina bifida*), концепция *плод как пациент* требует дизайна исследования, в котором беременные берут на себя разумный риск в отношении их собственного здоровья [Brody B.A. et al., 1998; McCullough L.B. et al., 1994]. Этическая концепция *плод как пациент* требует, чтобы беременная учитывала свои обязанности по защите интересов, связанных со здоровьем плода как пациента, в отношении своего законного права по участию в исследовании. Врач сталкивается с параллельными этическими проблемами: как уравновесить эти конкурирующие обязательства в создании дизайна, проведения клинического исследования и в медицинской практике, которые основываются на милосердном отношении к пациенту, и как помочь беременной женщине правильно оценить возможные польза/риск в процессе получения информированного согласия.

Существуют дополнительные этические соображения относительно исследователей, финансирующей стороны и юридической ответственности спонсорской организации, в частности в связи с риском причинения вреда будущему ребенку. Во избежание излишней ответственности вышеуказанных лиц, конечно, считается законным личный интерес для всех из них. По нашему мнению, лучший способ для защиты и поощрения этой вполне законной заинтересованности — это гарантировать бескомпромиссное уравновешивание интересов как матери, так и плода, с акцентом на минимизацию основных клинических рисков для плода-пациента, как того требует обязательство, основанное на милосердии к плоду-пациенту. Другими словами, этически ответственный дизайн исследования и ведение исследования с участием плода может помочь свести риски ответственности к минимуму. Тщательный процесс получения согласия, который мы будем описывать ниже, может добавить дополнительную защиту в той степени, что информированное согласие даст иммунитет в таких случаях.

Этика исследований. Определение исследования в федеральных правилах в США следующее: «Деятель-

ность, предназначенная для проверки гипотезы, позволяет сделать выводы, и тем самым развивать или способствовать обобщению знаний» [Department of Health..., 2011].

История экспериментов на человеке, по-видимому, совпадает с историей медицины. Проблема научного и этического качества исследований с участием людей начинает появляться в медицинской этике в XVIII в. Одна из ключевых фигур того периода — доктор Джон Грегори (1724–1773) из Шотландии, который написал первую современную медицинскую этику на английском языке [McCullough L.B., 1998]. Он разработал этику научных исследований, чтобы обратить внимание на возможное плохое обращение с пациентами в Королевской больнице Эдинбурга молодыми врачами, стремящимися приобрести себе репутацию. Эти врачи объявляли пациентов лазарета неизлечимо больными, но не с тем, чтобы отказать им в лечении (что было обычной практикой), а для оправдания применения экспериментальных лекарственных средств при лечении этих пациентов. Этот побудительный мотив остается подходящим, так как мог бы относиться и к перинатальным исследованиям.

Грегори осудил эту практику. Однако его первая проблема заключалась в проведении преждевременного эксперимента, который показал неудачное применение стандартных лекарственных средств, а также доказал их неэффективность при лечении пациентов. Вторая проблема — эксперимент часто был плохо разработан. Например, применение сложных лекарственных препаратов проводилось без учета связи между наблюдаемыми клиническими эффектами и компонентами данных лекарственных средств. Его третья проблема заключалась в том, что такие врачи использовали бедных больных людей для достижения своих собственных интересов и приобретения репутации, подвергая пациентов излишнему риску путем причинения клинического вреда им (нарушение этического принципа милосердия), исходя из личных интересов. Грегори охарактеризовал данную ситуацию как «азарт» с бедными пациентами, а в настоящее время такое отношение может называться *эксплуатацией.* Последняя наблюдается, когда пациент или популяции пациентов находятся на грани риска получения вреда от лечебного воздействия без достаточной возможности приобрести компенсацию в виде клинической пользы.

Этика проведения экспериментов Грегори составила один из ключевых компонентов любой адекватной этики при проведении изучений: защита субъекта, *принимающего участие в данном мероприятии.* Такая защита была получена путем гарантии того, что существует клиническое обоснование исследования, которое хорошо продумано с научной точки зрения. Второй ключевой компонент любой адекватной этики проведения изучения — согласие субъектов исследования — был введен в XIX в.

Приложение допустимых усилий для предупреждения т.н. *терапевтической ошибки* — одна из главных обязанностей клинических экспериментаторов в процессе получения информированного согласия. Терапевтическая ошибка возникает, когда возможные субъекты исследования не в состоянии оценить, что некоторые аспекты того, что будут изучать в исследовании, не подтверждаются при помощи клинической оценки, что находится в интересах здоровья пациента, но подтверждаются научными соображениями. Субъекты, наоборот, путают эти вопросы дизайна научного исследования со стандартной медицинской помощью [Lidz C.W. et al., 2004]. Например, беременные женщины, которые хотят быть включенными в рандомизированное исследование плода, должны понимать, что способ вмешательства будет выбран случайным образом, а не будет индивидуально подобран по клинической оценке их врача.

Необходимость как в научной, так и в этической «чистоте» исследований как компонентов этики научных испытаний была связана с научной и этической трагедиями, связанными с медицинскими военными преступлениями нацистов. Главным результатом исследований нацистских врачей стало принятие Кодекса Нюрнберга. Он рассматривается как основополагающий документ современной этики исследований и настойчиво утверждает значение научного метода и согласия, которые стали двумя из трех основных компонентов этики исследований повсеместно [Brody B.A., 1998].

Третий и последний ключевой компонент этики научных исследований был представлен в Хельсинкской декларации. Он требует независимого обзора клинических исследований как для его научной, так и этической «чистоты» [Brody B.A., 1998].

В результате этой многовековой истории медицинской этики появилось *международное соглашение,* которое представляет три ключевых компонента этики научных исследований [Brody B.A. et al., 2005].

1. Клинические исследования с участием человека должны быть клинически и научно обоснованными. Клиническая необходимость в проведении исследований должна быть хорошо доказана на основе критической, базирующейся

на фактических данных оценки современной клинической практики. Клиническое исследование должно быть хорошо научно разработано с четко сформулированными вопросами исследования и тестируемой гипотезой и методом адекватной проверки гипотезы, что позволит ответить на вопросы исследования.

2. Требуется информированное согласие. Нюрнбергский кодекс не позволял какие-либо исключения из этого требования, но это положение больше не является частью международного соглашения. Было признано в последние десятилетия, что существуют популяции пациентов, для которых мы должны улучшить качество медицинской помощи, но которые не могут согласиться стать субъектами исследования. Это может быть связано с клиническими условиями проведения исследования (например, в чрезвычайных ситуациях, когда нет времени для получения согласия) или невозможностью уговорить возможного субъекта исследования подписать информированное согласие (например, плод).
3. Требуется контроль исследований. Исследователи обязаны подготовить протоколы исследования, которые показывают клиническую необходимость, соответствие стандартам научной честности и описывают процесс получения информированного согласия (или оправдывают отказ). А также исследователи должны представить протоколы для проверки независимому комитету, созданному для этой цели (известный в США как Институциональный комитет по рассмотрению, а в большинстве стран мира, как Комитет по этике исследований).

2.2. Критерии перинатальных исследований и практики

Этические критерии инновации. Инновации в перинатальном исследовании начинаются с разработки вмешательства и его реализации на моделях животных сначала в одном случае, а затем и в серии случаев. Этот строгий подход необходим для определения целесообразности, безопасности и эффективности инноваций в исследовании плода. Отсюда один из основных принципов этики научных исследований — потенциальные субъекты должны быть защищены от потенциально вредных инноваций.

Три критерия должны соблюдаться для того, чтобы проводить такие предварительные исследования на плодах в этически ответственной форме с учетом основанных на принципе милосердия обязательств перед пациентом-плодом и беременной женщиной. Плод на раннем сроке беременности — это тоже пациент в этих случаях, потому что, как объяснялось ранее, женщина приняла решение сохранить беременность, чтобы получить возможную пользу от инноваций. Однако за ней остается право сменить этот статус до момента, пока плод станет жизнеспособным.

Таким образом, представляем ниже этические критерии инноваций.

1. Как достоверно ожидается, предполагаемое вмешательство на плоде опирается на предыдущие исследования на животных и будет проводиться либо с целью спасти жизнь, либо предотвратить серьезные и необратимые заболевания, травмы или инвалидность у плода-пациента.
2. Среди возможных альтернативных дизайнов исследования вмешательство разрабатывается таким образом, чтобы минимизировать риск смертности и заболеваемости у плода-пациента.
3. Также на основе исследований на животных и анализе теоретических рисков, как для настоящей, так и будущей беременности, риск смертности при вмешательстве на плод для беременной женщины, как достоверно предполагают, будет низким, и риск заболеваемости, травмы или инвалидности для беременной женщины будет низким или управляемым, как достоверно ожидается [Chervenak F.A. et al., 2002; 2011].

Первые два критерия базируются на обязательстве, которое основано на принципе милосердия по отношению к плоду как к пациенту. Исследования на животных должны показать, что терапевтический эффект не приводит к несоразмерным ятрогенным заболеваемости или смертности плода. Если в результате экспериментов на животных отмечают высокие смертность или заболеваемость для животного-плода как объекта изучения, то инновации не применяют у человека как субъекта исследования до тех пор, пока эти показатели не станут лучше в последующих научных наблюдениях на животных.

Третий критерий отражает тот факт, что при вмешательстве на плод обязательно также лечебное воздействие на материнский организм, и таким образом, и этически, и клинически плод-пациент не является отдельным пациентом. Этот критерий напоминает исследователям, что готовность субъекта, в данном случае беременной женщины, согласиться на риск, сама по себе не установит, является ли соотношение риск/

akusher-fm.ru

польза благоприятным. При суждении о приемлемом соотношении риск/польза из принципов автономии и милосердия опираются на последний. Это связано с тем, что исследователь, учитывая принцип милосердия, имеет независимое обязательство по защите человека как субъекта изучения от необоснованных рискованных экспериментов, и исследователь должен использовать анализ польза/риск, принимая во внимание принцип милосердия (не автономии).

Такое понятие, как «оперативное вмешательство на "мать–плод"», приемлемо, если оно напоминает исследователям о необходимости всестороннего анализа. Если они привыкли систематически ставить интересы плода в зависимость от интересов и прав матери и, следовательно, разрушать *концепцию плод как пациент* в пользу *концепции плод — лишь часть беременной женщины,* то такое понятие не имеет этической пользы.

Этические критерии клинических исследований. Предварительные инновации должны завершиться, а клиническое исследование начинаться, когда есть доказательства клинической эффективности от инноваций с приемлемым лечебным риском с использованием критериев, указанных ранее. Для начального исследования необходимы безопасность и эффективность. Среди последних, как показал накопленный опыт исследований, равновесие может быть установлено. До недавнего времени равновесие означало, что есть «оставшиеся разногласия в экспертном клиническом сообществе, несмотря на имеющиеся доказательства о преимуществах вмешательств, которые будут исследоваться» [Brody B.A., 1998]. Б.А. Броди отмечает, что здесь одна из проблем заключается в выяснении, насколько много разногласий может оставаться, пока есть равновесие. Р. Лилфорд предположил, что пока $^{2}/_{3}$ экспертного сообщества не будет сходиться во взглядах, равновесие не станет убедительным [Lilford R.J., 1992].

Эта старая концепция равновесия возникла благодаря распределению в клиническом сообществе мнений с или без научно обоснованной точки зрения. Так, было заявлено, что мнение о равновесии считается более строгим, если оно научно обосновано. Известно, что это нормальное равновесие (или равновесие, опирающееся на фактические данные), которое является предпочтительной концепцией [Brody B.A. et al., 2005]. Когда научно обоснованная оценка клинического опыта безопасности и эффективности исследования поддерживает мнение, что экспериментальное вмешательство более опасно, чем невмешательство, равновесие не может быть достигнуто.

Удовлетворенность тремя предыдущими критериями для инноваций, с небольшими изменениями, следует считать равновесием в экспертном сообществе.

1. Начальные серия-случай показывают, что возможное вмешательство на плоде (как достоверно предполагается) будет проводиться либо с целью спасти жизнь, либо предотвратить серьезные и необратимые заболевания, травмы или инвалидность у плода-пациента.
2. Среди возможных альтернативных дизайнов исследования вмешательство приводит к наименьшему риску заболеваемости и смертности плода-пациента.
3. Результаты исследования показывают, что риск смертности для беременной женщины (как достоверно предполагают) будет низким, а риск заболеваемости, травмы или инвалидности для беременной женщины, в т.ч. для будущих беременностей (как ожидается), — низким или управляемым [Chervenak F.A. et al., 2002; 2011].

Одно удачное исследование по удовлетворенности первого и третьего критериев — важная тенденция относительно получения данных по безопасности и эффективности исследований. Когда на основе фактических данных равновесие было достигнуто на основе этих трех критериев, рандомизированные клинические испытания смогли начаться. Они должны иметь соответствующие и четко определенные первичные и вторичные конечные точки, дизайн и адекватный размер выборки для измерения этих конечных точек.

Приведенные ранее три критерия могут быть использованы для определения правил остановки рандомизированных клинических исследований, проводимых с участием плода. Когда данные указывают, что первый или третий критерии не выполнены, исследование должно быть остановлено.

Критерий ответственного перехода к клинической практике. Когда клиническое исследование с участием беременной, в т.ч. и ее плода, завершено, его результаты могут быть оценены, чтобы определить, возможно ли перенести исследуемое вмешательство на плоде из исследования в клиническую практику. Результаты клинических испытаний должны соответствовать следующим трем критериям для того, чтобы оправдать переход к клинической практике [Chervenak F.A. et al., 2002].

1. Вмешательство на плоде имеет значительную вероятность спасти жизнь или предотвратить серьезное или необратимое заболевание, травму или инвалидность плода-пациента.

2. Вмешательство на плоде включает низкий уровень смертности, а также низкий или управляемый риск развития серьезных и необратимых заболеваний, травм или инвалидности плода-пациента.
3. Риск смерти для беременной женщины является низким, и риск развития заболеваний, травмы или инвалидности также низкий или регулируемый, включая будущие беременности [Chervenak F.A. et al., 2002; 2011].

Б.А. Броди подчеркнул значение данных по безопасности и мониторинга для предотвращения предвзятости исследователя и защиты субъекта исследования [Brody B.A., 1998]. Такой мониторинг следует использовать в перинатальных исследованиях, особенно для обеспечения строгого соблюдения вышеупомянутых этических критериев в качестве основы для мониторинга таких исследований.

Получение информированного согласия. Информированное согласие от пациенток по поводу включения беременных в исследования по изучению инноваций только строго добровольное. Так, перед вступлением в исследование женщине объясняют, что она несет важнейшие этические обязательства перед плодом-пациентом, который также становится объектом испытания. Они должны быть уверены, что отказ по вступлению в исследование не повлияет на оказание им последующей акушерской помощи. Никто из исследовательской группы не имеет право давать рекомендации в пользу вступления в исследование.

Когда форма вмешательства на плоде имеет успех в клиническом исследовании, по отвечающим рассмотренным ранее критериям ответственного перехода к клинической практике, как недавно сообщалось в MOMS-исследовании [Adzick N.S. et al., 2011], то существует подтверждение пользы для плода. Отсюда следует, что рассматриваемые указания этически оправданы: фетальная терапия может быть рекомендована к серьезному рассмотрению беременными женщинами. Следует пояснить, что женщина вольна принять или отклонить эту рекомендацию и что отказ не повлияет на дальнейшую акушерскую помощь ей.

***

Этика является важным аспектом клинического исследования в перинатальной медицине и перехода от исследования к клинической практике. Клинические исследователи должны руководствоваться основами этики научных исследований, требованиями информированного согласия и этической концепцией плода. Все вместе создает всестороннюю основу, которая важна для ответственного проведения исследования в перинатальной медицине. Отказ учитывать этические аспекты исследований в перинатальной медицине и соблюдать этически оправданные критерии перинатальных исследований и практики чрезвычайно непрофессионален.

Литература

Adzick N.S., Thom E.A., Spong C.Y. et al. A randomized trial prenatal versus postnatal repair of meningomyeocele // New Engl. J. Med. — 2011. — V. 364. — P. 993–1004.

Baker R.B., McCullough L.B. The cambridge world history of medical ethics. — N.Y.: Cambridge University Press, 2009.

Beauchamp T.L., Childress J.F. Principles of Biomedical Ethics. — 6th ed. — N.Y.: Oxford University Press, 2009.

Brody B.A., McCullough L.B., Sharp R. Consensus and controversy in research ethics // JAMA. — 2005. — V. 294. — P. 1411–1414.

Brody B.A. The ethics of biomedical research: an international perspective. — N.Y.: Oxford University Press, 1998.

Chervenak F.A., McCullough L.B. An ethically justified framework for clinical investigation to benefit pregnant and fetal patients // Amer. J. Bioethics. — 2011. — V. 11. — P. 39–49.

Chervenak F.A., McCullough L.B. A comprehensive ethical framework for fetal research and its application to fetal surgery for spina bifida // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2002. — V. 187. — P. 10–14.

Department of Health and Human Services. Regulations for the Protection of Human Subjects. 45 CFR 46. Available at http://www.hhs.gov/ohrp/, accessed May 14, 2011.

Lidz C.W., Appelbaum P.S., Grisso T. et al. Therapeutic misconception and the appreciation of risks in clinical trials // Soc. Sci. Med. — 2004. — V. 58. — P. 1689–1697.

Lilford R.J. The substantive ethics of clinical trials // Clin. Obstet. Gynecol. — 1992. — V. 35. — P. 837–845.

McCullough L.B., Chervenak F.A. Ethics in obstetrics and gynecology. — N.Y.: Oxford University Press, 1994.

McCullough L.B. John Gregory and the invention of professional medical ethics and the profession of medicine. — Dordrecht; Netherlands: Kuwer Academic Publishers, 1998.

ГЛАВА 3 УЗИ И ЭХОГРАФИЯ: ОСНОВНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ АНОМАЛИИ ПЛОДА

Антенатальное УЗИ в 18–20 нед. беременности позволяет выявить большинство основных структурных аномалий плода. Однако даже при тщательной УЗ-оценке анатомии плода во II триместре беременности невозможно диагностировать все структурные мальформации. Такие аномалии, как гидроцефалия, атрезия пищевода, микроцефалия, ахондроплазия и поликистозные почки, могут не проявляться до III триместра беременности, когда степень анатомических отклонений достаточна для УЗ-диагностики. В данных случаях полезна классификация аномалий плода, основанная на природе нарушения строения или структуры, которая позволяет определить их при УЗИ.

Оценка анатомии плода: УЗИ и эхография. *УЗИ.* Оценка анатомии плода является неотъемлемой частью УЗИ во II и III триместрах беременности. УЗИ, при котором документируют жизнеспособность эмбриона/плода, число эмбрионов/плодов, предлежание плода, его гестационный возраст и динамику его роста, количество околоплодных вод и локализацию плаценты, но не оценивают анатомию плода, таким образом, должно рассматриваться как неполное. Более детальное УЗИ, как правило, проводится, когда оно нацелено на поиск какой-то определенной аномалии. Далее проводится необходимое обследование анатомии плода, представляющее собой часть базового УЗИ, в котором изучают:

1) *череп плода* (должен быть эллипсоидной формы, оссифицированный и интактный);
2) *желудочковую систему* (как правило, оценивают на уровне задних рогов и преддверия боковых желудочков);
3) *мозжечок* (проверяют его наличие: должен быть визуализирован) (рис. 3.1);
4) *толщину воротниковой зоны* (определяют путем ее измерения) (рис. 3.2);
5) *лицо* (делают попытку его визуализировать, в частности, чтобы исключить расщелину лица) (рис. 3.3);
6) *позвоночный столб* (легче оценивать его полностью (от шейного отдела до крестца) во II триместре беременности, чем в III. Сагиттальные сонограммы должны дополняться серией снимков поперечных сечений, чтобы идентифицировать нормальные передние и задние центры окостенения) (рис. 3.4);
7) *сердце* (необходимо получить четырехкамерный срез сердца), в котором:
   - должны быть визуализированы желудочки и предсердия сердца, их размеры, а также интактная межжелудочковая перегородка (рис. 3.5),
   - обязательно оцениваются выходные тракты сердца;
8) *брюшную стенку плода* (должна быть интактной);
9) *почки, мочевой пузырь и желудок плода* (определяют обязательное их наличие путем визуализации) (рис. 3.6);
10) *длинные кости*, по крайней мере осмотр *нижних конечностей* (рис. 3.7);
11) *пол плода* (несмотря на то что он часто может быть определен во II и III триместрах беременности, это не следует рассматривать как неотъемлемую часть УЗИ) (рис. 3.8).

akusher.ip.ru

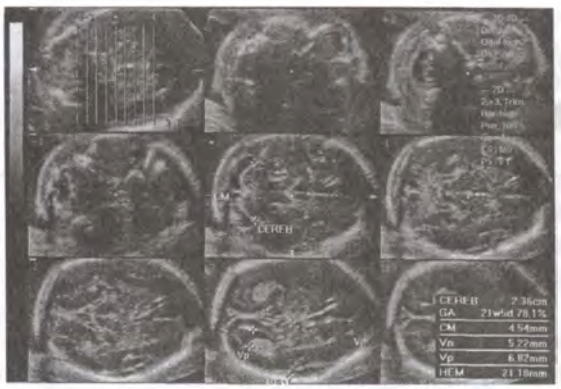


Рис. 3.1. Измерения мозжечка, большой «цистерны», полушарий и обоих желудочков

Рис. 3.2. Увеличение толщины воротниковой зоны при синдроме Тернера

Рис. 3.3. Ультразвуковая томограмма. Расщелина губы и нёба (A), 3D (B)

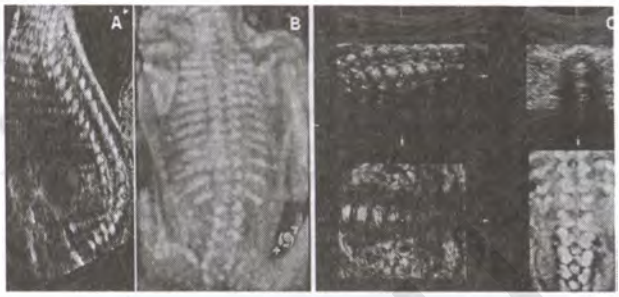


Рис. 3.4. Нормальная структура позвонка 2D (A) и 3D (B, C)

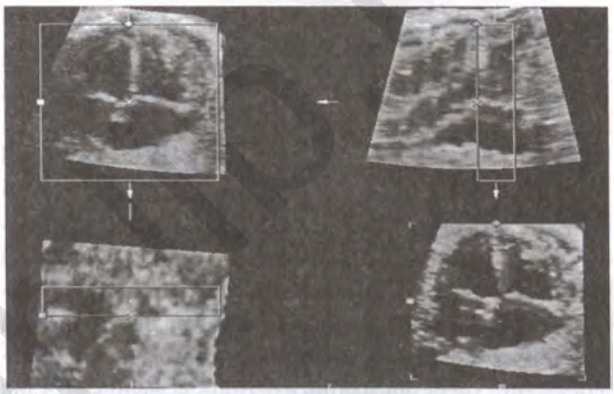


Рис. 3.5. Срез сердца

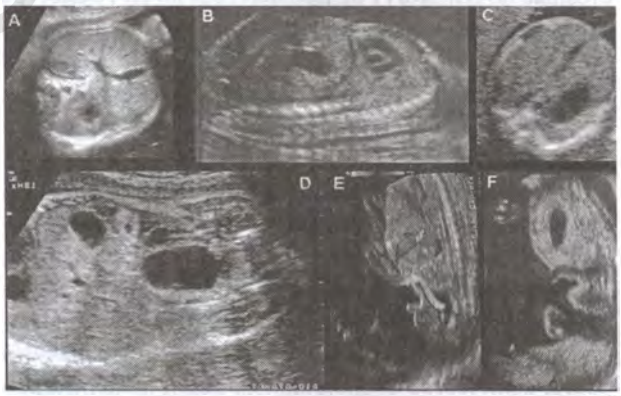


Рис. 3.6. Обследование органов брюшной полости и ее стенки:
A — нормальная визуализация структуры брюшной полости методом 2D-сонографии; A–B — эхограммы органов брюшной полости при поперечном и продольном сечении соответственно; C — интактная брюшная стенка в поперечном сечении; D — визуализация мочевого пузыря плода в коронарном сечении; E, F — вхождение пуповины легко определяется при 2D-сонографии

Трансвагинальная эхография. При трансвагинальной эхографии (ТВЭ), подразумевающей использование высокочастотных датчиков, возможна лучшая визуализация в ранние сроки беременности.

Рис. 3.7. Длинные кости верхних и нижних конечностей (3D-изображение)

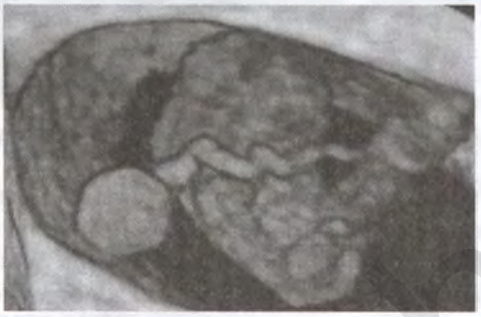


Рис. 3.9. Компьютерная томограмма. Эмбрион в 8 нед. гестации, желточный мешок (3D)

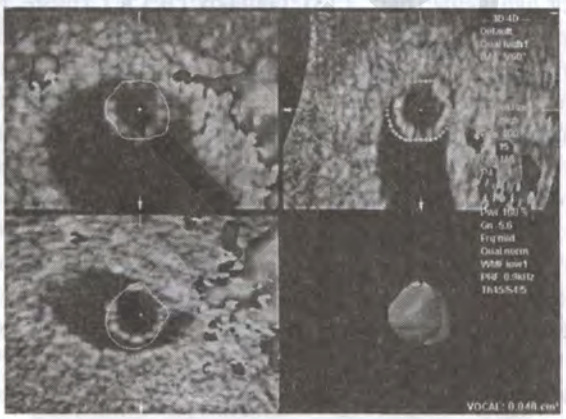


Рис. 3.10. Измерение объема желточного мешка в 6 нед. беременности

Например, плодное яйцо, желточный мешок и эмбрион определяются раньше и изучаются более детально, чем при трансабдоминальном УЗИ. Также лучше оценивается и внематочная патология (например,

Рис. 3.8. Изображение половых органов плода мужского (A–B) и женского (C–D) пола

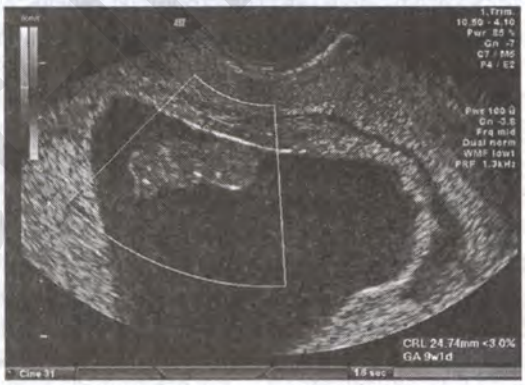


Рис. 3.11. Цветное доплеровское картирование. Неразвивающаяся беременность, 9 нед. беременности (2D)

эктопическая беременность или объемные образования в яичниках). Такая усиленная визуализация с помощью вагинального датчика особенно важна у пациенток с ожирением, а также при миоме и резко отклоненной кзади матке.

Плодное яйцо может определяться при ТВЭ уже на 4–5-й неделе беременности (менструальный срок). Оно окружено эхогенным кольцом, которое представляет собой трофобласт. Нормальное плодное яйцо располагается в верхней части тела матки, имеет гладкий контур и округлую форму. Плодное яйцо растет довольно стабильно, его средний диаметр увеличивается на 1 мм в день.

Желточный мешок определяется, когда размер плодного яйца 10 мм и больше. Визуализация желточного мешка подтверждает, что анэхогенное образование в матке является истинным плодным яйцом, а не ложным, которое может определяться при эктопической

беременности. Между 7-й и 13-й неделей беременности желточный мешок постепенно увеличивается в диаметре, примерно от 3 до 6 мм (рис. 3.9–3.11).

Водная оболочка развивается приблизительно в то же время, что и желточный мешок, но из-за того, что она тоньше, ее сложнее визуализировать в эти сроки. Она окружает эмбрион и находится напротив желточного мешка. Водная оболочка растет очень быстро на ранних сроках беременности, и полное слияние с хорионом заканчивается обычно на 16-й неделе. В это время облитерируется экстраэмбриональная вторичная полость.

Сердечные сокращения считаются первым проявлением жизнеспособности эмбриона и определяются приблизительно на 6-й неделе беременности (менструальный срок). Обычно они обязательно наблюдаются у эмбриона размером 5 мм; их отсутствие указывает на его раннюю внутриутробную гибель. Когда сердечные сокращения не определяются и эмбрион меньше 5 мм, значит, окончательный диагноз не выставляется и требуется дополнительное обследование. Частота сердечных сокращений может быть до 90 уд./мин на 6-й неделе беременности и увеличивается в течение I триместра. Движения эмбриона наблюдают между 7-й и 8-й неделей беременности.

Несмотря на то что размеры плодного яйца могут быть использованы для определения срока беременности, среди самого точного сонографического метода выделяют *измерение копчико-теменного размера* (КТР). Во время I триместра ошибки данного метода в определении срока беременности составляют 4–5 дней. Беря во внимание, что определение КТР — наиболее точный метод установления срока беременности, эти данные следует учитывать для оценки гестационного возраста в течение всей беременности у пациенток группы риска в отношении задержки роста плода и других пренатальных осложнений.

Эмбриональный диск, ровную эхогенную структуру можно визуализировать, когда он достигает 2–4 мм на 7-й неделе беременности. На 8-й неделе определяются *большая голова* с задним кистозным пространством, представляющим собой ромбовидный мозг, а также *позвоночный столб, нижние и верхние конечности*. К 9-й неделе — *серповидная структура и хориоидальное сплетение*, а к 11-й неделе *эхогенное хориоидальное* сплетение заполняет желудочки мозга. *Мозжечок* может не визуализироваться до 12-й недели.

Между 8-й и 12-й неделей определяется *нормальное грыжевое выпячивание кишки* (после этого кишечник возвращается к своей нормальной внутрибрюшной локализации) (рис. 3.12). Данное выпячивание кишки не следует путать с эмбриональной грыжей, которая диагностируется только после этого срока. *Печень*, как правило, визуализируют на 9–10-й; желудок — на 10–12-й; мочевой пузырь — на 11–13-й и четыре камеры сердца — приблизительно на 12-й неделях.

Рис. 3.12. Физиологическая грыжа (10 нед. беременности)

Многие из аномалий плода, описанных ранее на протяжении 18–20 нед. беременности и выявляемых при трансабдоминальном УЗИ, могут быть диагностированы раньше с помощью ТВЭ. Определяются и такие аномалии, которые представляют собой **самые серьезные анатомические отклонения:** *анэнцефалия, голопрозэнцефалия, кистозная гигрома и сросшиеся близнецы* (рис. 3.13). Однако ТВЭ в I триместре не точна в выявлении аномалий, так как некоторые структуры не так хорошо развиты (например, мозг), как другие (например, сердце), и еще слишком малы, чтобы быть соответствующе оцененными. Поэтому УЗИ в I триместре не следует заменять изучением анатомии плода во II триместре беременности.

Важный аспект ТВЭ в I триместре беременности — *оценка толщины воротниковой зоны* для прогнозирования хромосомных аномалий. К. Николаидес показал, что толщина воротниковой зоны 3 мм и больше (рис. 3.14) в 11–14-ю неделю беременности выявляется у 86% плодов с трисомией и 4,5% плодов с нормальным кариотипом. Кроме того, наблюдаемое количество плодов с трисомией, когда толщина воротниковой зоны составляла меньше 3 мм, было в 5 раз меньше, чем предполагаемый риск, определенный на основании материнского возраста. Данный простой сонографический признак может, таким образом, отличаться в группах с высоким и низким риском

Рис. 3.13. Самые серьезные аномалии у плода:
A — акрания (12 нед. беременности) (2D); B — анэнцефалия (14 нед. беременности) (3D); C — плод с синдромом Тернера (увеличение толщины воротниковой зоны) (3D);
D — ранняя водянка в I триместре беременности (2D);
E, F — голопрозэнцефалия и гидроцефалия соответственно (2D);
G, H — сросшиеся близнецы; I — кистозная гигрома

трисомии и иметь большое значение для пациентов в решении за или против инвазивного определения кариотипа плода.

Несмотря на то что ТВЭ значима в ранние сроки беременности, ей характерна определенная клиническая ценность и в поздние сроки беременности. Так, ТВЭ позволяет получить прямую визуализацию внутреннего зева шейки матки и, таким образом, точно определить локализацию плаценты и ее расположение по отношению к внутреннему зеву. Таким образом,

Рис. 3.14. Увеличение толщины воротниковой зоны у эмбриона в 10 нед. беременности

это способствует постановке или исключению диагноза предлежания плаценты. Также учитывая, что шейка четко определяется на всем протяжении, ТВЭ помогает выявлять ранние признаки преждевременных родов или несостоятельности шейки матки на основании воронкообразного расширения внутреннего зева и/или укорочения шейки матки. Наконец, ТВЭ может улучшать визуализацию внутричерепной анатомии при головном предлежании плода и позволяет получить детальное изображение внутричерепных структур в коронарных и сагиттальных плоскостях.

Основные структурные аномалии. К драматичным примерам ***отсутствия анатомических структур у плода,*** обычно определяемого при УЗИ, относят *анэнцефалию, отсутствие свода черепа и переднего мозга.* При УЗИ, вместо хорошо отмеченных церебральных структур, четко выявляются *отсутствие эхогенных костей черепа и наличие гетерогенной массы* кистозной ткани, называемой *цереброваскулярным пространством.* В 1972 г. анэнцефалия была первой аномалией плода, которую следовало диагностировать с достаточной уверенностью для подтверждения необходимости прерывания беременности (рис. 3.15).

Алобарная голопрозэнцефалия — это отсутствие срединной линии мозговых структур в результате неполного расщепления примитивного переднего мозга (прозэнцефалона). Срединное внутричерепное эхо, обычно генерируемое акустическими сигналами в области межполушарной щели, не имеется. Однако отсутствие срединного эха — неспецифический признак для алобарной голопрозэнцефалии; для подтверждения диагноза необходимы дополнительные сонографические признаки, которые могут включать гипотелоризм, аномалии носа и расщелины лица. Выявление нарушений строения лица помогает подтвердить диагноз алобарной голопрозэнцефалии (рис. 3.16).

Почки обычно определяются как двусторонние овоидной формы параспинальные образования с почечными чашевидными полостями. Если почки не визуализируются, следует заподозрить агенезию почек. Выраженное маловодие и невозможность увидеть мочевой пузырь подтверждают диагноз агенезии почек. Несмотря на антенатальную диагностику агенезии почек, вероятны ложноположительные и ложноотрицательные диагнозы в результате неадекватной визуализации из-за маловодия и ошибочного сонографического изображения овоидной формы надпочечников вместо почек.

Наличие у плода дополнительных структур. Образования, которые искажают нормальную анатомию

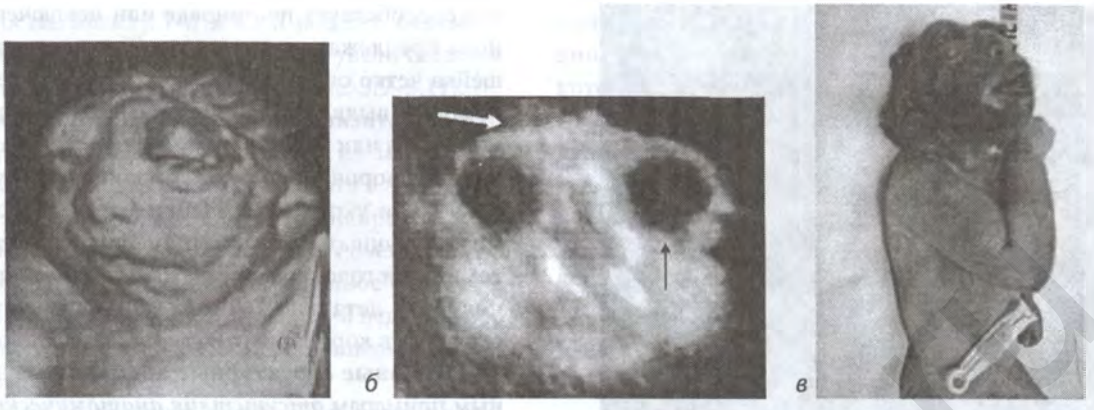


Рис. 3.15. Анэнцефалия плода:
а — в 30 нед. беременности (3D); *б* — коронарное сечение (черные стрелки — орбиты, белые стрелки — цереброваскулярная зона); *в* — новорожденный с анэнцефалией

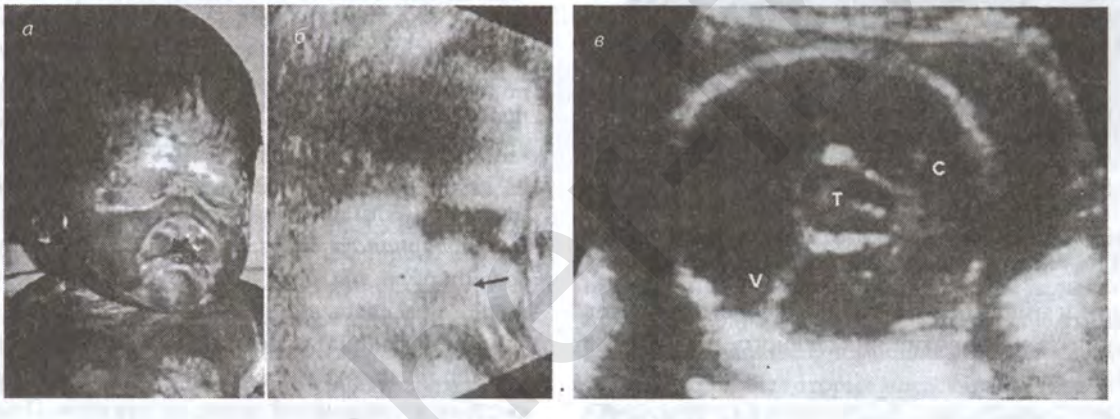


Рис. 3.16. Голопрозэнцефалия:
а, б — новорожденный с голопрозэнцефалией и его эхограмма со срединным дефектом лица (*черная стрелка*) соответственно; *в* — алобарная голопрозэнцефалия (V — общий желудочек, Т — выступающий слившийся таламус, С — сдавленная кора головного мозга)

плода, можно легко определить при УЗИ. Так, тератомы — наиболее распространенные новообразования у плода. Они производные зародышевых клеток и состоят из различных типов тканей (чужеродных для анатомической структуры), из которой они появляются. Тератомы могут определяться как искривление контура эмбриона/плода, часто в области крестцово-копчикового соединения или вдоль средней линии туловища. Внутреннее содержимое, представленное при УЗИ неоднородной структурой неправильной формы с кистозными и солидными включениями (иногда с единичными кальцификатами), помогает в диагностике (рис. 3.17).

Кистозные гигромы — это наполненные жидкостью образования в области шеи плода, которые появляются из-за аномального развития лимфатической системы. В основном они анэхогенные с диффузными перегородками и наличием срединной перегородки, исходящей из связки. В случае обширной подкожной лимфатической дисплазии скопления жидкости и/или подкожный отек могут распространиться на все тело плода и привести к водянке плода и его внутриутробной гибели (рис. 3.18).

Водянка плода, или анасарка, может быть диагностирована при нарушении контуров плода из-за отека подкожной клетчатки. Также не исключены асцит, плевральный и перикардиальный выпоты. Этиология водянки плода многообразна (рис. 3.19).

Грыжевые образования как результат структурных дефектов. Развитие эмбриона сопровождается образованием различных полостей, содержащих жизненно необходимые структуры за счет складок и срединных сращений. Частичные сращения разной локализации могут приводить к развитию дефектов

Рис. 3.17. Крестцово-копчиковая тератома:
A (2D), B–C (3D) — визуализация содержимого тератомы; D (3D) — энергетический доплер; E — новорожденный с крестцово-копчиковой тератомой

Рис. 3.18. Кистозная гигрома:
A–B — в области шеи, разделенная срединной перегородкой соответственно; C — новорожденный с кистозной гигромой, исходящей из заднебоковой поверхности шеи

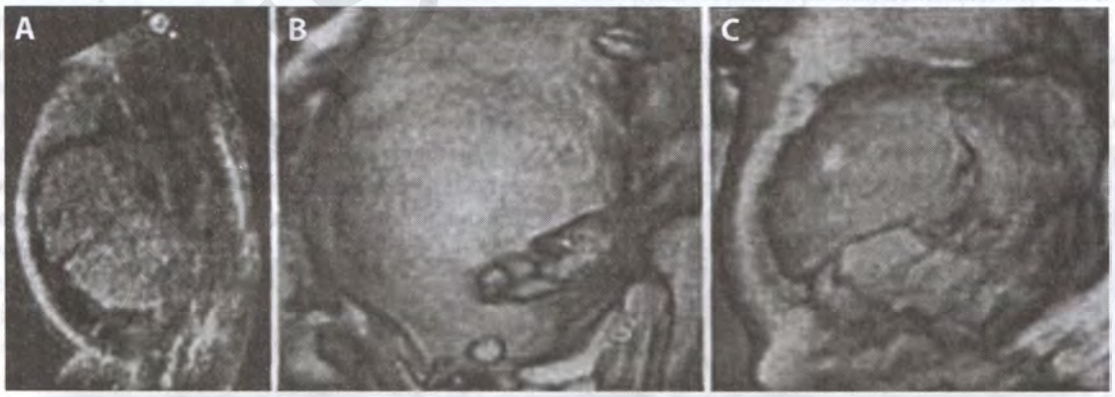


Рис. 3.19. Водянка плода 2D (A) и 3D (B–C)

и появлению грыжевых выпячиваний с различным содержимым.

В течение 4-й недели жизни эмбриона нервная трубка и вышележащая мезодерма начинают закрываться в области IV спинного сегмента, как в ростральном, так и каудальном направлениях. Неполное закрытие на ростральном конце приводит к формированию *цефалоцеле с образованием* грыж мягких оболочек головного мозга *и* (что часто неблагоприятно) *выбуханием* мозговой ткани через дефект в черепе

(рис. 3.20). Несостоявшееся закрытие на каудальном конце приводят к возникновению *расщелины в позвоночнике* с менингоцеле и менингомиелоцеле (рис. 3.21). УЗ-диагноз любой из этих аномалий основывается на выявлении дефекта в нормальной структуре черепа или позвоночного столба и грыжевого мешка, часто содержащего ту или иную ткань.

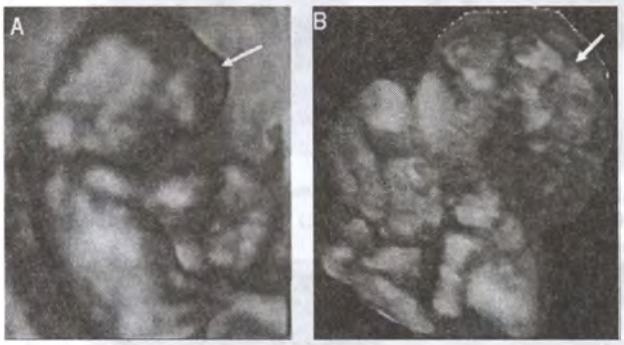


Рис. 3.20. Энцефалоцеле (белая стрелка):
A — 3D-изображение; B — больших размеров и как результат — микроцефалия

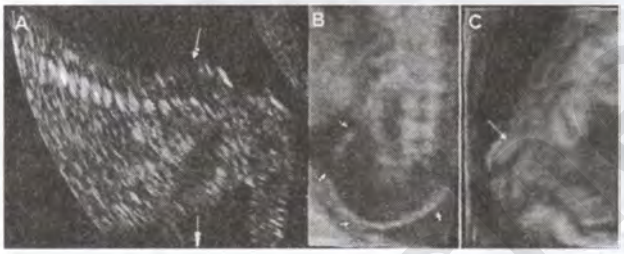


Рис. 3.21. Менингомиелоцеле 2D (A) и 3D (B–C)

Аномалия Арнольда—Киари — это аномалия ромбовидного мозга, которая имеет два компонента. К первому компоненту относят различной степени выраженности дислокацию языка позвоночного канала. Ко второму — аналогичное каудальное смещение костного мозга и четвертого желудочка. Большинство, если не все, случаев расщелин позвоночника (*spina bifida*) осложняется аномалией Арнольда—Киари. Таким образом, аномалия Арнольда—Киари может служить важным маркером при постановке диагноза *spina bifida*. Так, известны характерные сонографические признаки («лимона» и «банана») для аномалии Арнольда—Киари. Во время II триместра на аксиальных снимках видно изменение формы фронтальных костей, которое может придавать черепу пораженного плода форму «лимона». Считается, что именно каудальное смещение содержимого внутри мягкого черепа создает данный эффект. Аналогично, по мере того как полушария мозжечка смещаются в позвоночный канал, они уплощаются в ростракаудальном направлении и большая «цистерна» облитерируется, что придает мозжечку сонографическое изображение вогнутого по центру банановидного образования. В крайних случаях мозжечок может не определяться во время сканирования головы плода. Эти характерные краниальные признаки — важное дополнение при проведении УЗИ при диагностике *spina bifida* (рис. 3.22).

Омфалоцеле появляется вследствие неспособности возвращения кишечника назад из своего временного местоположения в пуповине и последующего образования грыжевого мешка с другим содержимым брюшной полости плода, включая как пустотелые, так и твердые структуры. Наличие пуповины в этом образовании помогает в дифференциальной диагностике омфалоцеле и *гастрошизиса*. У последнего нет никакой покрывающей мембраны, т.е. органы не отграничиваются брюшиной и свободно располагаются в амниотической жидкости. Несмотря на это различить эти два патологических образования порой бывает затруднительно (рис. 3.23–3.24).

Диафрагма формируется из четырех отдельных структур, которые сливаются для отделения плевральной полости от перитонеальной. При диафрагмальной

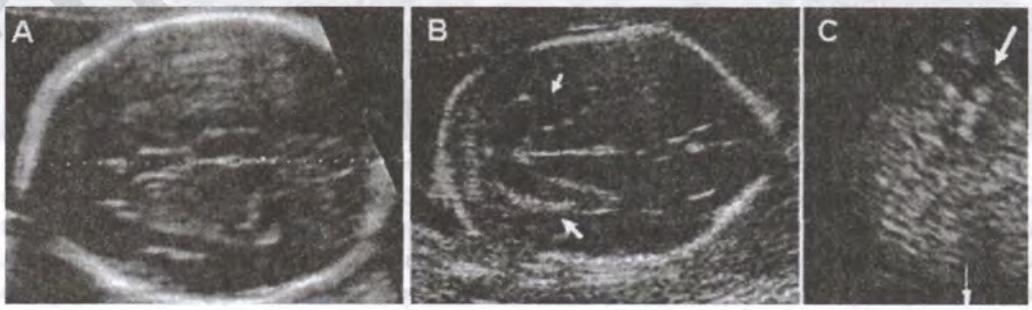


Рис. 3.22. Поперечное сечение головки плода в 18 нед. беременности на уровне прозрачной перегородки:
A — нормальная голова; B — признаки «лимона» и «банана» при *spina bifida*; D–C — 3D-изображение плода со *spina bifida*

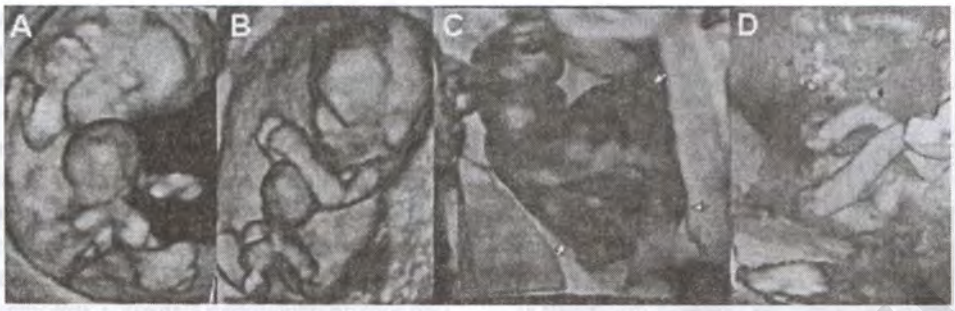


Рис. 3.23. 3D-изображение плода с омфалоцеле:
A–B — в 12 нед. беременности; C — в 28 нед. беременности;
D — 3D-энергетический доплер — изображение
васкуляризации структур внутри омфалоцеле

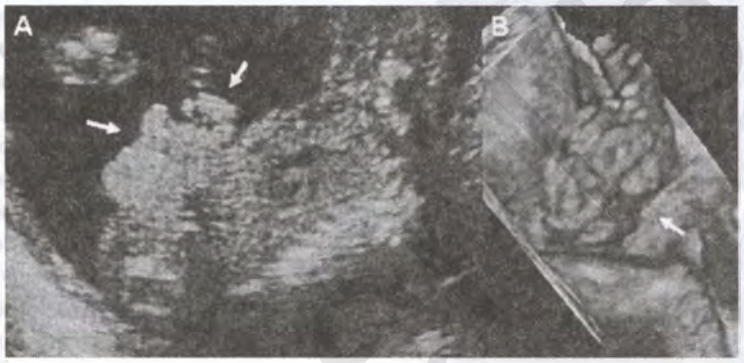


Рис. 3.24. Гастрошизис у плода (2D) (A) и (3D) (B)
в 20 нед. беременности

грыже при поперечном сканировании содержимое брюшной полости можно визуализировать внутри грудной клетки. При сканировании в сагиттальной плоскости не исключена патология диафрагмы.

Расширение после обструкции. В данном классе аномалий сам по себе структурный дефект определяется редко. Чаще выявляется расширение структур после дефекта. Такая дилатация вызвана препятствием нормальному течению спинномозговой жидкости, мочи или заглатываемой амниотической жидкости.

Гидроцефалия характеризируется относительным увеличением желудочковой системы мозга с сопровождающимся повышением давления спинномозговой жидкости в головке плода. Диагноз гидроцефалии ставится при ширине бокового желудочка на уровне его преддверия более чем 1 см, свисающего хориоидального сплетения, и асимметрического изображения хориоидальных сплетений. Местоположение обструкции может быть определено в зависимости от того, какие части желудочковой системы увеличены (рис. 3.25). Часто гидроцефалия у плода сочетается с другими аномалиями, особенно со *spina bifida*.

Небольшая *обструкция кишечника* у плода может стать причиной дилатации проксимальнее области обструкции. Для атрезии двенадцатиперстной кишки

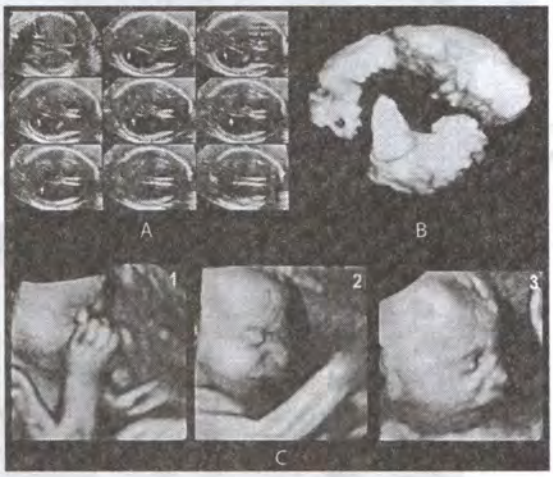


Рис. 3.25. Ультразвуковая томография. Гидроцефалия:
A — плода с гидроцефалией (стрелки); B — изображение
спинномозговой жидкости (3D); C — гримасы у плода
с гидроцефалией (4D-изображение)

характерен признак «двойного пузыря», который включает увеличенную двенадцатиперстную кишку и желудок с сужением в области привратника и двенадцатиперстной кишки; эту патологию обычно связывают с синдромом Дауна (рис. 3.26). Обструкция в нижних отделах ЖКТ (например, *imperforate anus*), как правило, при антенатальном УЗИ не определяется, за исключением тех случаев, когда эта патология сочетается с другими аномалиями развития.

Обструкции мочевыводящих путей с проксимальной дилатацией наблюдаются в области лоханочно-мочеточникового и мочеточниково-пузырного сочленений (рис. 3.27). Это, как правило, односторонние дефекты, в то время как обструкция уретры из-за задних уретральных клапанов является причиной двусторонней дилатации мочеточников и почечных чашечек. При полной обструкции заднего уретрального клапана могут наблюдаться почечная дисплазия и гипоплазия легких.

Патология, выявляемая при биометрии плода. Часть аномалий у плода лучше всего диагностируются не по изменениям формы или консистенции, а при выявлении отклонений при измерении. Исследования плодовых биометрических показателей генерировали множество номограмм, определяющих нормальные значения для анатомических структур плода различного гестационного возраста.

Микроцефалия плода обычно является результатом недоразвития головного мозга.

Несмотря на то что данная патология в основном связана с церебральными структурными мальформациями, она может быть и при головном мозге, который имеет нормальную конфигурацию, но маленький по размеру. Точный диагноз микроцефалии — это непростое решение из-за того, что сдавление внутри матки порой искажает форму головы плода. Наилучшая корреляция между микроцефалией, диагностируемой внутриутробно и у новорожденного, достигается во время измерения множества параметров, которые указывают на маленькую головку плода.

Множество скелетных дисплазий порой нарушают рост длинных костей. Поэтому измерения последних способствуют выявлению скелетной дисплазии, в зависимости от того, какие кости укорочены. Также форма этих костей, их плотность, наличие трещин или отсутствие определенных костей располагают к дифференциальной диагностике различных костных аномалий.

Когда межорбитальное расстояние не соответствует гестационной норме, можно предполагать *гипо- или*

Рис. 3.26. Двенадцатиперстная кишка:
a — норма (стрелка); b–c — классический признак «двойной пузырь». Две эхонегативные полости (стрелки) — изображение желудка и проксимальной части двенадцатиперстной кишки

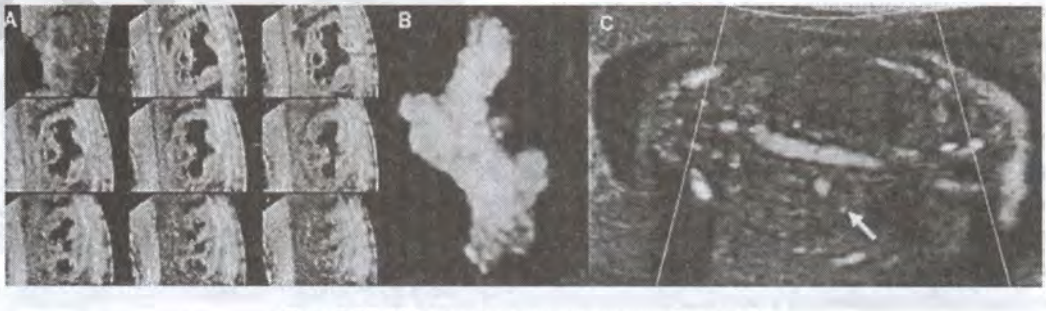


Рис. 3.27. Обструкции мочевыводящих путей:
A–B — ультразвуковая томография при гидронефрозе, расширенная чашечно-лоханочная система соответственно;
C — эхограмма диспластической правой (стрелка) и нормальной левой почки

гипертелоризм. Так, аномальный межорбитальный размер — основной критерий в диагностике некоторых синдромов (например, алобарная голопрозэнцефалия и синдром срединной расщелины лица) (рис. 3.28).

Оценка внутренней структуры почек может быть затруднена при олигогидрамнионе. В этом случае поставить диагноз поликистозных почек осуществимо путем определения размеров почек. Так, помимо своей эхогенности, поликистозные почки обычно увеличены в размере, что приводит к повышению соотношения окружность почки/окружность живота.

Отсутствие или аномальные движения плода. Нарушения движений плода могут предполагать какую-либо мальформацию, которая сама по себе порой не будет определяться. Несмотря на то что плод в норме способен принимать изогнутые положения в матке, постоянство такого необычного положения тела в течение длительного времени может предполагать какую-то ортопедическую или неврологическую аномалию, как, например, косолапость или артрогрипоз (рис. 3.29).

Сердце плода наиболее заметно в плане динамики, так как с помощью УЗИ определяют не только его сокращения, но и диагностируют большинство пороков сердца плода (рис. 3.30). Также при УЗИ во время изучения анатомии плода необходимо получить четырехкамерный срез сердца. Исследование выходных сосудистых трактов улучшает диагностику пороков сердца. При подозрении на аритмию у плода можно определить частоту сокращений предсердий и желудочков.

УЗ-диагностика хромосомных аномалий. УЗИ может предположить хромосомные нарушения у плода. Для большинства серьезных нарушений кариотипа у плода характерны сонографические маркеры (эхомаркеры). Голопрозэнцефалия, расщелины лица, гипотелоризм, омфалоцеле, полидактилия и пороки сердца связаны с трисомией 13, тогда как задержка роста, недоразвитие челюсти, клинодактилия, подковообразные почки и пороки сердца связаны с трисомией 18. Ранняя выраженная задержка роста плода, большая голова, синдактилия и пороки сердца предполагают триплоидию. Синдром Тернера (45X) классически связан с кистозной гигромой воротниковой зоны, но этот УЗ-признак может наблюдаться при множестве других генетических нарушений.

Выраженные структурные мальформации, включая водянку плода, атрезию двенадцатиперстной кишки и пороки сердца, связаны с трисомией 21,

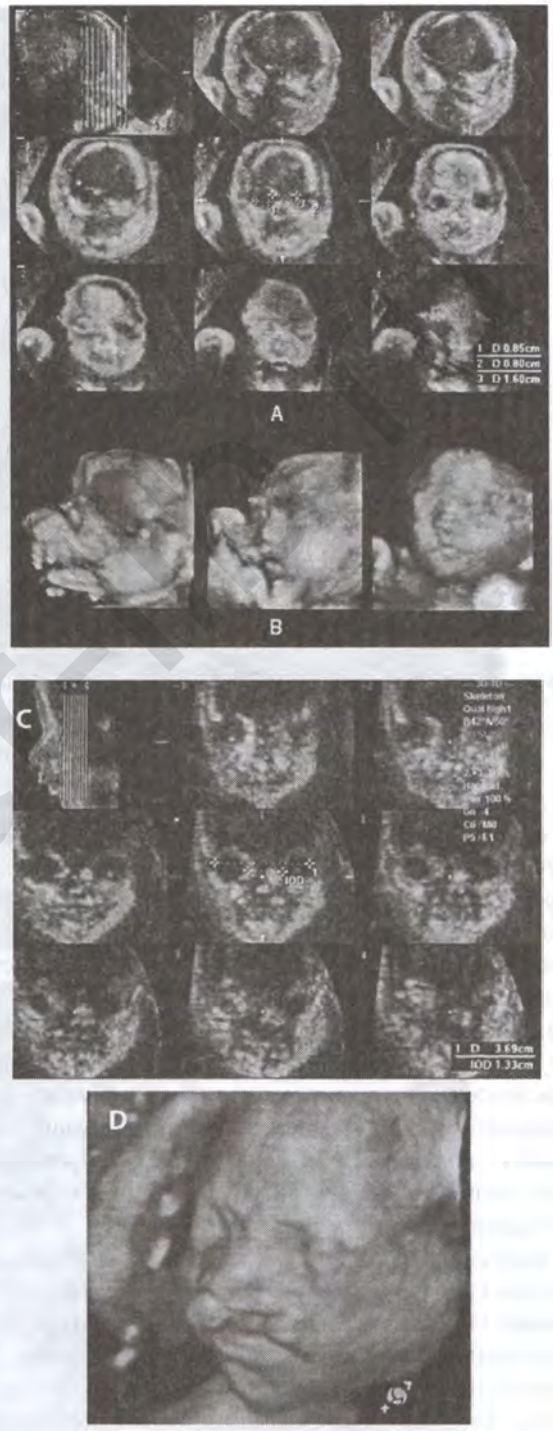


Рис. 3.28. Патология при биометрии плода:
A–B — гипертелоризм (коронарное сечение), увеличение межорбитальных размеров у плода в 31-ю неделю гестации при синдроме Дауна соответственно; C — нормальная эхограмма (коронарное сечение через орбиты) у плода в 37 нед. беременности, демонстрирующая нормальные межорбитальные размеры; D — плод со срединной расщелиной лица (3D)

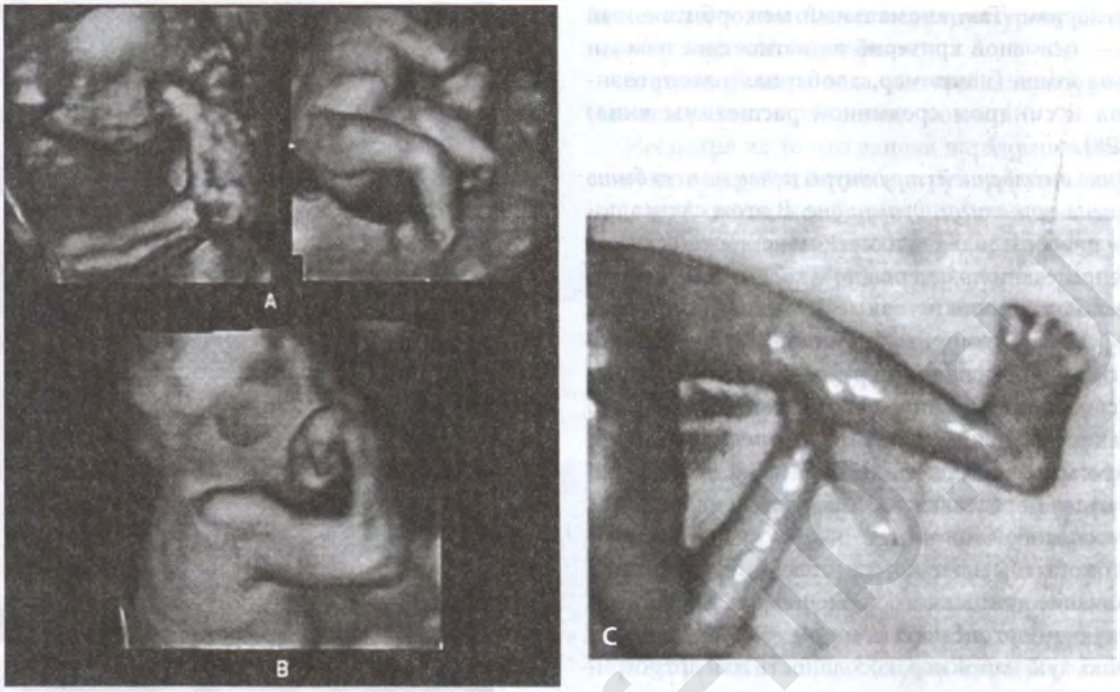


Рис. 3.29. Нарушение движения плода:
А–В — визуализация «стопы-качалки» у плода с артрогрипозом (3D); С — посмертная фотография новорожденного со «стопой-качалкой»

но определяются сонографически всего лишь в 30% случаев. Увеличение толщины воротниковой зоны, определяемой как 6 мм и более, — это ценный скрининг-показатель для трисомии 21 и других хромосомных нарушений (рис. 3.31). Некоторые специалисты УЗ-диагностики проводят скрининг на синдром Дауна, основываясь на таких показателях, как короткие бедренная и плечевая кости, пиелэктазия, легкая церебральная вентрикуломегалия, клинодактилия с гипопластической средней фалангой V пальца, широкое стояние I и II пальца ноги, низко посаженные уши, эхогенный кишечник и единственная складка на ладони.

Кисты хориоидального сплетения наблюдают у около 1% плодов, и они тесно коррелируют с трисомией 18, также их определяют и при других хромосомных нарушениях (рис. 3.32). Необходимость кариотипирования противоречива, потому что при трисомии 18 обычно имеются и другие сонографические маркеры. По данным Benaceroff и соавт., проведение амниоцентеза при кистах хориоидального сплетения может привести к бóльшим потерям плода, чем определение «неподозреваемых» хромосомных отклонений. С точки зрения авторов, когда киста хориоидального сплетения определяется при УЗИ, то об этом нужно сказать беременной, амниоцентез должен быть предложен, но не рекомендован.

Таким образом, если при УЗИ определяется какая-либо значительная структурная аномалия, беременная должна рассматривать вопрос о кариотипировании плода. В настоящее время, толщина воротниковой зоны — это наиболее клинически важный УЗ-маркер трисомии наряду с другими, относительно менее ценными УЗ-маркерами, выявляемыми при исследовании.

Литература

Beryl R. Benacerraf. Ultrasound of fetal syndromes. — 2th ed. — Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2008. — 650 p.

Carrera J.M., Chervenak F.A., Kurjak A. Controversies in perinatal medicine: the fetus as a patient. — N.Y.: A CRC Press Company, 2003.

Chervenak F.A., Isaacson G. Ultrasound detection of fetal anomalies / Ed. A. Kurjak // Obstetrics and Gynaecology. — USA: Parthenon Publishing Co, 1992.

Chervenak F.A., Kurjak A. Ultrasound screening for fetal anomalies: Is it worth it? — N.Y.: Futura Publishing, 1995. — P. 655–685.

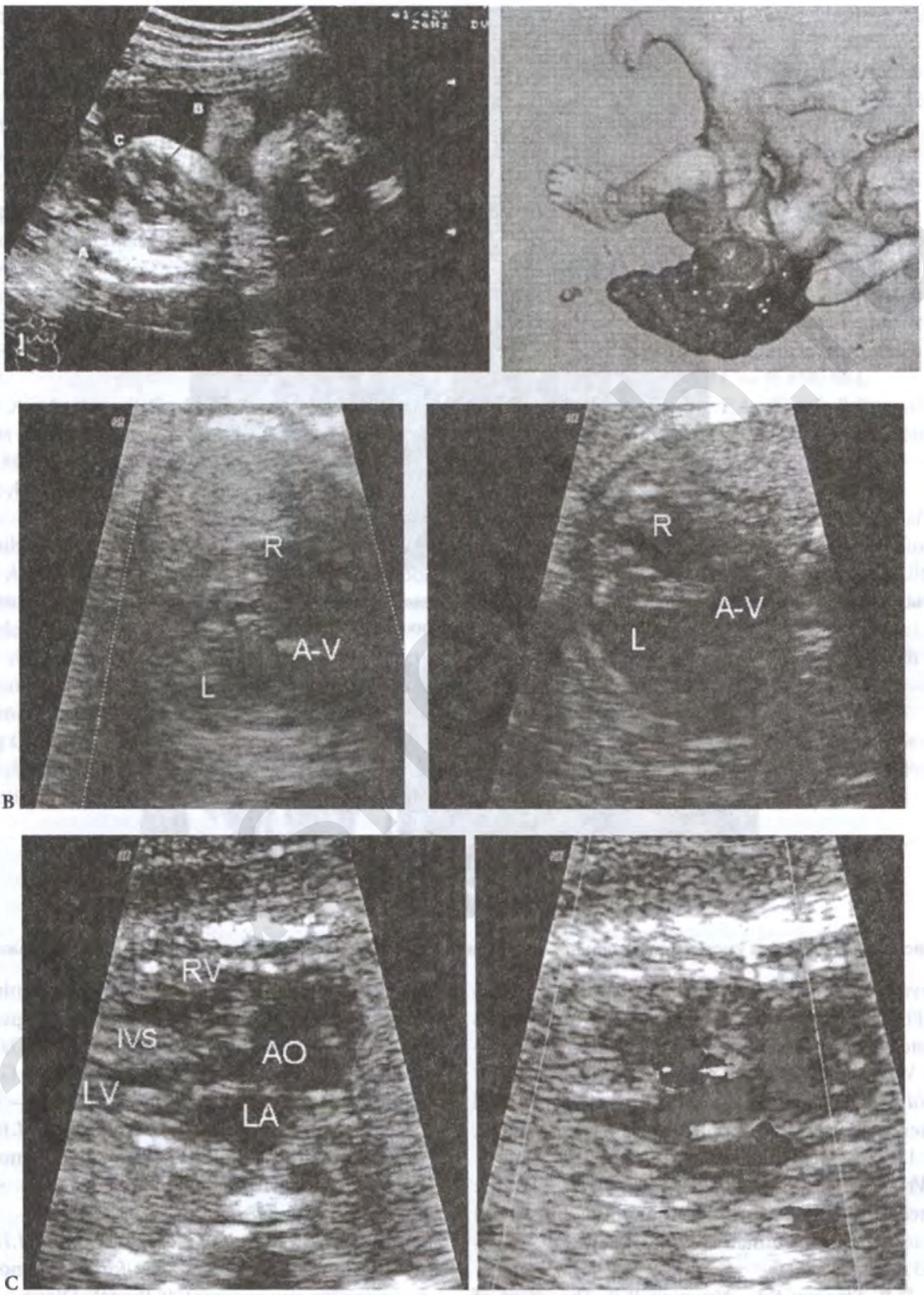


Рис. 3.30. УЗИ сердца плода:
A — эктопия сердца (стрелка указывает на сердце вне грудной клетки) и посмертная фотография плода; B — A-V — канал у плода с синдромом Дауна (L и R — левый и правый желудочки соответственно, A — общее предсердие); C — плод с тетрадой Фалло (LV и RV — левый и правый желудочки соответственно, LA — левое предсердие)

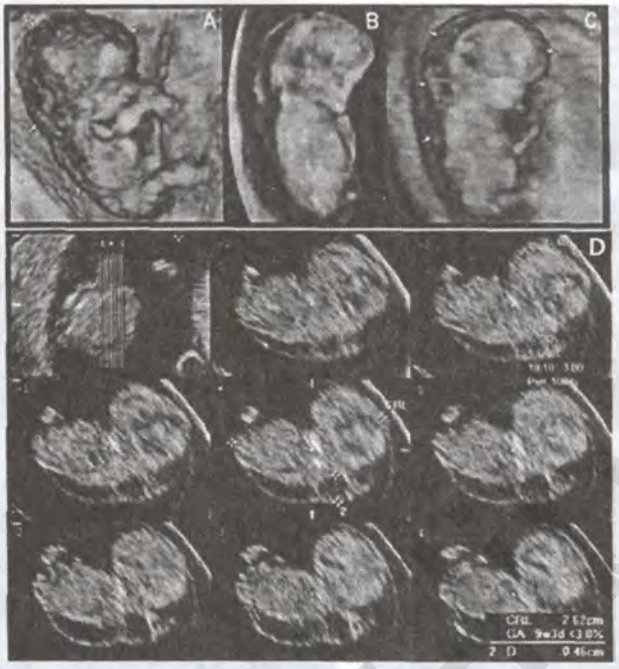


Рис. 3.31. 3D-эхограмма, толщина воротниковой зоны более 3 мм (A–C) и ультразвуковая томография плода с утолщением воротниковой зоны (D)

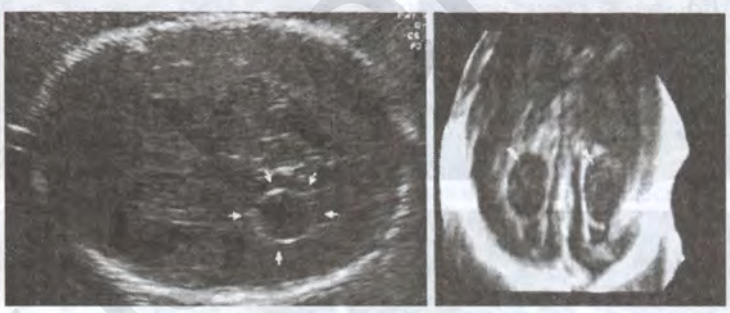


Рис. 3.32. Эхограмма кисты хориоидального сплетения: слева — 2D-изображение, справа — 3D-изображение

Chervenak F.A., McCullough L.B., Skupski D., Chasen S.T. Ethical issues in the management of pregnancies complicated by fetal anomalies // Obstet. Gynecol. Surv. — 2003. — V. 58. — P. 473–483.

David A. Nyberg. Diagnostic imaging of fetal anomalies. — USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. — 1102 p. — (Medicine Series).

De Vries J.I.P., Visser G.H.A., Prechtl H.F.R. The emergence of fetal behavior. Individual differencies and consistencies // Early Human Dev. — 1988. — V. 16. — P. 85–103.

Eller D.P., Stramm S.L., Newman R.B. The effect of maternal intravenous glucose administration on fetal activity // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1992. — V. 167. — P. 1071–1074.

Esetov M.A. The ultrasonographic screening of CNS defects of the fetus of 11–14 weeks of pregnancy in an unselected population in the Republic of Daghestan II 17th World Congress on Ultrasound and Gynecology Florence, October 7–11. — Florence, 2007. — P. 500.

Geerinck-Vercammen C.R., Kanhal H.H. Coping with termination of pregnancy for fetal abnormality in a supportive environment // Prenat. Diagn. — 2003. — V. 23. — P. 543–548.

Geerinck-Vercammen C.R., Kanhal H.H. Coping with termination of pregnancy for fetal abnormality in a supportive environment // Prenat. Diagn. — 2003. — V. 23. — P. 543–548.

Goto S., Kato Tk. Levski R.A. et al. Early movements are useful for estimating the gestational weeks in the first

trimester of pregnancy. — N.Y.: Pergamon Press; Oxford, 1983. — P. 577–582.

Hull A.D., Pretorius D.H. Fetal fase: what we can see using two-dimensional and three- dimensional ultrasound // Semin Roentgenom. — 1998. — V. 33. — P. 369–374.

John C. Hobbins, Beryl R. Benacerraf. Diagnosis and therapy of fetal anomalies / Clinics in diagnostic ultrasound. — USA: Churchill Livingstone, 1989. — 324 p. — V. 25.

Kurjak A., Andonotopo W., Stanojevic M. et al. Longitudinal study of fetal behavior by 4D sonography // Ultrasound Rev. Obstet. Gynecol. — 2005. — V. 5. — P. 259–268.

Kurjak A., Azumendi G., Vecek N. et al. Fetal hand movements and facial expression in normal pregnancy // J. Perinat. Med. — 2003. — V. 31. — P. 496–508.

Kurjak A., Chervenak F.A., Carrera J.M. Atlas of fetal anomalies. — New Delhi, India; N.Y.: Jaypee Brothers Medical Publishers; McGraw-Hill, 2008.

Kurjak A., Chervenak F.A., Carrera J.M. Donald school atlas of fetal anomalies. — New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2007. — 408 p.

Kurjak A., Chervenak F.A., Carrera J.M. et al. Effects of ultrasound on maternal-fetal bonding: a comparison of two- and three-dimensional. — USA: Parthenon Publishing Co, 1997. — P. 67–74.

Kurjak A., Pooh R., Tikvica A. et al. Assesment of fetal neurobehavior by 3D/4D Ultrasound / Fetal Neurology. — New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2009. — P. 222–250.

Mahony B.S., Pretorius D.H. Diagnostic ultrasound of fetal anomalies: A text and atlas. — Chicago: Year Book Medical Publishers, 1990. — 778 p.

Nelson T.R., Downey D.B., Pretorius D.H. et al. Ecografia 3D en obstetrida en ecografia 3D. — Madrid: Marban, 2000.

Nicoll A.E., Mackenzie F., Greer I.A., Norman J.E. Vaginal application of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for preinduction cervical ripening: A randomized controlled trial to determine effects on maternal and fetal hemodynamics // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2001. — V. 184. — P. 958–964.

Perni S.C., Chervenak F.A., Kalish R.B. et al. Ethical issues in the management of pregnancies complicated by fetal anomalies // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2004. — V. 24. — P. 654–658.

Salihagic-Kadic A., Medic M., Kurja. et al. 4D sonography in the assessment of fetal functional neurodevelopment and behavioural patterns // Ultrasound Rev. Obstet. Gynecol. — 2005. — V. 5. — P. 1–15.

Ulm M.R., Kratochwil A., Ulm B. et al. Three-dimensional ultrasound evaluation of fetal tooth germs // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 1998. — V. 12. — P. 240–243.

Zelop C. Transabdominal techniques when a fetal brain anomaly. Ultrasound Obstet. — N.Y.: Parthenon Publishing Group, London, 1995.

akusherstvo.ru

ГЛАВА 4 СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА (ССВО)

4.1. Понятие о воспалении. История вопроса[1]

Воспаление — комплексная сосудисто-мезенхимальная реакция на повреждение ткани, вызванное разнообразными агентами: инфекционными, различными химическими и физическими факторами, иммунными комплексами. Эта реакция была выработана организмом в ходе филогенеза и направлена на устранение патогенного агента и на восстановление структуры и функций поврежденных тканей. Воспалительный ответ может носить как локальный, так и генерализованный характер. Реакция воспаления выполняет не только защитно-приспособительную функцию, но и участвует в патогенезе многих заболеваний.

Септические осложнения — одна из самых сложных проблем теоретической и практической медицины. В США, например, ежегодно регистрируют 750 тыс. случаев сепсиса. По данным Американского центра по контролю заболеваний (Centers for Desease Control — CDC), септический шок занимает 13-е место среди причин смертности в стране, а за последние 10 лет наблюдается почти 139% повышение заболеваемости сепсисом. Во многом это связано с увеличением числа пациентов со сниженным иммунным статусом, с возрастающим использованием инвазивных диагностических и лечебных процедур, повышением числа резистентных к антибиотикам микроорганизмов. При том что методы антибиотикотерапии и реанимационных мероприятий совершенствуются, смертность от сепсиса сохраняется на постоянно высоком уровне, составляя 36–60% в зависимости от тяжести заболевания [Jacobi J., 2002].

Несмотря на достижения в области оказания акушерской и гинекологической помощи, сепсис остается ведущей причиной материнской смертности наряду с кровотечениями, тромбоэмболиями и эклампсией. Бактериемия у пациенток акушерских и гинекологических стационаров наблюдается в 0,7% случаев. При этом сепсис развивается у 5–25% пациенток [Lapinsky et al., 1997]. Септический шок отмечают значительно реже, что составляет 3–5% от всех гнойно-септических заболеваний в акушерстве.

Летальность при акушерском септическом шоке достигает 20–50%. Хотя частота септического шока в акушерско-гинекологической клинике в настоящее время низкая, тем не менее септические осложнения занимают одно из первых мест в структуре причин материнской смертности. Особенно важно, что более чем в 70% случаев материнскую смертность, связанную с инфекциями, можно предотвратить. Это осуществимо только при условии знания патогенеза септического шока, выработке настороженности в отношении инфекционных осложнений, их раннем выявлении и грамотной терапии.

Как известно, беременность характеризуется иммуносупрессией, которая предрасполагает к развитию септических осложнений. К основным причинам акушерского септического шока относят: эндометрит

[1] По А.Д. Макацария, 2010 (пар. 4.1–4.4, с измен. и доп.). — *Примеч. ред.*

akusherlib.ru

после кесарева сечения (15–85%) и естественных родов (1–4%), мочевые инфекции (1–6%), септический аборт (1–2%), хорионамнионит (1%), синдром токсического шока (1%) [Gonik B., 1986]. Другие факторы риска включают длительный безводный промежуток, беременность на фоне внутриматочной спирали (ВМС), инструментальные вмешательства на органах мочеполовой системы.

В большинстве своем основную роль в патогенезе септического шока, в т.ч. и акушерского, играют факультативные грамотрицательные анаэробы, в частности из семейства *Enterobacteriaceae. Escherichia coli* составляют примерно 50% случаев, а *Klebsiella, Serratia и Enterobacter* — около 30%. В остальных наблюдениях к наиболее частой причине сепсиса относят грамотрицательные аэробы (стафилококки, стрептококки) и анаэробы (бактероиды, фузобактерии, пептострептококки). Недавно были описаны случаи септического шока, вызванные *Clostridium sordelli,* характеризирующиеся внезапным развитием гриппоподобных симптомов на 2–6-й день после родов с последующей рефрактерной гипотензией и высокой частотой летальных исходов, при этом значительного повышения температуры не отмечалось [McGregor J.A. et al., 1989].

Фундаментальные исследования позволили установить, что системное воспаление играет ключевую роль в развитии значительно большего количества процессов, чем считалось раньше. На сегодняшний день очевидна его ведущая роль в развитии атеросклероза, антифосфолипидного синдрома, воспалительных тромбозов, септических осложнений. Появились данные о роли системного воспалительного ответа для процессов имплантации, инвазии трофобласта, плацентации, вынашивания беременности, регуляции родовой деятельности. Кроме того, стало известно, что воспаление является патогенетической основой многих осложнений беременности, включая гестозы, преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, синдром потери плода, причем значение имеет не только ССВО у матери, но и у плода, т.е. взаимодействие этих двух систем на молекулярном уровне. Полученные знания стали стимулом к дальнейшему изучению молекулярных механизмов, лежащих в основе регуляции течения физиологической беременности и являющихся причиной возникновения различных осложнений беременности, к разработке методов диагностики и лечения с учетом ключевой роли системного воспалительного ответа в этих процессах.

История вопроса. Впервые термин «сепсис» (*греч.* sepsis — гниение) был введен в IV в. до н.э. Аристотелем для обозначения процесса отравления организма продуктами «разложения и гниения» собственных тканей.

Гиппократ (460–370 до н.э.) связывал причину развития этого заболевания с диспропорцией *«четырех жидкостей» организма — «крови, слизи, черной и желтой желчи».* В работах французского хирурга А. Паре (1517–1590) и немецкого врача и естествоиспытателя Парацельса (1493–1541) приводятся наблюдения сепсиса («гнилокровия»), в которых о нем сообщалось как о «следствии отравления организма различными химическими соединениями».

В начале XIX в. французский врач Гаспар, известный своими работами в области гнойной хирургии, связал причину сепсиса с попаданием в кровь больных *«гноя в большом количестве».* Ему же принадлежит описание симптомов токсико-резорбтивной лихорадки при септицемии.

В 1865 г. Н.И. Пирогов высказал предположение об участии в развитии сепсиса определенных активных факторов, способствующих септицемии. При этом он подробно описал местные и общие проявления заболевания, привел классификацию его отдельных форм и сформулировал основные на то время принципы лечения.

Дальнейшему развитию учения о сепсисе способствовали успехи микробиологии в конце XIX в., связанные с открытием этиологии различных инфекционных заболеваний.

В 1914 г. Х. Шоттмюллер сформулировал классическое определение сепсиса как *«состояния, при котором из т.н. септических очагов периодически или постоянно бактерии проникают в кровь или лимфоток при отчетливых клинических проявлениях...».* Это положение позволило выявить связь между локальным очагом инфекции и общими проявлениями заболевания. Однако вскоре данные экспериментальных исследований и накопленные клинические наблюдения позволили предположить, что в развитии сепсиса могут играть роль не только наличие микробиологического фактора или инфекционного очага. Возникла необходимость изучения реактивности макроорганизма и состояния его иммунной системы.

Большинство современных знаний о патогенезе септического шока было получено на основании наблюдений за пациентами с сепсисом или с помощью экспериментальных моделей сепсиса. В 1894 г.

Санарелли (G. Sanarelli) первый обнаружил качественно различную реакцию организма в ответ на введение двух одинаковых доз тифозного токсина с интервалом в 24 ч. Так, если первая инъекция не вызывала видимых повреждений в организме животного, то вторая приводила к его гибели. Швартцман (G. Schwartzman) в 1928 г. провел внутрикожную и последующую внутривенную инъекции фильтрата *B. typhosis* с интервалом в 24 ч и описал выраженную местную реакцию в месте внутрикожной инъекции, при которой возникали геморрагический некроз, деструкция стенки сосудов, местное кровоизлияние. Генерализованная реакция Санарелли—Швартцмана воспроизводится после двух внутривенных инъекций сублетальных доз эндотоксина с интервалом в 24 ч. При этом наблюдаются выраженные некротические и геморрагические повреждения органов и тканей.

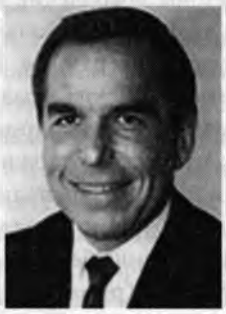
Следует заметить, что впервые клиническая картина септического шока была описана именно в связи с акушерскими осложнениями. В 1955 г. William E. Studdiford (профессор акушерства и гинекологии медицинского университета в Нью-Йорке, руководитель отделения акушерства и гинекологии в госпитале Bellevue в Нью-Йорке), и его ученик Gordon Watkins Douglas описали ранее неизвестный синдром, названный ими «плацентарной бактериемией». Они наблюдали 7 женщин, у которых септический аборт осложнился внезапным развитием гипертензии, резистентной к традиционной вазопрессорной терапии. Причем падение давления не было обусловлено массивной кровопотерей. При гистологическом исследовании обнаружили обсеменение плаценты грамотрицательными бактериями. W.E. Studdiford и G.W. Douglas предположили, что причиной гемодинамических нарушений является поступление эндотоксина из очага инфекции — плаценты — в системный кровоток женщины.

William E. Studdiford (1897–1964)

Gordon Watkins Douglas (1921–2000)

Последующее развитие медицинских специальностей привело к появлению большого количества определений и классификаций сепсиса, в основу которых легли такие признаки, как клиническое течение (молниеносный, острый, подострый, хронический, рецидивирующий), характер входных ворот (раневой, гнойно-воспалительный, ожоговый), локализация первичного очага (акушерско-гинекологический, ангиогенный, урогенный, пупочный), этиологические признаки и др. При все большем углублении знаний о сепсисе актуальной оставалась проблема создания единой классификации и формирования представления об общих закономерностях этого заболевания.

В 1992 г. Чикагская Международная согласительная конференция Американской ассоциации торакальных врачей (American College of Chest Physicans — ACCP) и общества по лечению больных, находящихся в критическом состоянии (Society of Critical Care Medecine — SCCM), приняла решение об унификации терминологии, касающейся сепсиса и его клинических проявлений. Одним из значимых решений конференции стало введение термина «синдром системного воспалительного ответа» (Systemic Inflammatory Response Syndrome — SIRS). Автором термина является Roger C. Bone.



Roger C. Bone (1941–1997)

R.C. Bone окончил медицинский университет в Арканзасе. Служил офицером медицинской службы в армии США, работал по специальности пульмонология в медицинском центре в Техасе. В 1977 г. получил должность профессора в университете Арканзаса. В 1985 г. возглавил отделение пульмонологии и интенсивной терапии в Медицинском центре Чикаго, в 1992 г. был избран деканом Rush Medical College. Посвятил себя изучению сепсиса, септического шока, острого респираторного дистресс-синдрома.

R.C. Bone является автором более 900 научных трудов. Он первый ввел в клиническую практику

термины *SIRS* (синдром системного воспалительного ответа) и *CARS* (синдром системного противовоспалительного ответа). Выдающийся клиницист, преподаватель, исследователь и писатель, Roger C. Bone скончался в возрасте 56 лет от рака почки.

Решения Чикагской Международной согласительной конференции приняты более чем в 40 государствах Европы, в США, Японии. Это позволило объединить усилия врачей различных специальностей всего мира в плане выработки единого понимания характера патологических сдвигов в организме больного сепсисом и общих подходов к их коррекции.

Интерес к проблеме системного воспалительного ответа растет у специалистов всех областей медицины. Успехи молекулярной биологии существенно изменили взгляды ученых на механизмы развития системного воспалительного ответа, позволили усовершенствовать оценку тяжести состояния больных, повысить эффективность существовавших и внедрить новые, патогенетически обоснованные методы лечения, а также дали возможность в определенной степени прогнозировать осложнения и исход данного заболевания.

4.2. Терминология и классификация ССВО

ССВО, или SIRS, определяют как неспецифический системный ответ организма на инфекционные агенты и различные неинфекционные экстремальные воздействия: травму, ожоги, ишемию, радиационные повреждения, шоки, цирроз печени, панкреатит, онкологические заболевания, вирус иммунодефицита [Jacobi J., 2002].

Единая классификация, созданная в 1992 г., выделила следующие состояния: бактериемия, ССВО, сепсис, тяжелый сепсис, септический шок, синдром полиорганной недостаточности (СПОН) — и дала новый импульс к развитию представлений о генерализованном ответе организма как об ответной реакции не только на инфекционные агенты, но и на неинфекционные повреждающие факторы (табл. 4.1). Таким образом, согласно современным представлениям, ССВО является острой, неспецифической, неконтролируемой реакцией в ответ на воздействие повреждающего стимула.

Приведенная классификация позволяет определить прогноз летального исхода. Так, летальность при ССВО составляет 7%, при сепсисе — 16%, при

Таблица 4.1

Классификация синдрома системного воспалительного ответа

Состояние	Клинический признак
ССВО	Диагноз ССВО устанавливается при наличии двух и более следующих клинических признаков: ♦ температура > 38 °С или < 36 °С ♦ ЧСС > 90 уд./мин ♦ частота дыхания > 20/мин или PCO_2 < 32 кПа/мл (для больных, находящихся на ИВЛ) ♦ лейкоцитоз > 12 × 10^9/л или лейкопения < 4 × 10^9/л > 10% юных форм лейкоцитов
Сепсис	Состояние, при котором наблюдается не менее двух признаков ССВО при наличии инфекционного очага, подтвержденного выделением возбудителя из крови
Тяжелый сепсис	Сепсис, сопровождающийся появлением полиорганной недостаточности, перфузионными нарушениями (включая лактатацидоз, олигурию, острое нарушение психического статуса) и развитием артериальной гипотензии, корригирующихся при применении методов интенсивной терапии
Септический шок	Тяжелый сепсис, сопровождающийся стойкой гипотензией и перфузионными нарушениями, не поддающимися коррекции путем адекватной инфузионной, инотропной и вазопрессорной терапии. Под сепсисом/ССВО-индуцированной гипотензией понимают САД < 90 мм рт. ст. либо снижение САД > 40 мм рт. ст. от исходных показателей в отсутствие других причин гипотензии. Пациенты, получающие инотропные или вазопрессорные препараты, могут не иметь гипотензии, тем не менее сохраняются признаки гипоперфузионных нарушений и дисфункции органов, которые относятся к проявлениям септического шока
СПОН	Нарушение функции двух или более жизненно важных органов у пациентов с тяжелым ССВО, у которых не удается поддерживать гомеостаз без специфических мероприятий интенсивной терапии

Примечание: ИВЛ — искусственная вентиляция легких; САД — систолическое артериальное давление; PCO_2 — парциальное давление углекислого газа.

тяжелом сепсисе — 20%, при септическом шоке — 45% и более [Blackwell T.S. et al., 1996].

4.3. Молекулярные основы патогенеза ССВО

В результате повреждения или инфицирования тканей в организме человека разворачивается сложная и многокомпонентная последовательность реакций, направленных на предотвращение дальнейшей тканевой деструкции, на изоляцию и уничтожение патогена, активацию репаративных процессов и восстановление исходного гомеостаза. Инициация и основные этапы развития воспалительного ответа контролируются главным образом провоспалительными цитокинами, которые продуцируются макрофагами, нейтрофилами и Т-клетками в ответ на воздействие повреждающего фактора. Провоспалительные цитокины играют защитную роль, поскольку обеспечивают поступление в очаг инфекции компонентов комплемента, эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируют их фагоцитарную, бактерицидную активность и индуцируют запуск антигенспецифического иммунного ответа, что в совокупности способствует элиминации патогена. Важно отметить, что защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда эти медиаторы работают локально, в очаге воспаления. Напротив, избыточная и генерализованная продукция провоспалительных цитокинов служит причиной развития повреждения органов и тканей.

В норме в организме поддерживается баланс про- и противовоспалительных медиаторов, тогда как при ССВО в результате массивной агрессии повреждающего фактора происходит неконтролируемая избыточная активация провоспалительных агентов, которые запускают целый спектр реакций, влекущих за собой генерализованное повреждение тканей и развитие полиорганной недостаточности. Основные механизмы развития ССВО — повреждение эндотелия, активация лейкоцитов, внешнего и внутреннего путей коагуляции, нарушение фибринолиза, гиперагрегация тромбоцитов, воздействие на систему комплемента, калликреин-кининовую систему, обмен катехоламинов и глюкокортикоидов, нарушение адекватного иммунного ответа (табл. 4.2). Согласно современным представлениям, в основе реакции Санарелли—Швартцмана лежит системный ответ организма на инфекцию, опосредуемый воспалительными цитокинами и приводящий к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома).

Таблица 4.2

Компоненты, обеспечивающие формирование синдрома системного воспалительного ответа

Медиаторы	Компоненты
Клеточные	Лейкоциты (гранулоциты, моноциты, естественные киллеры, В-лимфоциты) Эндотелий Тромбоциты Адипоциты Гепатоциты
Гуморальные	Коагуляционный каскад Система комплемента Продукты метаболизма арахидоновой кислоты Цитокины и хемокины Факторы роста Молекулы адгезии Вазоактивные пептиды и амины Брадикинин и другие кинины Эндогенные опиоиды и эндорфины Токсические свободные радикалы кислорода Факторы роста
Экзогенные	Эндотоксин Экзотоксин и другие токсины

Для предотвращения избыточных проявлений системного воспаления в организме включаются механизмы негативного контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных цитокинов и растворимых ингибиторов провоспалительных цитокинов. R.C. Bone в 1997 г. определил это явление как компенсаторный системный противовоспалительный ответ (Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome — CARS). При сбалансированном течении CARS подавляет системную воспалительную реакцию. Однако при чрезмерной выраженности CARS индуцирует развитие глубокой иммунодепрессии, что клинически проявляется хронизацией или диссеминацией инфекции, нарушением процессов репарации, усугублением эндотоксикоза и формированием поздней полиорганной недостаточности, что в совокупности предопределяет летальный исход на поздних этапах ССВО.

Таким образом, была разработана концепция двухфазного течения ССВО. В основе системной воспалительной реакции лежит запуск цитокинового каскада,

Таблица 4.3

Про- и противовоспалительные медиаторы

Медиаторы	
провоспалительные	**противовоспалительные**
Фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) Интерлейкины (IL-1β, -2, -6, -8, -15) Интерферон-гамма (IFN-γ)	Антагонист рецептора IL-1 (IL-1Ra) Интерлейкины (IL-4, -10, -13) Рецептор IL-1 II типа (IL-1RII)
Тромбоксан A_2 (TXA_2) Фактор активации тромбоцитов (PAF) Фосфолипаза A_2 (PLA_2) Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) Простагландины (PGs) Простациклин (PGI_2) Моноцитарный хемоаттрактантный протеин (MCP)	Трансформирующий фактор роста-бета (TGF-β) Растворимый рецептор TNF-α Антагонист рецептора лейкотриена B_4 Липополисахаридсвязывающий белок (ЛПБ)

который включает, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой — противовоспалительные медиаторы (табл. 4.3). Баланс между этими двумя антагонистическими группами во многом определяет характер течения и исход процесса.

В развитии ССВО выделяют пять стадий

I. Начальная (индукционная). Отмечается локальным воспалительным ответом на воздействие повреждающего фактора.
II. Каскадная (медиаторная). Характеризуется избыточной продукцией медиаторов воспаления и их выбросом в системный кровоток.
III. Стадия вторичной аутоагрессии. Проявляется развитием клинической картины ССВО, формированием ранних признаков органной дисфункции.
IV. Стадия иммунологического паралича. Выражается глубокой иммуносупрессией и поздними органными нарушениями.
V. Терминальная. Характеризуется полной дисрегуляцией иммунных механизмов и развитием полиорганной недостаточности.

Таким образом, на *I стадии* повреждающий фактор обусловливает развитие местной воспалительной реакции. В случае несостоятельности местной реакции в борьбе с повреждающим фактором происходит массивный выброс в системный кровоток про- и противовоспалительных цитокинов и различных медиаторов, вовлеченных в формирование ответа на воспаление. Однако благодаря сохранению баланса между про- и противовоспалительными медиаторами значительные клинические проявления недостаточности органов и тканей отсутствуют.

Следующий этап развития системной реакции на воспаление характеризуется неконтролируемым выделением провоспалительных медиаторов (*II стадия*), что приводит к появлению клинических симптомов ССВО и ранних признаков органной дисфункции (*III стадия*).

Ключевым звеном развития полиорганной недостаточности при ССВО является повреждение сосудистого эндотелия (рис. 4.1). Формирование эндотелиальной дисфункции происходит под действием широкого спектра медиаторов воспаления и обусловливает активацию процессов коагуляции, системы комплемента, клеток крови, в первую очередь макрофагов и нейтрофилов. В результате массивного выброса провоспалительных цитокинов происходят непрерывная стимуляция лейкоцитов, макрофагов, их неконтролируемая активация и высвобождение широкого спектра медиаторов воспаления, включая цитокины, фактор активации тромбоцитов (PAF), колониестимулирующие факторы, метаболиты цикла арахидоновой кислоты, тромбоксан A_2 (TXA_2), простагландины (PGs), лейкотриены, свободные радикалы кислорода, различные протеазы, которые участвуют в повреждении тканей.

Активация экспрессии лейкоцитарных и эндотелиальных молекул адгезии, продукции хемокинов эндотелиальными клетками способствует миграции клеток крови через сосудистую стенку, что также вносит вклад в прогрессирование тканевых повреждений. Под действием цитокинов происходит избыточная продукция оксида азота (NO), что во многом предопределяет развитие шока. Сочетание повышенной проницаемости сосудистой стенки с практически

akusherlib.ru

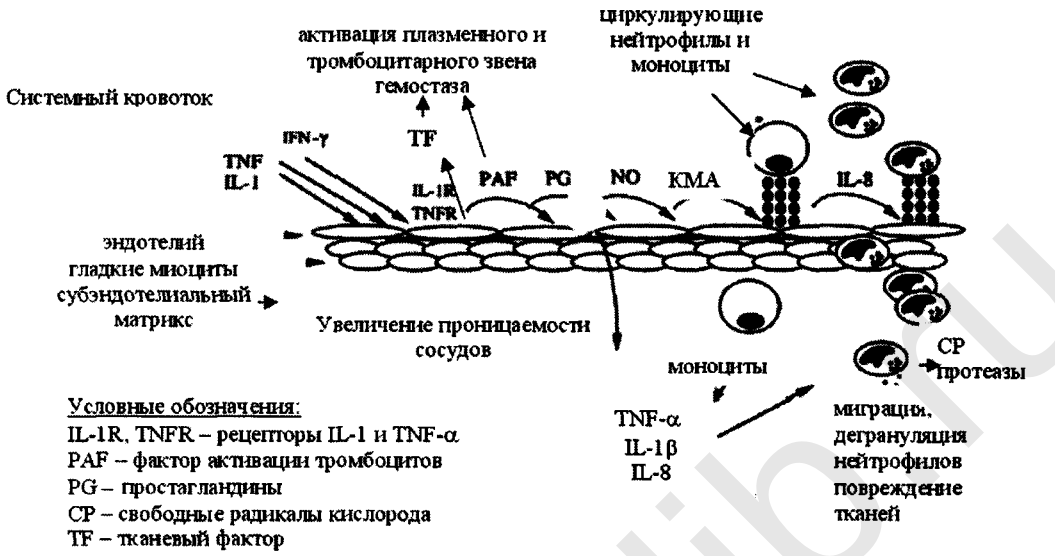


Рис. 4.1. Патогенез эндотелиальной дисфункции при синдроме системного воспалительного ответа

Условные обозначения:

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
РДСВ — респираторный дистресс-синдром взрослых
ССС — сердечно-сосудистая система
CARS — синдром системного противовоспалительного ответа
SIRS — синдром системного воспалительного ответа

Схема 4.1. Патогенез полиорганной недостаточности при синдроме системного воспалительного ответа

akusher-lip.ru

полным отсутствием тонуса гладкой мускулатуры приводит к развитию рефрактерной гипотензии при септическом шоке.

Под действием провоспалительных цитокинов происходит системная активация процессов коагуляции. В результате обнажения прокоагулянтной поверхности субэндотелиального матрикса увеличивается экспрессия тканевого фактора (TF). Избыточная продукция тромбина, PAF, клеточных молекул адгезии способствует вовлечению в патологический процесс тромбоцитарного звена гемостаза. Неотъемлемой частью патогенеза ССВО является ДВС-синдром, характеризующийся сменой фаз гиперкоагуляции и коагулопатии потребления и развитием геморрагических, тромботических и ишемических повреждений.

Прогрессирующие нарушения работы сердечно-сосудистой системы (ССС), увеличение проницаемости сосудистой стенки, дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК), неспособность поврежденного эндотелия участвовать в адекватной регуляции сосудистого тонуса — все это проводит к развитию шока и возникновению дисфункции жизненно важных органов (развитию «шоковых органов»).

В ответ на неконтролируемый избыточный выброс провоспалительных цитокинов происходит генерализованная активация противовоспалительных цитокинов. Развивающийся CARS вызывает выраженные изменения в иммунной системе, проявляющиеся комбинированными системными нарушениями клеточного и гуморального ответа, формированием вторичного иммунодефицитного состояния и дальнейшим прогрессированием органных повреждений (*IV стадия*). Характерным признаком CARS является снижение экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR) до уровня менее 30% от исходного, т.е. уменьшение их способности к продукции провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа — TNF-α, интерлейкина-1 — IL-1) [Bone R.S. et al., 1997]. При CARS нарушаются все этапы специфического иммунного ответа — распознавания антигена, активации, дифференцировки и пролиферации клеток иммунной системы. Эти процессы приводят к развитию иммунологического паралича и сопровождаются высокой летальностью.

Пятая, терминальная, стадия ССВО характеризуется полной дисрегуляцией иммунных механизмов и развитием необратимой полиорганной недостаточности (схема 4.1).

4.3.1 Роль цитокинов и других медиаторов в развитии ССВО

Цитокины. Ключевая роль в патогенезе ССВО отводится цитокинам. Они представляют собой низкомолекулярные гликопротеины и обладают широким спектром биологических эффектов, включая регуляцию воспалительного и иммунного ответа, гемопоэза, свойств сосудистой стенки, пролиферации и дифференцировки клеток, процессов репарации, функции регуляторных систем организма, в первую очередь ЦНС. Цитокины продуцируются практически всеми ядросодержащими клетками организма, но основными их источниками служат макрофаги, моноциты, Т-хелперы (Th), нейтрофилы, фибробласты и тучные клетки. В настоящее время насчитывается более 100 протеинов с цитокиновой активностью. *В понятие «цитокины» включены:*

- различные модуляторы воспалительного ответа — TNF-α, интерлейкины (IL-1, -6, -10);
- регуляторы функций лимфоцитов — интерлейкины (IL-2, -4), интерферон-гамма (IFN-γ);
- хемоаттрактанты — IL-8, моноцитарный хемоаттрактантный протеин (MCP);
- факторы роста — трансформирующий фактор роста-бета (TGF-β), гранулоцитарный и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы роста соответственно (Г-КСФ, ГМ-КСФ), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) (табл. 4.4).

Постоянных запасов цитокинов в клетке не существует. Их продукция регулируется под действием повреждающего фактора на уровне транскрипции генов. Экспрессия цитокинов опосредуется специфическими факторами транскрипции — регуляторными протеинами, связывающимися с определенными нуклеотидными последовательностями в промоторном участке ДНК и активирующими или ингибирующими транскрипцию. В свою очередь, эффект цитокинов реализуется благодаря их взаимодействию со специфическими клеточными рецепторами, что обусловливает передачу внутриклеточного сигнала и изменение экспрессии целого ряда генов. Цитокины обладают чрезвычайно высокой аффинностью к рецепторам и поэтому биологически активны уже в пикомолярных концентрациях.

Цитокинам присущ целый ряд свойств: могут оказывать антагонистическое или синергическое действие, их эффекты характеризуются плейотропностью и избыточностью. С одной стороны, под действием

Таблица 4.4

Основные цитокины и их свойства

Цитокин	Клетки-продуценты	Влияние на состояние эндотелия
IL-1α, -1β	Моноциты, макрофаги, эндотелиоциты, Т-лимфоциты, NK-клетки	Экспрессия молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) на эндотелиальных клетках. Активация прокоагулянтной и уменьшение фибринолитической активности эндотелия. Активация Т-лимфоцитов. Активация гемопоэза, острофазового ответа на воспаление
TNF-α	Моноциты, макрофаги, эндотелиоциты, Т- и В-лимфоциты	Сходный эффект с IL-1, активация экспрессии ANCA на моноцитах и нейтрофилах
TNF-β (лимфотоксин)	Моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты	Экспрессия MHC II класса Экспрессия молекул адгезии (ELAM-1, ICAM-1) на эндотелии
IFN-γ	NK-клетки Т-лимфоциты	Экспрессия MHC II класса Экспрессия молекул адгезии (ELAM-1, ICAM-1) на эндотелии
IL-2	Т- и В-лимфоциты	Активация Т-лимфоцитов
IL-6	Моноциты, макрофаги, эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, Т-лимфоциты	Пролиферация Т-лимфоцитов и фибробластов, активация продукции антител В-лимфоцитами. Активация гемопоэза, острофазового ответа на воспаление
IL-12	В-лимфоциты, моноциты, макрофаги	Продукция IFN-γ, пролиферация и цитотоксичность Т-лимфоцитов
Модуляторы иммунного ответа		
IL-4	Т-лимфоциты, тучные клетки	Активация Т- и В-лимфоцитов
IL-10	Т- и В-лимфоциты, макрофаги	Ингибитор воспалительного и иммунного ответа
IL-13	Т-лимфоциты, тучные клетки	Регуляция активности В-лимфоцитов и моноцитов
TGF-γ	Моноциты, макрофаги, лимфоциты, дендритные клетки	Стимуляция ангиогенеза, синтеза коллагена, индукция TNF-α и IL-1
Хемоаттрактанты		
IL-8	Эндотелиоциты, моноциты, макрофаги, фибробласты	Хемоаттрактант для нейтрофилов, экспрессия ANCA-антигенов
Эотаксин	Эпителиальные клетки, фагоциты	Хемоаттрактант для базофилов и эозинофилов
PAF	Тромбоциты, эндотелиоциты, моноциты, макрофаги, эозинофилы, нейтрофилы	Продукция свободных радикалов кислорода и протеолитических ферментов нейтрофилами, активация выброса лизосомных ферментов нейтрофилами при их взаимодействии с иммунными комплексами
VEGF	Эндотелий	Ангиогенез

Примечание: IL — интерлейкин; IFN — интерферон; ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ELAM-1 — молекула межклеточной адгезии-1; ICAM-1 — молекула интерцеллюлярной адгезии-1; NK-клетки — клетки — естественные киллеры; PAF — фактор активации тромбоцитов; TGF-γ — трансформирующий фактор роста-гамма; TNF-α, -β — факторы некроза опухоли-альфа, -бета; VCAM-1 — сосудистая молекула адгезии-1; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста; MHC — главный комплекс гистосовместимости.

цитокинов реализуется широкий спектр биологических процессов в клетках-мишенях, а с другой — несколько различных цитокинов могут вызывать одинаковый ответ организма. В основном цитокины реализуют свой эффект в месте синтеза по паракринному и аутокринному механизмам, однако некоторые из них могут циркулировать в общем кровотоке и модулировать функции дистантных органов и тканей. Цитокины регулируют активность множества клеток, стимулируя выработку целого ряда медиаторов и вовлекая их в формирование и прогрессирование воспалительного каскада.

Основу патогенеза ССВО составляет генерализованная неконтролируемая продукция провоспали-

тельных цитокинов. При этом ведущая роль принадлежит цитокинам TNF-α и IL-1β, -6, -10. Активация воспалительного каскада происходит в определенной последовательности. В процесс инициации системного воспалительного ответа вовлечены т.н. *ранние цитокины* (TNF-α, IL-1β). Их введение экспериментальным животным приводит к развитию клинической картины сепсиса, а их блокада позволяет уменьшить проявления системной воспалительной реакции [Blackwell T.S. et al., 1996]. TNF-α — первый цитокин, который транзиторно появляется в циркуляции на экспериментальной модели эндотоксинемии как у приматов, так и у человека; пиковой концентрации он достигает через 90 мин. Немного позже происходит высвобождение IL-lβ, -6, -10, частично опосредованное TNF-α.

Один из важнейших источников цитокинов — Т-клетки. В зависимости от спектра продуцируемых цитокинов выделяют Т-хелперы-1 (Th_1), продуцирующие IL-2, IFN-γ, TNF-α, и Т-хелперы-2 (Th_2), которые являются источником противовоспалительных цитокинов IL-4, -5, -6, -9, -1 и -13. Th_1 — эффекторы клеточного иммунного ответа, а Th_2 — гуморального. IFN-γ (продуцируемый кластером дифференцировки-8 — CD^{8+}-лимфоцитами, NK-клетками и нейтрофилами) и IL-12 (синтезируемый макрофагами и дендритными клетками) способствуют дифференцировке Th_0 в Th_1 и препятствуют формированию Th_2-фенотипа. IL-4 и IL-10, продуцируемые тучными клетками и эозинофилами, наоборот, активируют гуморальный и подавляют клеточный иммунный ответ.

Дисбаланс Th_1-/Th_2-цитокинов лежит в основе формирования эндотелиальной дисфункции при различных патологических процессах. Так, избыточная продукция Th_1-цитокинов приводит к формированию сосудистого повреждения и хронического иммунного воспаления при васкулитах.

Выделяют *четыре семейства цитокинов:* семейство гемопоэтинов, интерферонов, хемокинов и фактора некроза опухоли. Эффект цитокинов опосредуется их взаимодействием с рецепторами на клетках-мишенях. *Рецепторы цитокинов* (включают экстрацеллюлярный, трансмембранный и цитозольный домены) *разделяются на пять классов.*

I. Семейство гемопоэтиновых рецепторов — IL-2–9, -11, -12, -13, -15; Г-КСФ, лейкемический ингибирующий фактор (LIF — *Leukemia Inhibitory Factor*), гормон роста, пролактин.
II. Семейство рецепторов интерферонов — IFN-α, -β и -γ, IL-10.
III. Семейство рецепторов TNF — TNF-α и -β, CD40, поверхностный рецептор — Fas (*син.* APO-1, CD95), содержащий домен смерти.
IV. Семейство хемокиновых рецепторов — IL-8; белок, регулируемый при активации, в норме экспрессируемый и секретируемый Т-клетками (RANTES), макрофагальный воспалительный белок-1 (MIP-1), фактор тромбоцитов-4 (PF4), нейтрофилактивирующий пептид-2 (NAP-2).
V. Семейство Ig-подобных рецепторов (IL-1).

В зависимости от строения цитоплазматического домена, обеспечивающего передачу внутриклеточного сигнала, среди цитокиновых рецепторов I класса выделяют три подсемейства: ГМ-КСФ, IL-2 и -6. Подсемейство ГМ-КСФ включает рецепторы к IL-3, -5 и ГМ-КСФ; подсемейство IL-2 — рецепторы к IL-2, -4, -7, -9 и -15, а подсемейство IL-6 — рецепторы к IL-6 и -11, LIF, OSM (онкостатин М).

Провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-1 и -6) продуцируются различными клетками, вовлеченными в формирование воспалительных инфильтратов сосудистой стенки (макрофагами, эндотелиоцитами, Т-хелперами, фибробластами, гладкими миоцитами) и способствуют лейкоцит-опосредованному повреждению эндотелиального слоя, активации прокоагулянтных механизмов (вследствие индукции экспрессии TF и снижения активности антикоагулянтных факторов — протеинов С и S (PC и PS). TNF-α способствует экспрессии антигенов к антинейтрофильным цитоплазматическим антителам (ANCA) на нейтрофилах и моноцитах. При связывании ANCA со специфическими мембранными антигенами происходит активация дегрануляции и продукции активных радикалов кислорода этими клетками, что в свою очередь приводит к развитию сосудистого повреждения. TNF-α и IFN-γ индуцируют экспрессию Fcγ-рецепторов (FcγRI (CD64)) на эндотелиальных клетках, способствуя адгезии иммунных комплексов к стенке сосуда и формированию повреждения эндотелиального слоя. Васкулит характеризуется повышением содержания VEGF, экспрессия которого активируется под действием TNF-α и IL-6. VEGF увеличивает проницаемость стенки сосуда и является маркером активности воспалительного процесса. Ключевую роль в формировании воспалительного инфильтрата в стенке сосуда играет IFN-γ, который активирует продукцию провоспалительных цитокинов гранулоцитами и макрофагами. При васкулите повышается уровень TGF-β, который способствует миграции клеток воспаления в субэндотелиальный матрикс

и экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1 и -8). Таким образом, в процессы формирования эндотелиальной дисфункции вовлечен целый ряд различных механизмов, в основе которых лежит срыв регуляции продукции цитокинов.

Более подробно рассмотрим свойства наиболее важных цитокинов.

TNF-α (кахектин) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 17 кДа, продуцируемый в основном мононуклеарными фагоцитами, активированными Т-лимфоцитами и гладкомышечными клетками (ГМК). Он обладает плейотропными эффектами и участвует в развитии воспалительного и иммунного ответа при многих инфекционных и неинфекционных заболеваниях, включая септический шок, хронические воспалительные процессы (васкулиты, артриты), аутоиммунные заболевания. TNF-α выполняет важнейшие функции в период запуска воспаления: активирует эндотелиальные клетки и лейкоциты, увеличивает проницаемость эндотелия, цитотоксичность фагоцитов, адгезивные свойства лейкоцитов (схема 4.2). Он способствует миграции лейкоцитов в зону воспаления и их дегрануляции, что обусловливает развитие тканевых повреждений. Действуя синергично с IL-2, TNF-α активирует Т-клетки. Вместе с тем TNF-α принимает участие в репарации тканей в связи со способностью стимулировать ангиогенез и пролиферацию фибробластов. Активация пролиферации фибробластов и депозиция коллагена под действием TNF-α обусловливают его роль в развитии ряда патологических процессов, например легочного фиброза и силикоза. Следует отметить, что TNF-α играет ведущую роль в развитии атеротромбоза при антифосфолипидном синдроме и атеросклерозе. Показано, что увеличение концентрации TNF-α или его рецепторов коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения и риском его осложнений у человека [Elkind M.S. et al., 2002].

Обнаружено два типа рецептора TNF-α, обусловливающих его участие в формировании воспалительного и иммунного ответа: p55 и p75 с молекулярной массой 55 и 75 кДа соответственно. Кроме того, взаимодействуя с рецептором p55, TNF-α модулирует процессы апоптоза. При связывании p55 с TNF-α происходит активация семейства внутриклеточных протеинов, т.н. *TNF-ассоциированных доменов смерти* (TRADDs), которые, в свою очередь, активируют ключевые индукторы апоптоза — каспазы и цистеи-

Условные обозначения:
IL-1, -6, -8, -12 — интерлейкины -1, -6, -8, -12
ANCA — антинейтрофильные цитоплазматические антитела
Fcγ-рецептор — Fc-рецептор для IgG
IFN-γ — интерферон-гамма

Схема 4.2. Механизм формирования эндотелиальной дисфункции под действием фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α)

акушерство.ru

новые протеазы. Интересно, что каспаза-1, являясь необходимым фактором для синтеза IL-1β и -18 из предшественников, играет важную роль в активации воспалительного каскада.

В ряде экспериментов выявлено, что инфузия человеку рекомбинантного TNF-α сопровождается развитием клинических проявлений ССВО (лихорадкой, изменениями гемодинамики, коагулопатией и повышением уровня печеночных ферментов в плазме). TNF-α участвует в формировании органной дисфункции при ССВО. Так, введение TNF-α животным и человеку сопровождалось легочной гипертензией, увеличением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла в легочной ткани, угнетением работы миокарда [Martin C. et al., 1994]. TNF-α может служить маркером тяжести ССВО и прогностически неблагоприятным признаком исхода патологического процесса [Pinsky M.R. et al., 1993].

IL-1 синтезируется преимущественно моноцитами и макрофагами под действием провоспалительных стимулов и представлен двумя видами цитокинов — IL-1α и -lβ. Хотя обе формы IL-1 являются продуктами разных генов, они взаимодействуют с общим рецептором и обладают сходной биологической активностью. В ответ на воспалительные стимулы вырабатывается в основном IL-lβ, который имеет сходные биологические эффекты с TNF-α. IL-lβ опосредует возникновение системного ответа на воспаление, вызывая развитие лихорадки, анорексии, миалгий и артралгий, активацию эндотелиальных клеток и лейкоцитов, комплемента, синтез белков острой фазы. Стимулируя экспрессию интерлейкинов (IL-6, -8, -2) и TNF-α, IL-1β играет важную роль в активации воспалительного каскада.

Эффект IL-1 опосредуется его взаимодействием со специфическим рецептором интерлейкина-1 (IL-1R). Последний состоит их трех субъединиц: IL-1-связывающих протеинов первого и второго типа (IL-1RI и IL-1RII) и добавочного протеина (IL-lR-AcP). Каждая субъединица включает экстрацеллюлярный, трансмембранный и внутриклеточный домены. Экстрацеллюлярный домен принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов (Igs) и состоит из трех IgG-подобных участков. Интересно, что цитозольный домен IL-1RI на 45% гомологичен Toll-подобному рецептору (TLR— *Toll-like receptor*), связывающему эндотоксин. Возможно, рецепторы IL-1 и эндотоксина произошли от общего предшественника и обладают сходными сигнальными свойствами [Greenfeder S.A. et al., 1995]. IL-1β содержит два участка связывания с рецептором. Первоначально происходит низкоаффинное взаимодействие IL-lβ с одним из трех IgG-подобных участков экстрацеллюлярного домена IL-1RI. Это приводит к изменению конформации IL-1RI и взаимодействию второго рецепторсвязывающего участка с другим IgG-подобным доменом IL-1RI. Только после этого происходит образование комплекса IL-lβ с IL-1RI и IL-lR-AcP, что является ключевым моментом для активации передачи внутриклеточного сигнала. IL-1RII обладает коротким внутриклеточным доменом и не участвует в реализации биологического ответа IL-1β. Конкурируя с IL-1RI за связывание лиганда, IL-1RII ограничивает провоспалительную активность IL-1.

Роль IL-1β в патогенезе ССВО была изучена с помощью IL-1Ra — антагониста рецептора IL-1RI. Так, при введении IL-1Ra обезьянам с сепсисом наблюдалось снижение уровня IL-1, -6, -8 в плазме и увеличивалась выживаемость животных [Fisher A. et al., 1992]. Концентрация IL-1β, так же как и содержание TNF-α, может отражать тяжесть заболевания. В исследовании L.S. Casey и соавт. (1993) показано, что уровень IL-1β выше у пациентов с септическим шоком, чем у пациентов с сепсисом, однако корреляции со смертностью не обнаружено. Неконтролируемая продукция провоспалительных цитокинов является причиной развития хронического иммунного воспаления при васкулитах. Ключевую роль в патогенезе всех васкулитов играет эндотелиальная дисфункция.

IL-6 представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 26 кДа, продуцируемый различными типами клеток, включая мононуклеарные фагоциты, лимфоциты и фибробласты, и обладающий широким спектром биологической активности. IL-6 участвует в активации Т- и В-лимфоцитов, гемопоэза, синтеза острофазовых белков, процессов коагуляции. Так, содержание IL-6 при воспалении коррелирует с интенсивностью лихорадки и уровнем С-реактивного белка (СРБ). Причем повышение содержания IL-6 предшествует увеличению продукции СРБ.

Между провоспалительными цитокинами существуют сложные взаимоотношения. Ранние цитокины (TNF-α и IL-1β) обладают синергичным эффектом по отношению к IL-6, активируя его экспрессию. В эксперименте H.R. Michie и соавт. (1988) прослежена кинетика цитокинов и последовательность вовлечения различных медиаторов в воспалительный каскад. Пик концентрации TNF-α наблюдается через 60–90 мин, IL-1 — по истечению 4 ч после введения эндотоксина *E. coli* здоровым добровольцам, тогда

как концентрация IL-6 достигает максимума лишь через 6 ч. Кроме того, на экспериментальной модели сепсиса у обезьян показано, что введение антител к TNF-α и IL-1Ra приводит к уменьшению продукции IL-6 [Fisher E. et al., 1992]. В свою очередь, IL-6 ингибирует экспрессию ранних цитокинов, а кроме того, он воздействует непосредственно на гипоталамус. В результате происходит активация гипоталамо-гипофизарной системы, усиление выработки адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола, которые стимулируют синтез острофазовых белков и тормозят экспрессию провоспалительных цитокинов, включая IL-6.

При том что IL-6 является неотъемлемой частью воспалительного каскада, его роль в патогенезе ССВО пока остается не совсем ясной. Так, введение IL-6 не сопровождается признаками системного воспаления у обезьян [Van der Poll T. et al., 1994]. Считается, что уровень IL-6 характеризует активность воспалительного каскада. В последних исследованиях S. Oda и соавт. (2005) показано, что содержание IL-6 коррелирует с тяжестью процесса и является значимым признаком для прогнозирования исхода ССВО.

Противовоспалительные медиаторы. Помимо выброса провоспалительных цитокинов при системной реакции на воспаление, наблюдается увеличение продукции ***противовоспалительных медиаторов***, включающих:

- плазменные (растворимые) рецепторы (sR) цитокинов;
- антагонисты рецепторов;
- противовоспалительные цитокины.

Растворимые рецепторы цитокинов образуются при протеолитическом расщеплении экстрацеллюлярного домена мембранных рецепторов цитокинов. Плазменные рецепторы обнаружены для рецепторов TNF-α (p55 и p75), интерлейкинов (IL-1β, -2, -4, -6), ГМ-КСФ и IFN-γ. Уровень плазменных рецепторов цитокинов повышается при многих заболеваниях. Например, содержание растворимого IL-2R увеличивается при хронической стимуляции Т-клеток и служит клиническим маркером для реакции отторжения трансплантата, СПИДа, аутоиммунных процессов.

Антагонисты рецепторов представляют собой цитокиноподобные молекулы, связывающиеся с рецепторами цитокинов, но не обладающие биологической активностью. Наиболее хорошо изучен антагонист рецептора IL-1 — IL-1Ra. В отличие от IL-1β, у IL-1Ra отсутствует один из двух доменов, обеспечивающих связывание со специфическим рецептором, что делает невозможной передачу внутриклеточного сигнала. Обнаружено две формы IL-1Ra: растворимая (продуцируется в основном нейтрофилами) и внутриклеточная (определяется, как правило, в большинстве своем в макрофагах и моноцитах). Продукция IL-1Ra активируется под действием таких провоспалительных агентов, как липополисахарид (ЛПС), TNF-α, ГМ-КСФ.

Важнейшим *противовоспалительным цитокином является IL-10.* О его значении в патогенезе ССВО свидетельствуют многочисленные экспериментальные данные. Так, в исследовании *in vitro* показана способность IL-10 угнетать синтез цитокинов TNF-α и IL-1β, -8. Введение IL-10 мышам перед применением эндотоксина предотвращает продукцию TNF-α и позволяет увеличить выживаемость, тогда как при введении антител к IL-10 возрастает содержание TNF-α в сыворотке, что сопровождается ростом летальности [Gerard G. et al., 1993]. Интересно, что IL-10 рассматривается как наиболее значимый антиатерогенный цитокин. Так, у мышей, лишенных гена IL-10, отмечается ускоренное развитие атеросклероза [Mallat Z. et al., 1999].

При изучении влияния цитокинов на свертывающую систему крови установлены следующие закономерности. TNF-α играет ключевую роль в регуляции фибринолиза, однако не является ведущим фактором, активирующим процессы коагуляции. В течение первого часа после внутривенного введения TNF-α происходит выраженная активация фибринолитического ответа, обусловленная увеличением продукции тканевого и урокиназного активаторов плазминогена (t-PA и u-PA). Впоследствии наблюдается ингибирование фибринолиза за счет стимуляции экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) под действием TNF-α. И в то же время введение антител к TNF-α не влияет на эндотоксин-индуцированную активацию коагуляции; соответственно, уровни фрагментов 1+2 протромбин (F1+2) и комплексов тромбин—антитромбина (TAT) не изменяются. IL-1 вовлекается в активацию как свертывающей, так и фибринолитической системы; IL-6 является медиатором коагуляционного каскада и не затрагивает систему фибринолиза. IL-10 потенциально может тормозить коагуляционный ответ за счет ингибирования экспрессии TF. Однако для уточнения влияния экзогенного и эндогенного IL-10 на свертывающую систему крови требуются дальнейшие исследования.

Значение противовоспалительных медиаторов в патогенезе ССВО точно не установлено. Предпола-

гается, что они играют роль в ограничении воспалительной реакции. Плазменные рецепторы конкурируют с мембранными за связывание провоспалительных цитокинов и препятствуют таким образом реализации их провоспалительного потенциала. При ССВО уровень плазменных рецепторов TNF-α (sTNF-αR) и IL-1Ra превышает уровень TNF-α и IL-1β в 10–100 раз [Blackwell T.S. et al., 1996]. Кажется парадоксальным, но несмотря на предполагаемую провоспалительную активность, содержание sTNF-αR и IL-lRa коррелирует с тяжестью заболевания и летальностью [Ertel W. et al., 1994]. Возможно, уровень sR цитокинов просто отражает активность ССВО. В то же время они могут пролонгировать время циркуляции цитокинов в плазме, способствуя таким образом поддержанию воспалительного ответа.

Молекулярными посредниками медиаторов воспаления служат различные факторы транскрипции: ядерный фактор каппа В (NF-kB), активирующий протеин-1 (AP-1), NIAT, сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции (STATs). .

Особое значение имеет NF-kB, которому отводят универсальную роль в развитии воспалительного ответа при многих заболеваниях, включая сепсис, ревматические и атеросклеротические поражения сосудов. NF-kB активирует транскрипцию различных генов, продукты которых принимают участие в развитии воспалительного ответа (табл. 4.5).

Таблица 4.5

Гены медиаторов воспаления, регулирующиеся NF-kB

TNF-α	IL-8	iNOS	ICAM-1
IL-1	MCP-1	Циклоок-сигеназа-2	VCAM-1
IL-6	RANTES	Фосфолипаза A_2	E-селектин
IL-11		5-липоок-сигеназа	
ГМ-КСФ			

Примечание: ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; IL — интерлейкин; ICAM-1 и VCAM-1 — интерцеллюлярная и сосудистая молекулы адгезии-1 соответственно; iNOS — индуцибельная NO-синтаза; MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; RANTES — белок, регулируемый при активации, в норме экспрессируемый и секретируемый Т-клетками.

Под воздействием повреждающего фактора в результате усиления экспрессии клеточных молекул адгезии и хемокинов стимулируется взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками и прогрессируют процессы деструкции тканей. Изменение экспрессии ряда генов под действием NF-kB приводит к накоплению различных производных арахидоновой кислоты: простагландинов, лейкотриенов, TX_2, которые обладают способностью активировать воспалительный ответ и процессы коагуляции.

Активация экспрессии индуцибельной NO-синтазы (iNOS) приводит к избыточной продукции NO при ССВО, что обусловливает развитие системной вазодилатации, шока, тотальных нарушений микроциркуляции, тканевой гипоксии. Все эти процессы в совокупности лежат в основе развития полиорганной недостаточности.

Активность NF-kB, в свою очередь, контролируется многими воспалительными и противовоспалительными стимулами. Естественные ингибиторы NF-kB — противовоспалительные цитокины (IL-10, TGF-β). К факторам, активирующим NF-kB, относятся эндотоксины и другие продукты клеточной стенки бактерий, провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-1β), продукты оксидативного стресса, различные факторы иммунной агрессии, включая антифосфолипидные и аутоантитела. В норме NF-kB находится в цитоплазме и связан с ингибитором каппа В (IkB). Провоспалительные медиаторы вызывают фосфорилирование и диссоциацию IkB. После отделения ингибитора димер NF-kB распознается специфическим рецептором и транспортируется в ядро.

Таким образом, спектр медиаторов, способных активировать воспалительный ответ, чрезвычайно широк. Из этого следует очень важный вывод: системный ответ на воспаление является универсальной реакцией организма на воздействие повреждающих факторов различной природы.

4.3.2. Молекулярные механизмы индукции воспаления под действием инфекционных стимулов

На протяжении последних 30 лет проводились многочисленные исследования с целью определения молекулярных механизмов, лежащих в основе взаимодействия компонентов бактерий с клетками организма, и последовательности событий, приводящих к формированию системного воспалительного ответа, активации коагуляции, к развитию ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности.

Гликопротеин CD11b/CD18, принадлежащий к семейству β_2-интегринов, стал первым рецептором, для которого была показана возможность связывания с ЛПС. Однако это взаимодействие в эксперименте недостаточно стимулировало клеточный ответ. Это явилось стимулом для дальнейших исследований и открытия другого рецептора ЛПС — CD14. В связи с тем что у CD14 отсутствует внутриклеточный домен, самостоятельно индуцировать передачу сигнала в ядро клетки он не в состоянии. Следующим значительным достижением стало открытие TLRs, обеспечивающих внутриклеточную передачу сигнала, связываясь с CD14 [Poltorack A. et al., 1998]. На сегодняшний день распознано несколько клеточных рецепторов для различных компонентов клеточной стенки бактерий, установлена роль плазменных факторов, таких как липополисахаридсвязывающий белок (ЛПБ) и плазменный (растворимый) мембранный рецептор (sCD14), служащих дополнительными рецепторами для бактерий.

CD14 — мембранный рецептор, экспрессируемый клетками миелоидного ряда (моноцитами, макрофагами, полиморфно-ядерными лейкоцитами — ПЯЛ), В-лимфоцитами, гепатоцитами и фибробластами. Число этих рецепторов увеличивается по мере дифференцировки миелоидных клеток. В норме количество CD14 на поверхности клеток очень мало. При воспалении под действием TNF-α и ГМ-КСФ активируется выход этого рецептора из внутриклеточных запасов на поверхность мембраны. Эндотелиальные и эпителиальные клетки не способны экспрессировать мембранный CD14. Ведущую роль в их активации играет sCD14. Взаимодействие *комплекса sCD14—ЛПС* с эпителиальными и эндотелиальными клетками приводит к увеличению экспрессии молекул адгезии, IL-6, -8 и повреждению эндотелия. sCD14 продуцируется мононуклеарами и ПЯЛ под действием ЛПС и TNF-α. Установлено, что высокий уровень sCD14 при септическом шоке является прогностически неблагоприятным признаком и коррелирует с летальностью [Bucala R., 2004; Landmann et al., 1995].

После соединения ЛПС с CD14 или sCD14 происходит интернализация образовавшегося комплекса внутрь клетки. В связи с отсутствием у CD14 внутриклеточного домена дальнейшая передача сигнала происходит при обязательном участии TLR. Последние свое название получили от гомологичного Toll-протеина *Drosophila melanogaster*. Сегодня известно 10 TLR. Они включены в состав т.н. *TIR-суперсемейства рецепторов*, обладающих общим Toll/IL-1-доменом (TIR-доменом). Помимо TLR в TIR-суперсемействе рецепторов выделяют подгруппы рецепторов (содержат иммуноглобулиновый домен — IL-1RI и IL-18R) и адаптерных белков (включает белок MyD88, который играет важную роль в передаче сигнала от TLR).

Различные виды TLR экспрессируются в разных типах клеток и способны связывать различные компоненты бактериальной стенки. Так, TLR2 и TLR4 обнаруживаются в основном на мононуклеарах, ПЯЛ и также присутствуют на эпителиальных и эндотелиальных клетках. Установлено, что TLR4 главным образом отвечает за распознавание ЛПС грамотрицательных бактерий, тогда как TLR2 в основном взаимодействует с пептидогликаном и липотейхоевыми кислотами грамположительных бактерий, а TLR3 распознает вирусную ДНК и обнаруживается только на NK-клетках.

ЛПБ представляет собой острофазовый белок с молекулярной массой 58 или 60,5 кДа в зависимости от степени гликозилирования, продуцируемый в печени, легких, почках и сердце. Концентрация ЛПБ в крови очень мала в норме (1–15 мкг/мл), однако существенно возрастает во время инфекции, достигая максимального уровня на 2–3-й день течения сепсиса. Синтез ЛПБ индуцируется под действием IL-1 и IL-6. Основное количество ЛПБ в крови находится в связанном состоянии с липопротеинами. ЛПБ катализирует взаимодействие ЛПС с CD14, приводящее к активации моноцитов, макрофагов и ПЯЛ. Кроме провоспалительной функции, ЛПБ оказывает также и противовоспалительное действие. ЛПБ обеспечивает связывание ЛПС с липопротеинами, что приводит к уменьшению количества ЛПС, способного связаться с CD14 и активировать клетки организма. Интересно, что ЛПБ не участвует в передаче сигнала от компонентов стенки грамположительных бактерий к CD14, однако способствует нейтрализации липотейхоевых кислот за счет их связывания с липопротеинами. Таким образом, при инфекции, вызванной грамположительными бактериями, ЛПБ выполняет только противовоспалительную функцию.

В передаче сигнала от компонентов клеточной стенки бактерий за счет активации TLR принимает участие семейство молекул адгезии CD18- или 2-интегринов. Кроме того, ЛПС взаимодействует с P- и L-селектинами. Передача сигнала через эти селектины активируется при высокой концентрации ЛПС.

Скевенжер-рецепторы, экспрессируемые макрофагами и эндотелием синусоидных капилляров печени,

также способны распознавать бактерии и компоненты их стенки. Скевенжер-рецепторы представляют трансмембранные гликопротеины, состоящие из трех внеклеточных С-концевых доменов и коллагеноподобного трансмембранного домена. Выделяют скевенжер-рецепторы А (SR-A), включающие три подтипа: SR-AI, SR-AII, SR-AIII, а также типа MARCO. Помимо распознавания компонентов грамотрицательных и грамположительных бактерий, скевенжер-рецепторы захватывают ацетилированные и окисленные липопротеины низкой плотности (оЛПНП). Установлено, что эти рецепторы выполняют противовоспалительную функцию. Они захватывают компоненты бактерий, таким образом снижая их концентрацию и предотвращая взаимодействие с CD14.

4.3.3. Сосудистый ответ в условиях системного воспаления, эндотелиальная дисфункция

Центральную роль в патогенезе системного ответа на воспаление играет эндотелиальная дисфункция. В результате повреждения эндотелия развивается каскад патологических процессов, прогрессирует тканевая гипоксия, возникают глубокие нарушения в системе гемостаза и развивается ДВС-синдром, что в совокупности приводит к необратимым нарушениям функций всех органов и тканей. Эндотелий вовлекается в целый ряд патологических процессов, включая сепсис, атеросклероз, сахарный диабет, АФС, гестоз, онкологические и аутоиммунные заболевания.

Эндотелий представляет собой высокоспециализированный метаболически активный монослой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность сосуда. Долгое время эндотелий рассматривали лишь как пассивный барьер между циркулирующей в сосудах кровью и тканями, однако результаты детального изучения его строения и функций потребовали коренного пересмотра такого подхода.

Эндотелий тонко реагирует на про- и противовоспалительные сигналы, регулирует множество биологических процессов, включая сосудистый тонус, коагуляцию и тромбообразование, воспалительные и иммунные реакции, репарацию и целый ряд метаболических реакций организма. Являясь одной из основных мишеней для цитокинов, сами эндотелиальные клетки вырабатывают широкий спектр цитокинов, факторов роста, вазоактивных медиаторов (табл. 4.6).

В норме антикоагулянтная и антитромботическая способность эндотелия преобладает над его прокоагулянтными свойствами. Однако под действием повреждающих факторов изменяется фенотип эндотелиальдого слоя и проявляется его прокоагулянтная активность. Повреждение эндотелия может быть результатом воздействия различных стимулов, включая механическую травму сосудов, провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-1β, IL-6), эндотоксины и другие компоненты клеточной стенки бактерий, атерогенные стимулы (ЛПНП, гомоцистеин), иммунные комплексы.

Впервые понятие «эндотелиальная дисфункция» было предложено в 1960 г. Williams-Kretschmer и соавт. для обозначения морфологических изменений эндотелия при различных патологических процессах. J. Pober в 1988 г. определил термин «эндотелиальная дисфункция» как изменение экспрессии генов в ответ на различные стимулы, что приводит к изменению функциональных свойств эндотелия. В дальнейшем ведущая роль эндотелиальной дисфункции в развитии многих заболеваний была доказана представителями различных медицинских специальностей. С точки зрения иммунологии, ее характеризовали как активацию продукции цитокинов, молекул адгезии, а с точки зрения патологии гемостаза — как нарушение баланса антитромботической и протромботической активности; длительное время нарушение функций эндотелия рассматривалось лишь в концепции изменения сосудистого тонуса вследствие неадекватной продукции простациклина и NO. Теперь, когда очевидна взаимосвязь процессов воспаления, коагуляции и иммунного ответа, к проблеме эндотелиальной дисфункции необходимо подходить комплексно, как к процессу, лежащему в основе патогенеза многих заболеваний, и, следовательно, который нельзя рассматривать в рамках только одной болезни или одной медицинской специальности.

Таким образом, понятие «эндотелиальная дисфункция» отражает генерализованное нарушение всех функций эндотелия, что сопровождается нарушением регуляции сосудистого тонуса и проницаемости, увеличением прокоагулянтной, проагрегантной, антифибринолитической и провоспалительной активности эндотелиального слоя.

J. Pober и R.S. Cotan (1991) выделили два типа ответа эндотелия на воздействие повреждающего фактора:

1) стимуляция эндотелиальных клеток, при которой не происходит изменения экспрессии генов (экспозиция субэндотелиального матрикса, выброс Р-селектина, фактора фон Виллебранда (vWF), PAF из гранул эндотелиоцитов);

Таблица 4.6

Функции эндотелия

Свойства эндотелия	Медиаторы
Сосудистый тонус: вазоконстрикция	Эндотелин-1, тромбоксан A_2, простагландин H_2, ангиотензин II, кислородные радикалы
Вазодилатация	Оксид азота, простациклин, брадикинин, EDHF
Антитромботические свойства	Отрицательно заряженные холинсодержащие фосфолипиды, оксид азота, простациклин, экто-АДФаза
Прокоагулянтные/ проагрегантные свойства	Тканевой фактор Рецепторы тромбина (PARs) Поверхность для формирования протромбиназного комплекса Связывание факторов IXa, VIIIa, высокомолекулярного кининогена, vWF, фибриногена, других компонентов субэндотелиального матрикса
Антикоагулянтные свойства	Гепаран-, дерматансульфаты/антитромбин III; тромбомодулин, протеин S, EPCR, TFPI
Антифибринолитические свойства	Тканевой и урокиназный активаторы плазминогена (t-PA, u-PA) Рецепторы t-PA, u-PA (t-PAR, u-PAR) Рецепторы плазминогена
Профибринолитические свойства	Ингибиторы активатора фибринолиза (PAI-1, -2, -3), тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза
Пролиферация гладкомышечных клеток:	
стимуляция	Эндотелин-1, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), инсулиноподобный фактор роста, ангиотензин II, цитокины
угнетение	Оксид азота, простациклин, TGF-β, гепарансульфат
Ангиогенез	Сосудистый эндотелиальный фактор роста
Барьерно-транспортная функция	Рецепторы эндоцитоза Поверхностный клеточный гликокаликс Межклеточные контакты
Воспаление:	
провоспалительные свойства	Клеточные молекулы адгезии (E-селектин, ICAM-1, VCAM-1), хемоаттрактанты (IL-8, MCP-1), PAF, PARs, ангиотензин II, эндотелин-1, взаимодействие с липополисахаридом, оЛПНП
противовоспалительные свойства	Цитокины (TGF-α, IL-10, IL-1Ra, IL-13), оксид азота, ЛПВП, ненасыщенные жирные кислоты
Синтез компонентов соединительной ткани	Коллаген, фибронектин, тромбоспондин, ламинин; хондроитин-, дерматан- и гепарансульфат
Регуляция метаболических процессов	Рецепторы ЛПНП Липопротеинлипаза Ангиотензинпревращающий фермент

Примечание: IL — интерлейкин; IL-1Ra — антагонист рецептора IL-1; ЛПВП и ЛПНП — липопротеины высокой и низкой плотности соответственно; оЛПНП — окисленные ЛПНП; Экто-АДФаза — эктоаденозиндифосфатаза; EDHF — эндотелиальный гиперполяризующий фактор; EPCR — эндотелиальный рецептор протеина С/активированного протеина С; ICAM-1 и VCAM-1 — интерцеллюлярная и сосудистая молекулы адгезии-1 соответственно; MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; PARs — рецепторы, активируемые протеазами; PAI-1, -2, -3 — ингибиторы активатора плазминогена-1, -2, -3; PAF — фактор активации тромбоцитов; PARs — рецепторы, активируемые протеазой; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; TFPI — ингибитор пути тканевого фактора; TGF-α, -β — трансформирующие факторы роста-альфа, -бета; vWF — фактор фон Виллебранда.

2) активация эндотелиальных клеток, которая наблюдается через 4–6 ч после начала действия провоспалительного стимула и характеризуется изменением экспрессии генов (синтез клеточных молекул адгезии — E-селектина, ICAM-1, VCAM-1; цитокинов — IL-1, IL-6; хемокинов — IL-8, MCP-1; тканевого фактора — TF).

Интактный эндотелий обладает антиагрегантной и антикоагулянтной активностью. Эндотелиальная

поверхность препятствует агрегации тромбоцитов, ограничивает формирование тромбоцитарных агрегатов в пределах поврежденных тканей. Это достигается благодаря следующим механизмам:

1) эндотелий представляет собой отрицательно заряженную поверхность, отталкивающую одноименно заряженные тромбоциты;
2) эндотелий постоянно секретирует вазодилататоры (NO и простациклин), которые способны ингибировать адгезию и агрегацию тромбоцитов;
3) на эндотелии экспрессируется фермент аденозиндифосфатаза (АДФаза), разрушающая аденозиндифосфат (АДФ), выделяемый активированными тромбоцитами, и таким образом ограничивает их вовлечение в состав тромба.

При повреждении эндотелия его поверхность из антитромботической превращается в протромботическую. Происходит обнажение проадгезивной поверхности субэндотелиального матрикса, компоненты которого, прежде всего коллаген, vWF, участвуют в адгезии и агрегации тромбоцитов и способствуют образованию тромбоцитарных сгустков.

Эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия, роль клеточных молекул адгезии. Важнейшим этапом формирования воспалительного ответа является взаимодействие лейкоцитов с сосудистой стенкой и их миграция в субэндотелиальный матрикс. Поступление и накопление лейкоцитов в зоне воспаления опосредуются серией специфических взаимодействий по типу лиганд—рецептор между клеточными молекулами адгезии (КМА), представленными как на мембране эндотелиальных клеток, так и на поверхности лейкоцитов.

Взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками лежит в основе физиологической рециркуляции и направленной миграции лейкоцитов в зоны воспаления и в лимфоидных тканях. Адгезия и трансэндотелиальная миграция происходят в специализированных участках сосудистого русла: в посткапиллярных венулах нелимфоидных тканей и высокоэндотелиальных венулах лимфатических узлов. Кроме того, КМА участвуют во внутриклеточной передаче сигнала и регулируют активность лейкоцитов.

В норме спонтанная адгезия лейкоцитов к эндотелию и их миграция через эндотелиальный барьер ограниченны. Однако при воспалении происходит значительная активация этих процессов под влиянием провоспалительных медиаторов, регулирующих NF-kB-опосредованную экспрессию КМА. В настоящее время описано более 30 КМА, которые разделяются на четыре основных семейства: селектины, интегрины, суперсемейство иммуноглобулинов и муциноподобные КМА (табл. 4.7).

Активация экспрессии молекул адгезии является ключевым звеном ответа организма на воздействие провоспалительных стимулов. Постоянная экспрессия КМА на эндотелии и лейкоцитах наблюдается при хроническом воспалении и обусловливает развитие, амплификацию и длительное существование процессов воспаления и тканевого повреждения. При активной форме васкулитов выявляется повышение экспрессии интегринов на поверхности циркулирующих $CD4^+$-лимфоцитов, что свидетельствует об активации процессов системного воспаления.

Экспрессия молекул адгезии значительно возрастает в ответ на воспаление. Помимо увеличения экспрессии ICAM-1 и VCAM-1, IL-1 и TNF-α стимулируют экспрессию P- и E-селектина. Активация комплемента также может привести к усилению экспрессии КАМ. Так, при инкубации культуры эндотелиальных клеток с компонентом комплемента C1q в течение часа активируется продукция E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1. Экспрессия ICAM-1 и VCAM-1

Таблица 4.7

Семейства клеточных молекул адгезии

Муциноподобные КМА	Селектины	Суперсемейство иммуноглобулинов	Интегрины
CD34	L-селектины	ICAM-1, -2, -3	$\alpha_4\beta_1$ (VLA-4, LPAM-2)
PSLC-1	P-селектины	VCAM-1	$\alpha_4\beta_7$ (LPAM-1)
MAdCAM-1	E-селектины	LFA-2 (CD2) LFA-3 (CD58) MAdCAM-1	α_6P_1 (VLA-6) $\alpha_L\beta_2$ (LFA-1) $\alpha_M\beta_2$ (Mac-1) $\alpha_X\beta_2$ (CR4, PECAM-1)

Примечание: CD2, -34, -58 — кластер дифференцировки-2, -34, -58; CR4 — рецептор 4 для фрагмента комплемента; ICAM-1, -2, -3 и VCAM-1 — интерцеллюлярная и сосудистая молекулы адгезии (1, 2, 3 и 1 соответственно); LFA-1, -2, -3 — функциональные антигены лейкоцитов-1, -2, -3.

индуцируется под действием TNF-α и IL-1β. Тем не менее базальный уровень ICAM-1 всегда присутствует на поверхности эндотелиоцитов. ICAM-2 в норме экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток независимо от цитокиновой регуляции.

Дифференцированная экспрессия селектинов, интегринов и их рецепторов регулирует аккумуляцию лейкоцитов в тканях. Такая множественная система контроля обеспечивает реакцию организма на различные повреждающие агенты: миграцию нейтрофилов в ткани, пораженные бактериями, ответ эозинофилов на аллергические медиаторы, транспорт лимфоцитов в область, инфицированную внутриклеточными патогенами. Так, на ранних стадиях образования воспалительного инфильтрата при васкулитах увеличивается экспрессия Е-селектина, что способствует миграции нейтрофилов в очаг воспаления; на более поздних стадиях преобладает экспрессия ICAM-1 и VCAM-1, что обусловливает привлечение моноцитов в стенку сосуда.

В процессе воспалительного ответа наблюдается увеличение концентрации плазменных (растворимых) форм селектинов и интегринов в кровотоке (sE-, sP-селектина, sICAM-1, sVCAM-1). Они образуются в результате протеолитического отщепления экстрацеллюлярного домена КМА на активированном эндотелии. Так, уровень растворимых молекул адгезии коррелирует с концентрацией TNF-α, IL-6, СРБ, относящихся к маркерам активности воспалительного процесса.

Прокоагулянтные свойства эндотелия. Поврежденный эндотелий экспрессирует TF, который является мощным инициатором коагуляции и регулятором воспалительного ответа (схема 4.3).

TF, образуя комплекс с фактором VIIa, участвует в активации как внешнего, так и контактного пути коагуляции. *Комплекс TF—VIIa* может активировать фактор X по двум механизмам. Непосредственная активация фактора X с помощью *комплекса TF—VIIa* носит название *классического пути*, тогда как альтернативный путь включает превращение связанного с эндотелием фактора IX в IXa, который в присутствии фактора VIIIa и ионов кальция 2^+ (Ca^{2+}) превращает фактор X в Xa. Таким образом, участвуя в активации фактора IX, TF потенцирует внутренний путь свертывания крови. Фактор Xa, образующийся через внешний и внутренний пути, совместно с фактором Va, связанным с поверхностью тромбоцитов, и фосфатидилсерином тромбоцитарных мембран в присутствии Ca^{2+} формирует активную протромбиназу, которая обеспечивает образование тромбина (фактора IIa). Тромбин, в свою очередь, превращает фибриноген в фибрин, а также активирует факторы VIII и V. Фактор VIIIa совместно с фактором IXa значительно увеличивает количество

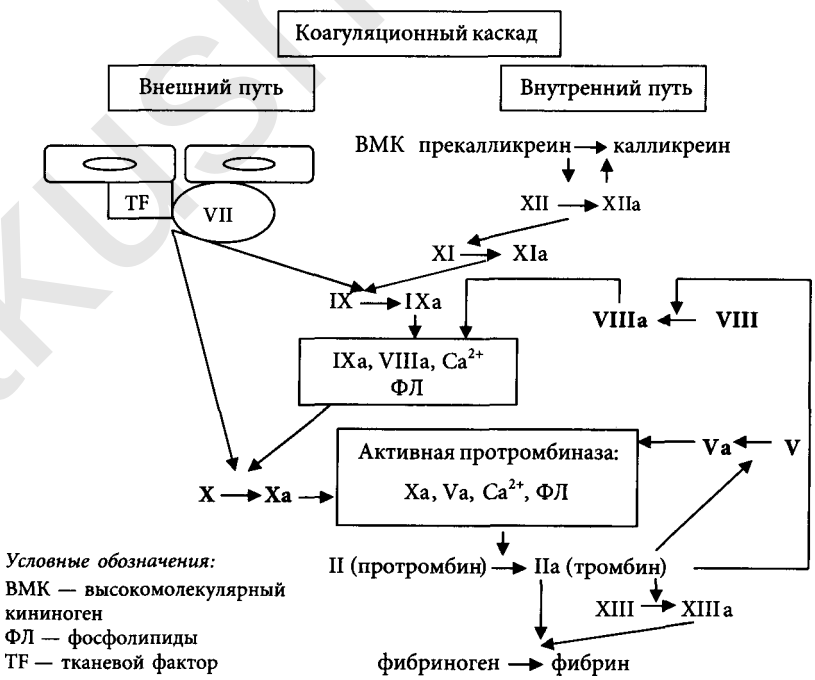


Схема 4.3. Активация коагуляционного каскада под действием тканевого фактора (*пояснение в тексте*)

akusherstvo.ru

фактора Xa по механизму положительной обратной связи, а фактор Va способствует образованию активной протромбиназы, что приводит к многократной амплификации реакции образования тромбина.

Естественно, TF, обладающий такими мощными прокоагулянтными свойствами, экспрессируется только под действием повреждающих факторов, включая провоспалительные цитокины, эндотоксин, ишемию, оЛПНП, тромбин. Интересно, что TF может присутствовать на поверхности интактного эндотелия. Правда, в этом случае он находится в неактивном состоянии и локализуется преимущественно в области кавеол эндотелиальных клеток. Неактивный TF связывает фактор VII, но активации коагуляции при этом не наблюдается. Фактор VII обладает довольно высокой эндогенной активностью. Небольшое его количество (около 1%) постоянно находится в плазме в активированном состоянии. Предполагается, что неактивный TF, связывая фактор VII, в норме предупреждает формирование внутрисосудистых тромбов.

Поверхность эндотелия непосредственно участвует в генерации тромбина. При активации эндотелиальных клеток на их поверхности происходит экспрессия положительно заряженных фосфолипидных молекул (фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина), обладающих высоким прокоагулянтным потенциалом. Они участвуют в связывании факторов IX, IXa, X, Xa, V, VIII и способствуют образованию протромбиназного комплекса. Однако сайты эндотелиальных клеток, обеспечивающие связывание эндотелия с факторами свертывания, еще не до конца идентифицированы. Часть из них присутствует на интактном эндотелии, а другие экспрессируются под воздействием повреждающего стимула. Так, в связывании фактора IX принимает участие коллаген IV типа, входящий в состав субэндотелиального матрикса.

Поврежденный эндотелий обладает фибринсвязывающей способностью. Одним из рецепторов фибрина является интегрин αvβ3. Значение этого взаимодействия еще предстоит выяснить, однако уже установлено, что при связывании фибрина с эндотелием активируется адгезия лейкоцитов и ингибируется синтез простациклина.

Роль эндотелия в регуляции фибринолиза. В норме эндотелий обладает профибринолитической активностью. Это связано с экспрессией на его поверхности t-PA, u-PA, а также их рецепторов (t-PAR, u-PAR). Активаторы плазминогена являются сериновыми протеазами и катализируют превращение плазминогена в плазмин.

Экспрессия t-PA ограничена эндотелием микрососудистого русла. От скорости его выделения из сосудистой стенки зависит интенсивность лизиса тромба. Связывание t-PA с одноименным рецептором приводит к значительной активации фибринолиза и стимуляции клеточной пролиферации. Структура рецепторов активаторов плазминогена еще не до конца исследована. Одним из идентифицированных эндотелиальных факторов, участвующих в связывании t-PA, является аннексин II.

u-PA в основном модулирует процессы клеточной миграции и адгезии и регулирует процессы воспаления и ангиогенеза. Однако он также играет важную роль в обеспечении сосудистого гемостаза. Так, у мышей с дефектом гена u-PA в ответ на введение эндотоксина наблюдается генерализованное тромбообразование и повышается летальность [Carmeliet P. et al., 1994]. u-PAR экспрессируется на эндотелиоцитах, а также на моноцитах, тромбоцитах и фибробластах. Взаимодействуя с u-PA, он способствует активации фибринолиза, препятствует действию ингибиторов активатора плазминогена PAI-1 и PAI-2, а также модулирует воспалительные реакции, влияя на клеточную адгезию и миграцию. Роль u-PAR в поддержании сосудистого гемостаза остается неизвестной. Так, у мышей с дефектом гена u-PAR не наблюдалось спонтанной окклюзии сосудов [Bugge T.H. et al., 1996].

Рецептор плазмина, недавно обнаруженный на поверхности эндотелиальных клеток, также может быть вовлечен в регуляцию процессов фибринолиза. Возможно, связь плазмина с эндотелием предупреждает взаимодействие этого важнейшего фактора фибринолиза с плазменным ингибитором — α_2-антиплазмином. Однако для уточнения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

К антифибринолитическим факторам, экспрессируемым на поверхности эндотелия, относятся ингибиторы активатора плазминогена (PAIs). *Описано три вида PAIs:*

- *PAI-1* — наиболее эффективный ингибитор как t-PA, так и u-PA. В норме основным источником PAI-1 служит печень и в меньшей степени эндотелий. Однако под действием таких агентов, как эндотоксин, провоспалительные цитокины, тромбин, синтез PAI-1 в эндотелии значительно повышается.
- *PAI-2* экспрессируется в эндотелиальных клетках, моноцитах, макрофагах, нейтрофилах. Физиологическая роль PAI-2 в регуляции нормального фибринолиза не совсем ясна. Уровень

PAI-2 повышается в плазме во время беременности и играет важную роль в регуляции фибринолиза в плаценте.

- Эндотелиальные клетки не синтезируют *PAI-3*, но могут принимать участие в его активации за счет связывания этого ингибитора с поверхностными протеогликанами. PAI-3 обладает меньшим сродством к t-PA и u-PA, однако обнаруживается в гораздо больших концентрациях в плазме.

Антикоагулянтные свойства эндотелия. Эндотелий участвует в регуляции основных естественных антикоагулянтных факторов: антитромбина III (AT III), ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), антикоагулянтного пути PC. AT III относится к семейству ингибиторов сериновых протеаз (серпинов), является важнейшим ингибитором большинства факторов свертывания крови, включая факторы IXa, Xa и тромбин. По структуре представляет собой одноцепочечный гликопептид (молекулярная масса 58 кДа) и образуется путем отщепления сигнального полипептида от молекулы неактивного предшественника, синтезируемого в печени. AT III обнаружен в плазме крови, а также на микрососудистом эндотелии, где он связан с анионными гликозаминогликанами, например, с гепарин- и гепарансульфатами, которые выступают в роли катализатора AT III. Гепарин вызывает конформационные изменения молекулы AT III, повышает сродство AT III к факторам свертывания крови и в несколько тысяч раз увеличивает степень их ингибиции. В присутствии гепарина становится значимым блокирующее влияние AT III на фактор XI и калликреин. Кроме того, компонент субэндотелиального матрикса витронектин связывает *комплекс AT III—тромбин* и обеспечивает депозицию тромбина в неактивной форме в экстрацеллюлярном пространстве. Важно отметить, что, помимо антикоагулянтных свойств, гепарансульфат (HS) регулирует проницаемость сосудов, предотвращая процессы экссудации. В процессе воспаления происходит отщепление протеогликанов от поверхности эндотелиоцитов под действием эластазы активированных нейтрофилов, протеаз Т-лимфоцитов и активированных тромбоцитов.

Дерматансульфат, являющийся компонентом субэндотелиального матрикса, усиливает активность гепаринкофактора II (HC II). HC II — относительно недавно открытый член семейства серпинов. Подобно AT III, он ингибирует тромбин в реакции, которая в присутствии гепарина активируется в 100 раз. Однако уникальность HC II заключается в том, что его активность стимулируется также и компонентом субэндотелиального матрикса — дерматансульфатом. HC II по сравнению с AT III значительно слабее ингибирует тромбин и вряд ли играет существенную роль в системной регуляции образования тромбина. Однако считается, что HC II имеет большое значение для контроля синтеза тромбина в зоне сосудистого повреждении. Кроме того, HC II обладает способностью ингибировать хемотаксические факторы нейтрофилов и моноцитов и, таким образом, принимает участие в ответе на воспаление.

TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) — ингибитор пути тканевого фактора (ингибитор внешнего пути свертывания крови). По структуре относится к Kunnitz-семейству ингибиторов протеаз. TFPI локализован на поверхности микрососудистого эндотелия, где он нековалентно связан с гепариноподобными молекулами. Как эндогенный, так и экзогенный гепарин способен усиливать активность TFPI. Последний является важнейшим ингибитором *комплекса VIIIa—TF*, а также эффективным ингибитором и регулятором катаболизма фактора Xa.

Эндотелий представляет собой основную поверхность, где происходит активация пути PC. Этот путь является важнейшим компонентом антикоагулянтной системы организма и включает в свой состав тромбомодулин (TM), PC и PS, эндотелиальные рецепторы PC (EPCRs).

Физиологическая важность PC подтверждается уже тем, что более 50% генетических форм тромбофилии у пациентов в возрасте до 45 лет с рецидивирующими тромбозами обусловлены дефектами в системе PC. Гомозиготный дефицит PC довольно редкое явление и проявляется неонатальной пурпурой и развитием фатального синдрома ДВС. Гетерозиготный дефицит PC отмечается чаще и характеризуется венозными тромбозами. Наиболее встречаемое нарушение в системе PC — мутация FV Leiden, влекущая за собой развитие состояния резистентности к активированному протеину С (APC). Важная роль активированного PC в регуляции коагуляции установлена с помощью исследований, проведенных у бабуинов. Инфузия APC у бабуинов с сепсисом предупреждает развитие гиперкоагуляции и смерть, в то время как его ингибиция моноклональными антителами приводит к развитию глубокого шока и гибели животных при использовании сублетальных доз LD10 *E. coli*.

Важнейшим антикоагулянтным фактором является TM. Он представляет собой трансмембранный протеин, локализованный на поверхности эндотелио-

цитов; выступает в качестве высокоаффинного рецептора тромбина, изменяет конформацию последнего и снижает его прокоагулянтные свойства. Антикоагулянтная функция ТМ реализуется за счет следующих механизмов: 1) инактивации тромбина и уменьшения содержания его активной формы в плазме; 2) обеспечения эндоцитоза тромбина; 3) повышения восприимчивости связанного с ТМ тромбина к ингибиции АТ III; 4) инициации антикоагулянтного пути РС с помощью *комплекса ТМ—тромбин.*

О важности ТМ в регуляции гемостаза свидетельствуют следующие данные. Эндотелиальные клетки в области атеросклеротической бляшки экспрессируют меньшее количество ТМ, по сравнению с неповрежденными участками эндотелия. Это может приводить к усиленной продукции тромбина в пределах атеросклеротической бляшки и способствовать развитию тромботических осложнений.

Комплекс ТМ—тромбин способствует образованию APC из плазменного предшественника — протеина С. Активность РС и APC повышается при их связывании со специфическими рецепторами на эндотелии — EPCRs.

APC является сериновой протеазой, обладающей антитромботическими и противовоспалительными свойствами; ингибирует факторы Va и VIIIa путем протеолиза, ограничивая тем самым генерацию двух ключевых энзимов процесса коагуляции — фактора Xa и тромбина. Интересно, что фактор V способен усиливать APC-обусловленную инактивацию фактора VIII, тогда как фактор Va таким свойством не обладает. При ДВС-синдроме наблюдается превращение большей части фактора V в активную форму Va. Это явление может выступать в качестве одного из механизмов, снижающих антикоагулянтную способность APC. Обладая способностью нейтрализовать PAI-I, APC оказывает профибринолитическое действие. Эффект APC может быть непрямым: он препятствует фибринообразованию за счет ингибирования продукции тромбина.

Функциональные свойства системы РС неодинаковы в сосудах микроциркуляторного русла и более крупных сосудах, что объясняется различным содержанием ТМ и EPCR в зависимости от диаметра сосудов. Так, EPCR присутствует в малой концентрации на капиллярном эндотелии и в больших количествах обнаруживается на более крупных сосудах, тогда как для ТМ установлена обратная зависимость.

EPCR обладает более высокой аффинностью к РС по сравнению с ТМ. Поэтому изменения концентрации РС в меньшей степени влияют на сосуды крупного калибра и играют значительную роль в микрососудистом тромбообразовании.

Для ингибирования факторов Va и VIIIa посредством APC требуется наличие кофактора — PS. Последний представляет собой витамин-К-зависимый гликопротеин плазмы, но не является зимогеном. PS обладает рядом важных свойств: 1) увеличивает аффинность связи EPCR с PC/APC; 2) в несколько раз повышает степень инактивации факторов Va и VIIIa под действием APC; 3) предотвращает комплексообразование коагуляционных энзимов с факторами Va и VIIIa. Около 60% PS-плазмы находится в связанном состоянии с C4b-связывающим протеином (C4bβP) — протеином острой фазы и отрицательным регулятором пути комплемента. C4bβP нейтрализует антикоагулянтную активность протеина S, способствуя развитию процессов воспаления и коагуляции. Другим инактиватором PS является тромбин. В условиях системной активации свертывающей системы при ДВС-синдроме такой эффект тромбина может существенно снижать активность пути РС. Уменьшение уровня PS также было отмечено при беременности и приеме оральных контрацептивов.

Роль эндотелия в поддержании сосудистого тонуса. Эндотелиальные клетки служат источником целого ряда биологически активных веществ, принимающих участие в регуляции сосудистого тонуса в норме и условиях различных патологических процессов.

Один из важнейших факторов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, — NO. В 1980 г. Furchgott и Zawadzki на изолированной аорте кролика показали, что для реализации вазодилатации под действием ацетилхолина (АХ) необходимо наличие эндотелиального слоя. Гуморальный фактор, обеспечивающий эндотелийзависимую вазодилатацию, получил название эндотелиального релаксирующего фактора (EDRF). В 1998 г. Furchgott и Igrano идентифицировали химическую структуру EDRF и показали, что она соответствует NO.

NO представляет собой свободный радикал с неспаренным электроном. Период его полужизни в плазме короткий — 10–60 с. NO быстро подвергается окислению до нитритов и нитратов и выводится с мочой. В его продукции участвуют три изоформы фермента NO-синтазы: 1) эндотелиальная — eNOS (NOS III); 2) индуцибельная изоформа — iNOS (NOS II); 3) нейронная — nNOS (NOS I). Гены NO-синтаз локализуются в разных хромосомах (в 7, 17-й и 12-й соответственно).

В норме экспрессируются только eNOS и nNOS, тогда как продукция iNOS активируется под действием провоспалительных стимулов. Однако iNOS не является в полной мере неконститутивным ферментом, так как в норме может экспрессироваться в некоторых эпителиальных клетках. NO может синтезироваться не только эндотелиоцитами, но и тромбоцитами, лейкоцитами, макрофагами, гладкими миоцитами, фибробластами. Тромбоциты и лейкоциты содержат eNOS, тогда как остальные клетки — iNOS.

Опыты на животных с мутантными генами NO-синтаз свидетельствуют о том, что ведущее значение для поддержания тонуса сосудов имеет продукция NO под действием eNOS. Так, по данным Fagan и соавт. (1999), у мышей в отсутствие экспрессии eNOS (eNOS-/-) наблюдают развитие гипертензии, усиление спазма сосудов легких в ответ на гипоксию и снижение чувствительности к вазодилататорам. Интересно, что в мелких сосудах сохраняется вазодилатация при введении АХ, что возможно благодаря компенсации отсутствия NO за счет других вазодилататоров, в частности простациклина.

К факторам, стимулирующим eNOS, относятся АХ, брадикинин, вещество Р; тромбоцитарные факторы (тромбин, АДФ, гистамин), некоторые гормоны (катехоламины, вазопрессин, эстрогены).

Важнейший стимулятор продукции NO — гемодинамический стресс. При этом наблюдается мгновенный выброс NO вследствие активации ионных каналов. В результате перфузии культуры эндотелиальных клеток в течение минуты наблюдается значительное повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+}. Гемодинамический стресс активирует не только моментальную транзиторную Са-зависимую продукцию NO, но и увеличивает базальный уровень его продукции эндотелиальными клетками. Через 3 ч после воздействия гемодинамического стресса увеличивается содержание мРНК eNOS в эндотелиальных клетках у животных и человека [Uematsu M. et al., 1995].

Постоянная базальная продукция NO — важный механизм регуляции кровотока. Введение ингибитора продукции NO N-монометил-L-аргинина (L-NMMA) — структурного аналога L-аргинина, отличающегося от природной аминокислоты наличием метальной группы у гуанидинового остатка, приводит к дозозависимой вазоконстрикции как у животных, так и у людей. Это свидетельствует о важной роли NO в обеспечении нормального сосудистого тонуса.

Помимо участия в регуляции сосудистого тонуса NO контролирует процессы воспаления и коагуляции. За счет снижения внутриклеточного содержания кальция NO ингибирует экспрессию Р-селектина и предотвращает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов. Кроме того, NO препятствует активации гликопротеина IIb–IIIa на поверхности тромбоцитов и, следовательно, снижает их способность к агрегации. NO обладает антиоксидантными свойствами, ингибируя образование свободных радикалов кислорода и оЛПНП. NO участвует в процессах репарации сосудов. Так, он является ингибитором миграции и пролиферации ГМК и предотвращает образование неоинтимы в условиях сосудистых повреждений.

Такие свойства NO определяют его значительный антиатерогенный потенциал. Так, снижение активности NO, проявляющееся в нарушении эндотелийзависимой вазодилатации, обнаруживается у людей с гиперхолестеринемией еще задолго до появления структурных изменений сосудистой стенки по данным ангиографии [Cooke J.P. et al., 1991]. Восстановление эндотелийзависимой вазодилатации наблюдается через 24 нед. гиполипидемической терапии. Интересно, что, несмотря на 3-кратное увеличение продукции NO, у кролика с атеросклерозом аорты наблюдается значительное нарушение эндотелийзависимой дилатации [Minor et al., 1990]. Это объясняется снижением биодоступности NO при его связывании с реактивными производными кислорода и оЛПНП.

Изменение продукции NO играет ключевую роль в патогенезе септического шока. Под действием провоспалительных цитокинов и эндотоксинов наблюдается избыточная стимуляция экспрессии iNOS, опосредованная активацией фактора транскрипции NF-kB.

Неконтролируемая продукция NO лежит в основе развития рефрактерной гипотензии и шока при ССВО. Введение TNF-α в дозах, имитирующих концентрацию этого цитокина при септическом шоке, приводит к резкому падению артериального давления, а при продолжении введения — к развитию резистентности к вазопрессорным агентам. Весьма интересные результаты были получены в экспериментах на мышах с мутантным геном iNOS (iNOS -/-). При этом в условиях экспериментального сепсиса не выявлялось развития гипотензии, однако наблюдалась повышенная чувствительность к инфекционным агентам [Gunnett C.A. et al., 1998]. В условиях сепсиса избыток NO может окисляться под действием свободных радикалов кислорода с образованием пероксинитрит-аниона ($OONO^-$). Это высокореактивное вещество стимулирует перекисное окисление

липидов и способствует прогрессированию тканевых повреждений. Особенно большое значение этот процесс приобретает в условиях оксидативного стресса, который является неотъемлемой частью патогенеза ССВО. Основу для активации оксидативного стресса составляют системные нарушения микроциркуляции с развитием ишемических/реперфузионных повреждений и глобальная активация лейкоцитов, продуцирующих свободные радикалы кислорода. На eNOS провоспалительные цитокины оказывают двоякий эффект. Ряд исследований свидетельствует об участии не только iNOS, но и eNOS в развитии рефрактерной гипотензии при септическом шоке. В течение первых 24 ч происходит активация этого фермента, однако в последующее 48–72 ч усиливается деградация матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) eNOS, что в конечном итоге ведет к нарушению ее свойств.

Интересно, что на продукцию NO существенное влияние оказывает полиморфизм гена eNOS. Так, при замене G/T в экзоне 7-го гена eNOS происходит замещение глутаминового остатка на аспартат в положении 298 в конечном белковом продукте, что сопровождается меньшей устойчивостью eNOS к протеолитической деградации. По данным Miyamoto и соавт. (1998), эта мутация чаще выявляется у людей с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Замена «786 T/C» в 5-конце гена eNOS приводит к уменьшению функциональной активности промоторного участка гена и снижению экспрессии eNOS. На продукцию NO также оказывает влияние число повторов («VNTR») в 4-м интроне гена eNOS. Эти варианты гена *eNOS* также связаны с риском ССЗ, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Другим мощным эндотелиальным вазодилататором является продукт метаболизма арахидоновой кислоты простациклин (PGI_2). Рецепторы PGI_2 (IP-рецепторы) содержатся на гладких миоцитах и тромбоцитах. Несмотря на то что IP-рецепторы постоянно обнаруживаются в сосудистой стенке, PGI_2 не принимает существенного участия в формировании базального сосудистого тонуса. Этот факт объясняется тем, что основное количество простациклина продуцируется локально в ответ на воздействие повреждающих факторов. Синтез PGI_2 стимулируют гемодинамические изменения, механическое повреждение сосудистой стенки, а также различные медиаторы: тромбин, брадикинин, AT II, IL-1, TXA_2. Вероятно, физиологическая роль простациклина в регуляции сосудистого тонуса ограничена в основном сосудами микроциркуляторного русла. Более значительное влияние PGI_2 оказывает на функции тромбоцитов. PGI_2 препятствует адгезии тромбоцитов, но не влияет, в отличие от NO, на их агрегацию. Механизм действия PGI_2 включает связывание с Gs-рецепторами плазматической мембраны гладких миоцитов и тромбоцитов, активацию аденилатциклазы, повышение продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Это приводит к снижению внутриклеточного содержания кальция и, следовательно, к расслаблению гладких миоцитов и снижению адгезивной способности тромбоцитов за счет торможения активации гликопротеина IIb/IIIa.

Другие простагландины также могут продуцироваться в довольно высоких концентрациях, участвуя в сосудистом гемостазе и регуляции воспалительных процессов. Арахидоновая кислота, отщепляясь от мембранных фосфолипидов (ФЛ), под действием циклооксигеназы (ЦОГ) метаболизируется до простагландина H_2 (*син.* эндопероксида) (PGH_2). Эндопероксид представляет собой субстрат для ряда простагландинсинтезирующих ферментов, которые образуют PGE_2, PGI_2, PGF_{2a}. Как предшественник всех простагландинов PGH_2 обнаруживается в наибольших количествах. Он мощный вазоконстриктор, однако выраженность этого эффекта зависит от быстроты его превращения под действием простагландин-синтаз в вазодилатирующие продукты, например в простациклин. При различных сосудистых заболеваниях, включая сахарный диабет, гипертензию, синтез простациклина из PGH_2 может нарушаться, что приводит к усилению вазоконстрикторных влияний PGH_2. Недавние исследования показали важную роль PGH_2 в формировании воспалительного ответа. Так, PGH_2-синтаза является индуцибельным ферментом и значительно активируется в условиях хронического воспаления.

PAF — важнейший регулятор сосудистого тонуса, коагуляции и воспаления. При системном воспалении происходит значительная активация синтеза PAF под действием тромбина, гистамина, лейкотриенов. Наряду с цитокинами, PAF — ключевой медиатор воспаления. Он обусловливает развитие целого ряда биологических эффектов, включая усиление адгезии лейкоцитов к эндотелию, повышение агрегации тромбоцитов, увеличение проницаемости стенок сосудов. Кроме того, PAF является мощным хемоаттрактантом для лейкоцитов.

Эндотелиальные клетки способны продуцировать еще один мощный вазоконстриктор — эндотелин (ET).

Он относится к семейству изопептидов, включающих ЕТ-1, -2 и -3 и связывающихся с разной аффинностью с рецепторами ЕТа, -b и -c. В эндотелиальных клетках синтезируется лишь ЕТ-1. Локализация рецепторов ЕТ также тканеспецифична: ЕТа обнаруживается на гладких миоцитах, тогда как ЕТb — на эндотелиальных клетках. ЕТ-1, открытый Yanagisiwa в 1988 г., наиболее мощный из известных вазоконстрикторов. ЕТ-1 представляет собой пептид, состоящий из 21 аминокислоты, и образуется за счет кливажа неактивного предшественника преэндотелина-1 под влиянием ЕТ-превращающего фермента. Синтез ЕТ-1 усиливается под действием тромбина, катехоламинов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), вазопрессина, ангиотензина II (АТ II) в условиях гипоксии, гемодинамического стресса и ингибируется с помощью NO. ЕТ-1 взаимодействует с рецепторами ЕТа, ассоциированными с G-белками. В результате активации рецепторов ЕТа увеличивается поступление кальция из внеклеточной жидкости и внутриклеточных депо в цитоплазму, что приводит к сокращению гладких миоцитов. Интересно, что эффект ЕТ-1 сохраняется и после его диссоциации от рецептора благодаря долго сохраняющемуся избытку внутриклеточного кальция. Эндотелин и катехоламины взаимно потенцируют вазоконстрикторную активность. NO способствует снижению содержания кальция в цитозоле и уменьшению спазма сосудов, вызванного ЕТ-1. При различных патологических состояниях, связанных с эндотелиальной дисфункцией, в частности при атеросклерозе, в результате снижения содержания NO эффекты ЕТ-1 не ингибируются, что способствует усилению вазоконстрикции. ЕТ-1 обладает рядом провоспалительных свойств, проявляя цитокиновую активность. Так, он активирует адгезию и дегрануляцию лейкоцитов, синтез цитокинов в мононуклеарных клетках, продукцию IL-6 и факторов роста в эндотелии.

Кроме того, ЕТ-1 стимулирует пролиферацию ГМК и может участвовать в формировании атеросклеротической бляшки. ЕТ-1 относят к важному компоненту патогенеза атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС) [Schiffrin E.L., 1998].

Важно отметить непосредственное влияние эндотоксина на свойства эндотелия при септическом шоке. Эндотоксин обладает способностью активировать α-адренорецепторы, вызывая тем самым спазм артериол; также он увеличивает проницаемость сосудистой стенки, стимулирует выброс катехоламинов и глюкокортикоидов.

4.4. Взаимосвязь процессов воспаления и коагуляции

Процессы воспаления и коагуляции тесно связаны между собой и играют ключевую роль в развитии многих заболеваний. Активация свертывающей системы крови в ответ на воспаление служит защитным механизмом, направленным на ограничение участка повреждения тканей и предупреждение дальнейшего распространения патогенного фактора в организме. В случае системного воспаления этот механизм теряет свое адаптивное значение. Так, при атеросклерозе наблюдается постоянная экспрессия провоспалительных цитокинов макрофагами в составе атеросклеротической бляшки. Эти цитокины активируют коагуляционный ответ и способствуют развитию тяжелейших осложнений, таких как атеротромбоз, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия. При сепсисе вследствие неконтролируемого выброса провоспалительных цитокинов происходит генерализованная активация свертывающей системы крови, развивается ДВС-синдром. Последний относят к ключевому фактору, обусловливающему развитие полиорганной недостаточности и смерти при ССВО. У умерших от септического шока выявляют более выраженную активацию коагуляции и значительное нарушение процессов фибринолиза [Gando S. et al., 1995]. В свою очередь многие компоненты когуляционного каскада способны стимулировать воспалительный ответ. Таким образом, при ССВО замыкается порочный круг процессов воспаления и коагуляции, которые, действуя в совокупности и взаимно активируя друг друга, формируют тяжелейшую клиническую картину, вплоть до развития полиорганной недостаточности (схема 4.4).

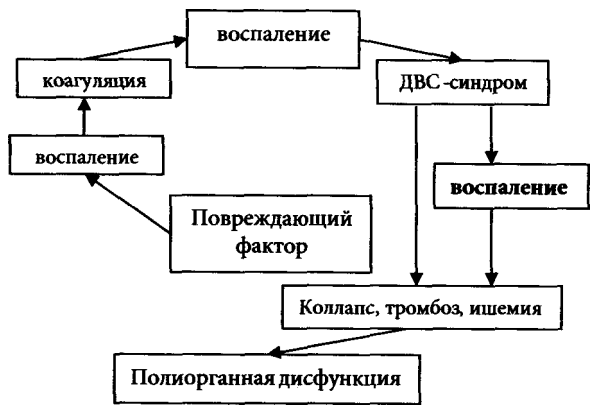


Схема 4.4. Порочный круг воспаления и коагуляции при синдроме системного воспалительного ответа

В настоящее время под системным воспалительным ответом организма понимают нарушение гомеостаза между процессами воспаления, коагуляции и фибринолиза.

Септический шок протекает с гиперактивацией всей системы гемостаза, включая прокоагулянтное и тромбоцитарное звенья. При ССВО наблюдаются признаки активации как внешнего, так и контактного пути коагуляции. Это проявляется в снижении уровня фактора XII и прекалликреина в плазме. Так, эндотоксин и провоспалительные цитокины активируют фактор XII как непосредственно, так и путем обнажения коллагеновых структур, а также активируют калликреиновую систему. Однако установлено, что активация свертывающей системы крови во время сепсиса управляется в основном через внешний путь, опосредованный TF. Антитела к TF или фактору VII/VIIa либо лечение с помощью TFPI предупреждает активацию обоих путей свертывания у обезьян с эндотоксинемией и сепсисом, в то время как антитела к фактору XII не вызывают такого эффекта.

TF принадлежит к суперсемейству цитокиновых рецепторов. Он представляет собой трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 46 кДа, состоящий из трех доменов: экстрацеллюлярного, трансмембранного и короткого внутриклеточного. TF продуцируется многими клетками, включая фибробласты, гладкие миоциты, моноциты, лимфоциты, тромбоциты и эндотелиальные клетки. TF постоянно экспрессируется лишь на тех клетках, которые в норме не вступают в контакт с кровотоком, в частности на гладких миоцитах и фибробластах. Контакт TF с кровью при этом возможен лишь при повреждении сосудистой стенки. На эндотелии и клетках миелоидного ряда TF в норме отсутствует и экспрессируется лишь после их активации под действием провоспалительных цитокинов, эндотоксина, под влиянием гипоксии. К культуре клеток экспрессия TF наблюдается через 2 ч после инкубации с провоспалительными цитокинами [Lopes-Bezerraet L.M. et al., 2003].

Источники TF могут различаться в зависимости от патогенеза воспалительного процесса. Так, макрофаги в составе атеросклеротической бляшки экспрессируют TF под действием IL-6, а также в присутствии PAF и MCP-1, постоянно продуцируемых в ее пределах. В случае системного воспаления основным источником TF служат циркулирующие клетки крови — в основном моноциты, но также и гранулоциты. При введении низкой дозы эндотоксина здоровым добровольцам отмечалось 125-кратное увеличение количества мРНК TF в моноцитах. Хотя многие провоспалительные цитокины повышают экспрессию TF, ведущую роль в этом процессе играет IL-6. На экспериментальной модели эндотоксинемии показано, что введение моноклональных антител к IL-6 полностью блокирует образование тромбина под действием TF, тогда как при введении антител к другим провоспалительным цитокинам подобный эффект наблюдается в меньшей степени или вообще отсутствует. Кроме того, при сепсисе обнаружено повышенное количество тканевых микрочастиц в плазме, содержащих TF и способных активировать процессы воспаления и коагуляции. Их источником служат активированные под действием провоспалительных стимулов клетки.

Как отмечалось ранее, TF активирует процессы коагуляции, которые в условиях системного воспаления становятся критическими и приводят к развитию ДВС-синдрома.

Одним из важнейших признаков ДВС-синдрома, представляющим собой неотъемлемую часть патогенеза ССВО, является генерализованная активация факторов коагуляционного каскада. Факторы свертывания не только активируют процессы коагуляции, но и принимают непосредственное участие в прогрессировании воспалительного ответа. Они взаимодействуют со специфическими клеточными рецепторами, активируют внутриклеточную передачу сигнала и стимулируют экспрессию различных медиаторов воспаления. Ведущую роль в этом процессе играет взаимодействие факторов свертывания крови, прежде всего тромбина, фактора Xa и *комплекса TF—VIIa,* с PARs (protein-activated receptors, или рецепторы, активируемые протеазами).

PAR представляет собой трансмембранный рецептор, связанный с G-протеином. Под действием сериновых протеаз происходит отщепление фрагмента экстрацеллюлярной части рецептора с образованием новой N-концевой последовательности, что приводит к аутоактивации PARs. Выделяют четыре изоформы PARs. PAR-1 обнаруживается на эндотелии и тромбоцитах, PAR-2 — исключительно на эндотелии, а PAR-3 экспрессируется клетками миелоидного ряда. PAR-1, -3 и -4 служат рецепторами тромбина. PAR-2, а также PAR-1 активируются *комплексом TF—VIIa* и фактором Xa [Levi M. et al., 2004]. Возможно, в условиях системного воспалительного ответа, когда уменьшается количество TM, происходит активация связывания PARs с тромбином.

Активация PAR-2 под действием *комплекса TF—VIIa* приводит к усилению продукции макрофагами

активных радикалов кислорода и молекул адгезии, активации взаимодействия лейкоцитов с эндотелием и экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, -6, -8). В свою очередь, эти цитокины усиливают экспрессию PAR-2 на эндотелии и продукцию тромбина моноцитами.

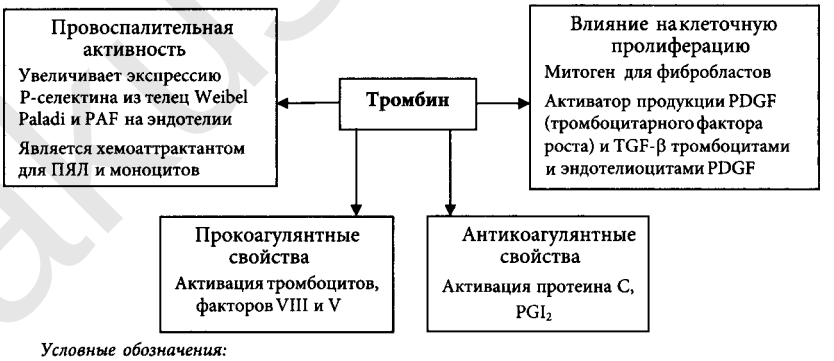
Недавние исследования показали значение факторов свертывания крови в формировании воспалительного ответа. Так, при введении рекомбинантного фактора VII здоровым добровольцам обнаруживалось значительное повышение уровня IL-6 и -8 в плазме. Установлено, что PARs имеют большое значение в развитии коронарного тромбоза. Так, у мышей с дефектом гена PAR-4 наблюдалось снижение активности тромбоцитов и не развивались экспериментально стимулируемые тромбозы. Интересно, что TF может активировать миграцию моноцитов, а также способствовать метастазированию. Ведущая роль в инициации этих процессов приписывается фосфорилированию внутриклеточного домена TF [Levi M. et al., 2004].

Фактор Xa может регулировать воспалительный ответ не только вследствие взаимодействия с PARs, но и за счет активации клеточного протеазного рецептора-1 (EPR-1). Последний обнаруживается на лейкоцитах, моноцитах, гладких миоцитах. Связываясь с EPR-1, фактор Xa усиливает экспрессию IL-6, -8, MCP-1 и активирует пролиферацию лимфоцитов. В настоящее время остается неясным, препятствуют ли AT III и TFPI взаимодействию фактора Xa с EPR-1.

Одним из ключевых факторов, регулирующих процессы коагуляции и воспаления, является тромбин. Он принимает участие в регуляции многих биологических процессов, включая коагуляцию, фибринолиз, а также функции эндотелия, тромбоцитов и лейкоцитов (схема 4.5).

Тромбин обеспечивает превращение фибриногена в фибрин, стабилизацию последнего за счет активации фактора XIII. По механизму обратной связи за счет активации факторов VIII и V тромбин способствует стимуляции коагуляционного каскада. Тромбин служит сильнейшим агонистом тромбоцитов, вызывающим их секреторный ответ и адгезию.

При этом происходит высвобождение содержимого гранул тромбоцитов и экспозиция отрицательно заряженных фосфолипидов на их поверхности, которые способствуют образованию активной протромбиназы. Под действием тромбина усиливается синтез PGI_2 и NO, являющихся ингибиторами тромбоцитов и вазодилататорами. Таким образом, тромбин препятствует распространению фибринового сгустка за пределы поврежденных участков эндотелия. Тромбин участвует в модуляции фибринолиза, стимулируя одновременно продукцию t-PA и PAI-1. Связываясь с тромбомодулином тромбин активирует путь PC. Помимо регуляции процессов коагуляции, тромбин участвует в воспалительной и пролиферативной фазе ответа на повреждение, способствуя в норме процессам заживления. Тромбин индуцирует экспрессию молекул адгезии для лейкоцитов (P-селектина, PAF) на эндотелиальных клетках, активирует хемотаксис макрофагов и нейтрофилов за счет своего собственного хемотаксического домена и усиления высвобо-



Условные обозначения:

ПЯЛ — полиморфно-ядерные лейкоциты

PAF — фактор активации тромбоцитов

PDGF — тромбоцитарный фактор роста

PGI_2 — простагландин I_2 (простациклин)

Схема 4.5. Биологические эффекты тромбина

akusherstvo.ru

ждения MCP-1 эндотелиоцитами. Кроме того, тромбин обладает митогенной активностью по отношению к эндотелию, фибробластам и ГМК.

Регуляция фибринолиза при воспалении. Система фибринолиза играет важную роль в патогенезе ССВО. У мышей с дефицитом активаторов плазминогена при введении эндотоксина наблюдается усиление процессов отложения фибриновых сгустков в органах и тканях по сравнению с контрольной группой, тогда как у мышей с дефектом гена PAI-1 при введении эндотоксина тромбозы микроциркуляторного русла не возникают.

Важно отметить, что активации коагуляции предшествует быстрая транзиторная активация фибринолиза. Внутривенное введение эндотоксина вызывает быстрый ответ системы фибринолиза. Сначала происходит высвобождение активатора фибринолиза тканевого и урокиназного типа, а затем следует быстрый подъем уровня PAI-1 за счет усиления его экспрессии под действием провоспалительных цитокинов (преимущественно TNF-α и IL-1β). Высокий уровень PAI-1 является прогностически неблагоприятным признаком у пациентов с ДВС-синдромом. Интересно, что при полиморфизме гена PAI-1 в области промотора, обусловливающем большую чувствительность этого гена к стимулирующему влиянию IL-1, уменьшается выживаемость при менингококковом сепсисе [Hermans P.W. et al., 1999]. Через 2 ч после введения эндотоксина происходит активация коагуляции. Увеличенное образование тромбина определяется по нарастанию в плазме концентрации пептидов F1+2, образующихся при активации протромбина, а также TAT. В то же время уже через 3 ч после введения эндотоксина ресурсы фибринолитической системы оказываются исчерпанными, и конечным результатом эндотоксинемии является прокоагулянтное состояние.

Фибриноген и фибрин, в свою очередь, способствуют формированию воспалительного ответа. Эти факторы непосредственно стимулируют экспрессию провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β на мононуклеарных клетках и активируют продукцию хемокинов (IL-8, MCP-1) эндотелиальными клетками и фибробластами. Считается, что эффекты фибриногена на мононуклеарные фагоциты опосредованы его взаимодействием с рецептором TLR-4, который одновременно служит рецептором эндотоксина. Под действием фибрина активируется адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам вследствие усиления экспрессии на их поверхности ICAM-1. Кроме того, связываясь одновременно с ICAM-1 на поверхности эндотелия и с активированными лейкоцитами, он формирует своего рода «мост», поддерживающий адгезию.

Компоненты фибринолитической системы, в частности u-PA и его рецептор (u-PAR), принимают участие в регуляции воспалительного ответа, что связано с их способностью модулировать процессы клеточной миграции. u-PAR активирует адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке или компонентам субэндотелиального матрикса, например к витронектину. Показано, что миграционная и инвазионная способность лейкоцитов коррелирует с уровнем экспрессии u-PAR на их поверхности. Усиление экспрессии u-PAR на активированных мононуклеарах играет роль в их привлечении в зону ишемии у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). В качестве одного из возможных механизмов активации миграции лейкоцитов называют усиление деградации экстрацеллюлярного матрикса под действием протеаз (эластазы, плазмина, металлопротеаз), продукция которых регулируется при взаимодействии u-PA с его рецептором. Кроме того, при связывании u-PAR с витронектином активируется трансмембранный сигнальный путь, приводящий к синтезу цитокинов и факторов роста.

Интересно, что в недавних исследованиях обнаружена противовоспалительная активность PAI-1. Последний, связывая витронектин, препятствует взаимодействию интегринов лейкоцитов с экстрацеллюлярным матриксом, таким образом предотвращая их адгезию и миграцию. К тому же PAI-1 конкурирует с u-PAR за связывание с витронектином, тем самым уменьшая способность последнего активировать адгезию и миграцию лейкоцитов. В исследованиях *in vitro* обнаружена способность PAI-1 ингибировать эндотоксин-индуцированную продукцию TNF-α мононуклеарами [Robson S.C. et al., 1990]. *In vitro* плазмин усиливает продукцию провоспалительных медиаторов моноцитами за счет активации митогензависимой протеинкиназы.

Процессы воспаления и антикоагулянтная система. Прокоагулянтное состояние при ССВО может прогрессировать вследствие несостоятельности физиологических антикоагулянтных систем. Наибольшее значение при этом имеет эндотелиальная дисфункция.

Повреждение эндотелия приводит к нарушению функции основных регуляторов коагуляционного каскада: AT III, TFPI и антикоагулянтного пути PC, включающего TM, PC и PS, EPCR. Помимо антикоагулянтной функции, эти факторы выступают в роли противовоспалительных агентов.

AT III напрямую связывается с лейкоцитами и способствует снижению экспрессии рецепторов цитокинов и хемокинов. Кроме того, показано, что AT III активирует экспрессию противовоспалительного цитокина IL-10.

К важнейшему фактору, обладающему *противовоспалительной активностью,* относят *TM.* Так, TM:

1) участвует в активации PC, которому присущи антикоагулянтные и противовоспалительные свойства;
2) активирует тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (TAFI).
   TAFI, представляющий собой прокарбоксипептидазу B, отщепляет терминальные лизиловые остатки от фрагментов фибрина, уменьшая интенсивность процессов фибринолиза. TAFI является важнейшим ингибитором компонента комплемента C5a, таким образом, препятствуя комплемент-опосредованному повреждению эндотелия;
3) связывает тромбин, блокируя, следовательно, формирование фибрина, активацию тромбоцитов и PARs;
4) ингибирует адгезию лейкоцитов к активированному эндотелию.

О важности TM в регуляции процессов воспаления и коагуляции свидетельствуют следующие экспериментальные данные: у мышей с мутантным геном TM при введении эндотоксина отмечают более высокий уровень TNF-α и IL-6 и ускоренное образование тромбов по сравнению с контрольной группой.

TFPI также обладает противовоспалительными свойствами. Ингибируя *комплекс TF—VIIa,* TFPI препятствует образованию тромбина и реализации его провоспалительных эффектов. Применение рекомбинантного TFPI в высоких дозах препятствует формированию тромбина при сепсисе. Однако физиологических доз TFPI отнюдь не достаточно для модулирования коагуляции при системном воспалении.

Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о значении PC не только для регуляции процессов коагуляции, но и как важнейшего модулятора воспалительного ответа. Так, у крыс с дефицитом *PC* наблюдается более выраженная воспалительная реакция на введение эндотоксина и увеличивается риск летальных исходов, тогда как введение PC приводит к уменьшению тяжести органных нарушений и снижению уровня смертности. APC понижает экспрессию цитокинов и активность лейкоцитов у крыс с эндотоксинемией [Okajima K. et al., 2001].

Противовоспалительный эффект APC объясняется его способностью ингибировать генерацию тромбина и его взаимодействие с PARs. Кроме того, APC конкурирует с тромбином за связывание с PARs.

Таким образом, APC препятствует реализации провоспалительных и прокоагулянтных эффектов тромбина как ключевых причин развития ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности при ССВО. Противовоспалительное действие APC связано с его способностью ингибировать продукцию моноцитами TNF-α, IL-1β, -6, -8 и блокировать E-селектин-опосредованную адгезию лейкоцитов к активированным эндотелиоцитам. Противовоспалительный эффект PC опосредован его связыванием с EPCR. По структуре он гомологичен CD1 (главному комплексу гистосовместимости I типа — MHC I). Взаимодействуя с PC, EPCR ингибирует транслокацию NF-kB в ядро и, следовательно, предотвращает синтез цитокинов и молекул адгезии. EPCR также снижает экспрессию TF на мононуклеарах при стимуляции эндотоксином и ингибирует апоптоз эндотелиоцитов. *Комплекс EPCR—PC* может подвергаться эндоцитозу, проникать в клеточное ядро и регулировать транскрипцию определенных генов. Однако значение этого процесса пока не определено.

Изменение функции естественных антикоагулянтов при воспалении. При ССВО наблюдается уменьшение активности всех естественных антикоагулянтных систем организма. Низкий уровень AT III, PC и PS коррелирует со смертностью у пациентов с ДВС-синдромом. При септическом шоке выявляют снижение уровня AT III, нарушение функционирования системы PC.

Снижение уровня PC и AT III при системном воспалении связано с повышенным потреблением антикоагулянтных факторов в условиях активации коагуляционного каскада, с их разрушением под действием эластазы — продукта активированных нейтрофилов, а также с нарушением их синтеза, что является проявлением негативной острофазовой реакции при воспалении. Уменьшение активности системы PC при ССВО происходит еще и вследствие снижения экспрессии EPCR на эндотелии под действием провоспалительных цитокинов. Нарушение биологических функций системы PC происходит также за счет снижения количества TM на эндотелии. Это связано с усилением интернализации и ингибирования транскрипции TM под действием эндотоксина и провоспалительных медиаторов (TNF-α, IL-1β). Кроме того, при воспалении продукты активированных нейтро-

филов снижают активность ТМ за счет окисления и его протеолитической деградации под действием эластазы. В результате протеолиза ТМ на сосудистом эндотелии в крови и моче человека при различных патологических состояниях обнаруживается растворимый ТМ. Последний расценивается как маркер эндотелиального повреждения и ассоциированного с ним тромбоза, а также как доклинический маркер гестоза.

Роль клеточных взаимодействий в регуляции процессов коагуляции и воспаления. Тромбоциты вовлечены в ряд патологических процессов (в патогенезы сепсиса, инфаркта миокарда, тромбозов при АФС), важны в развитии атеросклероза. Тромбоциты имеют огромное значение в возникновении тромбообразования при системном воспалительном ответе. Под действием провоспалительных агентов наблюдаются повреждение эндотелия и обнажение прокоагулянтной поверхности субэндотелиального матрикса, которая содержит различные компоненты, включая коллаген, vWF, витронектин, ламинин, тромбоспондин-1 (TSP-1), обеспечивающие адгезию и активацию тромбоцитов. VWF связывается с гликопротеином Ib на поверхности тромбоцитов, обусловливая их адгезию; кроме того, vWF является белком острой фазы воспалительного ответа и служит маркером повреждения сосудов при воспалении.

Активация тромбоцитов при ССВО может происходить также и непосредственно под влиянием провоспалительных медиаторов, например PAF. Экспрессия ФЛ на поверхности активированных тромбоцитов способствует образованию теназного и протромбиназного комплексов. Системная активация коагуляционного каскада при воспалении приводит к генерации большого количества тромбина, который является мощнейшим агонистом тромбоцитов. Под воздействием эндотоксина и цитокинов осуществляются активация тромбоцитов и выброс стимуляторов агрегации (адреналина, АДФ, серотонина, $ТХА_2$). В результате массивной внутрисосудистой агрегации происходят разрушение и дегрануляция тромбоцитов, что приводит к дальнейшему высвобождению стимуляторов агрегации в плазме и обусловливает потенциальную гиперагрегацию тромбоцитов. При септическом шоке характерна тромбоцитопения. При иммунологическом определении белка α-гранул тромбоцитов (β-тромбоглобулина) выявлено увеличение его содержания в 9 раз, что объясняется как активацией дегрануляции тромбоцитов, так и их разрушением.

В последнее время взгляды на механизмы межклеточного взаимодействия претерпели существенные изменения. Традиционно рассматривались только взаимодействия между одинаковыми типами клеток. Благодаря бурному развитию молекулярной биологии были открыты новые классы рецепторов адгезии, что позволило установить природу сложных межклеточных взаимоотношений и расширить представления об их функции и участии в различных патологических процессах.

Важную роль в регуляции процессов коагуляции и воспаления играют взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов. Активированные тромбоциты экспрессируют на своей поверхности Р-селектины, в норме хранящиеся в α-гранулах. Р-селектины обеспечивают связывание активированных тромбоцитов с моноцитами, ПЯЛ и некоторыми Т-лимфоцитами. Впервые увеличение экспрессии Р-селектина на тромбоцитах *in vivo* и наличие циркулирующих тромбоцитов, связанных с моноцитами, было показано во время операций с использованием аппаратов искусственного кровообращения. Повышение уровня Р-селектина и агрегатов тромбоцитов с лейкоцитами также было выявлено у пациентов с септическим шоком, нестабильной стенокардией.

В области геморрагии происходит вовлечение лейкоцитов в состав тромбоцитарных агрегатов. Тромбоцит-лейкоцитарные взаимодействия включают процессы связывания, активации и прочной адгезии. Р-селектин тромбоцитов связывается с рецептором гликопротеинового лиганда Р-селектина-1 (PSGL-1), постоянно экспрессируемым на поверхности лейкоцитов. Р-селектин, взаимодействуя одновременно с рецепторами на лейкоцитах и эндотелии, выступает в роли «моста», обеспечивающего доставку лейкоцитов к сосудистой стенке. Это способствует вовлечению лейкоцитов в состав тромбоцитарных агрегатов и миграции лейкоцитов через эндотелиальный слой. Кроме того, Р-селектины опосредуют передачу внутриклеточного сигнала и участвуют в регуляции экспрессии многих провоспалительных медиаторов. При взаимодействии Р-селектинов, находящихся на поверхности активированных тромбоцитов, с лейкоцитами в последних индуцируется транслокация фактора NF-kB в ядро, вследствие чего увеличивается экспрессия провоспалительных цитокинов (TNF-α) и хемоаттрактантов (IL-8, MCP-1). Благодаря адгезии активированных лейкоцитов к тромбоцитам повышается продукция таких факторов, как цитокины, ЕТ, и активируется как система гемостаза, так и воспалительный ответ.

Различные факторы роста, выделяемые активированными тромбоцитами вследствие разрушения

Условные обозначения:
AT III — антитромбин III
ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1
TF — тканевой фактор
TFPI — ингибитор пути тканевого фактора

Схема 4.6. Патогенез активации коагуляции в условиях воспаления

α-гранул, регулируют процессы клеточной пролиферации. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF — Platelate-Derivated Growth Factor) способствует пролиферации ГМК и играет важную роль в развитии атеросклероза. Пептид, активирующий соединительную ткань, III (CTAP III — Connective Tissue-Activating Peptid III) вызывает пролиферацию фибробластов. TGF-β участвует в процессах репарации, ремоделирования тканей и фиброза.

В течение воспалительного процесса лейкоциты взаимодействуют не только с эндотелиальными клетками, но и друг с другом. Этот процесс обеспечивается взаимоотношением L-селектинов с лейкоцитарными рецепторами PSGL-1, благодаря чему происходит двусторонняя связь адгезированных лейкоцитов с лейкоцитами, находящимися в кровотоке. Такое взаимодействие обеспечивает вовлечение новых лейкоцитов в воспалительный ответ.

Представленная выше схема 4.6 показывает взаимосвязь коагуляции и воспаления.

В условиях ССВО активированные эндотелий и моноциты продуцируют провоспалительные цитокины, которые стимулируют прокоагулянтные механизмы. Активация коагуляции дебютирует с экспрессии TF на активированных мононуклеарных и эндотелиальных клетках. Одновременно происходит подавление функции естественных антикоагулянтов и ингибирование фибринолиза, что способствует отложению фибрина в сосудистом русле и прогрессированию ДВС-синдрома.

4.5. Феномен молекулярной мимикрии, ССВО и аутоиммунные заболевания

Все больший интерес ученых в настоящее время привлекает проблема взаимосвязи воспаления и аутоиммунных процессов. Яркой иллюстрацией взрывной активации аутоиммунных процессов на фоне инфекции с развитием самой тяжелой формы АФС — катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС) — является случай, описанный G. Hayem и соавт. (1999). КАФС наблюдался у пациента с СКВ через 3 нед. после инфекции (вызванной *Salmonella typhi*), которая была успешно вылечена с помощью офлоксацина. Исследователи считают, что ЛПС *S. typhi* обладает иммуногенными и протромботическими свойствами. В дальнейшем было показано, что липид А грамотрицательных бактерий вызывает образование антител, способных связываться с β_2-GPI, и появление феномена волчаночного антикоагулянта.

В большинстве случаев антитела к кардиолипину (аКЛ), синтезируемые под действием инфекционного агента, не являются патогенными и не способны взаимодействовать с β_2-GPI. Однако появляется все боль-

ше данных о возможности выработки патогенных анти-β_2-GPI-зависимых антител в условиях инфекции. Не исключено, что при наличии определенной генетической предрасположенности (определенного профиля антигенов лейкоцитов человека — HLA) инфекционные антитела способны к взаимодействию с β_2-GPI. Например, появление патогенных свойств у инфекционных аКЛ может быть обусловлено мутацией их CDR3-домена, ответственного за связывание с β_2-GPI.

Существуют и другие механизмы развития КАФС под действием инфекции. Так, некоторые микроорганизмы обладают суперантигеном, способным активировать Т-клетки, которые, в свою очередь, стимулируют выработку аКЛ в В-лимфоцитах. Наконец, микроорганизмы могут содержать химические структуры, сходные с определенными аминокислотными последовательностями или конформационными структурами белков человеческого организма. При этом феномене, названном *антигенной мимикрией,* наблюдаются нарушение толерантности к аутоантигенам, развитие специфического иммунного ответа под воздействием патогенного агента и перекрестной реактивности по отношению к собственным структурам организма с формированием органных повреждений.

Впервые концепция молекулярной мимикрии появилась в 1980-х годах, когда была выявлена перекрестная реактивность моноклональных антител к различным вирусным структурам и белками организма человека. Так, была обнаружена перекрестная реактивность фосфопротеина вируса кори с цитокератинами, вируса простого герпеса 1-го типа с виментином, клонов Т-клеток, направленных против различных инфекционных агентов с антигенными детерминантами пораженного организма [Oldstone M., 2005]. В последующем стало появляться все больше данных, подтверждающих феномен молекулярной мимикрии. L. Zhang и соавт. (1999) идентифицировали протеин Sbi в составе *Staphylococcus aureus,* обладающий способностью связываться с β_2-GPI. Новые данные о возможной роли антигенной мимикрии в развитии АФС были получены A. Gharavi и соавт. (1999) путем исследования 7 протеинов, часто выявляемых в составе вирусов, с последовательностью, гомологичной GDKU1- и -2-протеинам. Последние представляют собой аминокислотную последовательность основного участка связывания ФЛ в молекуле β_2-GPI. По данным A. Gharavi и соавт., введение синтетического пептида, гомологичного ФЛ-связывающему участку β_2-GPI и протеину цитомегаловируса, приводит к индукции синтеза аКЛ и анти-β_2-GPI у мышей. Однако эти антитела не обладали патогенными свойствами, и их продукция не сопровождалась развитием клинических проявлений АФС.

Группа исследователей под руководством M. Blank (2002) идентифицировала гексапептид (TLRVYK), который узнает моноклональные антитела к β_2-GPI, способные активировать эндотелиальные клетки и названные *H-3.* Была обнаружена высокая степень гомологии между гексапептидом TLRVYK и пептидными последовательностями многих бактерий и вирусов. Эта же группа исследователей выявила патогенные свойства гексапептида и его способность вызывать клинические проявления АФС. Так, у мышей, иммунизированных TLRVYK-содержащими компонентами микробов, наблюдался синтез анти-β_2-GPI-антител. Причем такая реакция отмечалась в основном у мышей, иммунизированных *Haemophilus influenzae* и *Neisseria gonorrhoeae.* Введение полученных анти-β_2-GPI-антител здоровым беременным мышам сопровождалось развитием клинических симптомов АФС: тромбоцитопенией, увеличением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), прерыванием беременности. В отличие от непатогенных антител к β_2-GPI, взаимодействующих с 5-м доменом β_2-GPI, содержащим участок связывания ФЛ, патогенные анти-β_2-GPI соединяются с TLRVYK эпитопом, расположенным в 3-м домене молекулы β_2-GPI.

Результаты дальнейших исследований показали, что феномен молекулярной мимикрии широко распространен. Частота перекрестной реактивности между вирусными белками с собственными антигенами организма была проанализирована с использованием более 800 моноклональных антител, при этом перекрестная реакция была обнаружена примерно для 5% моноклональных антител к 15 вирусам, являющимся распространенными возбудителями у человека [Oldstone M., 2005]. Кроме того, с точки зрения патогенетики, феномен молекулярной мимикрии может объяснить разнообразие клинических симптомов некоторых заболеваний. Сходство аминокислот между специфическими коагуляционными белками и вирусом лихорадки Денге является одним из факторов развития геморрагического шока, а со сходством между ВИЧ и протеинами головного мозга связано развитие комплекса поражений ЦНС, сопровождающихся деменцией при СПИДе. Инфекционному фактору в настоящее время отдают ведущую роль и в патогенезе поражений ЦНС при ряде аутоиммунных

заболеваний, включая рассеянный склероз, СКВ, АФС. Так, стрептококки содержат последовательность, реагирующую с анти-ДНК-антителами R4A, связывающимися N-метил-D-аспартат-рецепторами (NMDA-рецепторами) в ЦНС. Кроме того, инфекционные агенты, наряду с такими факторами, как стресс, эффекты половых гормонов, могут повышать проницаемость гематоэнцефалического барьера, делая структуры головного мозга доступными для атаки аутоантител.

Другими примерами индукции аутоантител и/или Т-лимфоцитов против собственных белков организма под действием антигенов микробов являются взаимосвязь между хламидийной инфекцией и ССЗ [Bachmaier K. et al., 1999], герпетической инфекцией и миастенией [Schwimmbeck et al., 1989], некоторых штаммов *Yersinia, Shigella и Klebsiella* с анкилозирующим спондилитом.

4.6. «Тромботический шторм» и ССВО

ССВО возникает не только при сепсисе; неинфекционные причины, в частности иммуноопосредованное поражение органов, являются мощнейшим стимулом к формированию системного воспаления. На сегодняшний день все больше данных свидетельствуют о ключевой роли ССВО в патогенезе КАФС. Последний — наиболее тяжелая форма АФС, которая проявляется множественными тромбозами жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности на фоне высокого титра антифосфолипидных антител (АФА). Хотя КАФС развивается менее чем у 1% пациентов с АФС, однако это состояние является угрожающим жизни и поэтому требует неотложной терапии. Оптимального лечения КАФС не разработано, и поэтому, к сожалению, смертность достигает 50% [Asherson, 2004]. С современных позиций в понятие КАФС включают: развитие множественных тромбозов за короткий период времени (менее 1 нед.), развитие полиорганной недостаточности, тромбозы в мелких сосудах, развитие ССВО, высокий риск атипичных тромбозов (костного мозга, органов репродуктивной системы), лабораторные признаки АФС [Vora et al., 2006].

Центральную роль в патогенезе КАФС, так же как и при ССВО, играет повреждение эндотелия. Гипотезу о том, что КАФС — проявление системного воспалительного ответа, подтверждает наличие общих медиаторных каскадов, характерных как для сепсиса, так и для КАФС. К таким эндогенным медиаторам относятся прежде всего TNF-α, IL-1, PAF, вазодилатирующие простагландины, наличие активации комплемента и суперэкспрессия молекул адгезии на лейкоцитах, тромбоцитах и эндотелиальных клетках.

Активирует эндотелиальные клетки и, вероятно, способствует образованию подготовительного сигнала для КАФС комплекс иммунных стимулов, включающий цитокины, компоненты комплемента и аутоантитела.

Хорошо известно, что цитокины служат важнейшими медиаторами активации эндотелиальных клеток, в т.ч. и при КАФС. TNF-α, IL-lβ, IFN-γ могут стимулировать эндотелиальные клетки как в комплексе, так и отдельно друг от друга. К активаторам эндотелиальных клеток относятся и компоненты комплемента (C3b и C5a), а также мембраноатакующий комплекс, представленный C5b-9. Так, последний усиливает экспрессию эндотелиальных молекул адгезии и в особенности экспрессию TF, что соответствует состоянию повреждения эндотелия и тромбофилии, характерных для КАФС. Компонент комплемента C1q является необходимым кофактором для активации эндотелия под действием иммунных комплексов. И наконец, аутоантитела — непосредственно АФА, антиэндотелиальные и антиядерные антитела, активируя эндотелиальные клетки, участвуют в формировании стимулирующего сигнала, усиливая экспрессию молекул адгезии и TF. Эти же медиаторы (цитокины, компоненты активированного комплемента и аутоантитела) могут повышать адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к сосудистому эндотелию и способствовать микротромбозу с локальным высвобождением токсичных медиаторов, включая протеазы и свободные радикалы кислорода. Такое взаимодействие между активированными эндотелиальными клетками, нейтрофилами и тромбоцитами в присутствии АФА, повышение адгезивных и прокоагулянтных свойств эндотелия являются триггером к развитию диффузной микроваскулопатии, характерной для КАФС.

При воспалении, развивающемся во время инфекции, на наружной поверхности клеточных мембран тромбоцитов и эндотелиальных клеток наблюдается экспрессия отрицательно заряженных ФЛ, которые способны связывать АФА. Одновременно воспалительный ответ сопровождается усилением экспрессии Th_1-провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-lβ, IFN-γ), которые обусловливают активацию эндотелия и лейкоцитов. Эндотелиальные клетки, активированные под действием воспалительных стимулов и АФА, продуцируют IL-1, который также принимает участие в активации моноцитов. Экспрессия TF активирован-

ными моноцитами играет ключевую роль в патогенезе КАФС, обусловливая развитие коагулопатии. Адгезия моноцитов к Е-селектину, экспрессирующемуся на активированных эндотелиоцитах, также способствует синтезу TF и увеличению прокоагулянтного потенциала моноцитов. Кроме того, аКЛ могут активировать моноциты, взаимодействуя с Fc-рецепторами. Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что не все аКЛ, продуцируемые под действием инфекционных агентов, патогенны. Кроме того, способностью индуцировать развитие КАФС обладают лишь определенные бактерии и вирусы при наличии индивидуальной предрасположенности. Дальнейшее изучение проблемы и идентификация инфекционных агентов, вызывающих синтез патогенных аКЛ, помогут разработать способы профилактики развития КАФС под действием инфекции.

Таким образом, рассматривая КАФС с позиций синдрома системного ответа на воспаление, становится понятным колоссальное сходство клинических проявлений КАФС и сепсиса. Развивающийся синдром системного ответа на воспаление приводит к формированию распространенной тромботической васкулопатии, что, в свою очередь, объясняет широкий спектр клинических проявлений КАФС, обусловленных повреждением тканей и развитием полиорганной недостаточности, включая нарушение функции почек, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), развитие церебральных нарушений (острый церебральный дистресс-синдром), снижение сократительной активности миокарда и развитие катехоламин-рефрактерной гипотензии. SIRS (*син.* ССВО), таким образом, не оставляет организму шансов, поражая все защитные механизмы, обусловливая блокаду микроциркуляторного русла и развитие мультиорганной недостаточности.

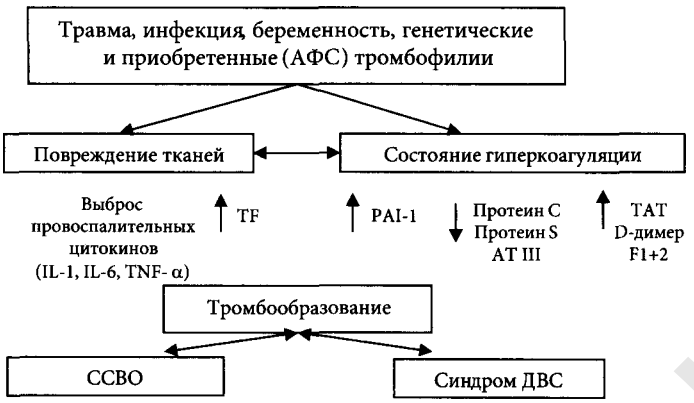
В последнее время все больше внимания уделяется изучению роли КАФС в патогенезе акушерских осложнений. Так, среди последних выделяют эклампсию, HELLP-синдром, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП), которые могут возникать при КАФС. Таким образом, КАФС — гораздо более распространенное явление, чем было принято считать до сих пор.

Кроме того, эклампсия, HELLP-синдром, ПОНРП могут развиваться и при наличии других дефектов гемостаза, в частности при мутации FV Leiden и дефиците PS. Сочетание приобретенной тромбофилии, обусловленной АФС, с генетическими дефектами гемостаза существенно усугубляет течение патологического процесса и приводит к развитию тромботических осложнений. Возможно, сочетание наследственных тромбофилий и АФС создает благоприятный фон, при котором, при определенных условиях, возможна декомпенсация системы гемостаза и развитие КАФС.

КАФС характеризуется мультиорганным поражением и вовлечением всех органов и систем с развитием полиорганной недостаточности. Во время беременности образуется новый, чрезвычайно важный как для матери, так и для плода орган — плацента. Морфологически множественные микротромбозы и инфаркты плаценты выявляются при многих акушерских осложнениях, включая гестозы, HELLP-синдром, ДВС-синдром (обусловленный различными причинами, в т.ч. и акушерскими кровотечениями и септическими осложнениями). На сегодняшний день значение генетических форм тромбофилии и АФС в патогенезе акушерских осложнений общепризнано, более того, акушерские осложнения — одни из диагностических критериев АФС. В связи с этим у пациенток с акушерскими осложнениями крайне важно провести исследование на наличие АФА. Это поможет вовремя распознать КАФС, своевременно начать терапию и избежать прогрессирования этого потенциально летального осложнения.

Интересно, что впервые ДВС-синдром был описан McKay (1965) у 38-летней женщины с СКВ. Данные анамнеза этой больной (наличие хореи, поражение митрального клапана, привычное невынашивание беременности) свидетельствуют в пользу вторичного АФС. Через несколько дней после холецистэктомии у женщины развились признаки мультиорганной недостаточности (почечная, сердечная недостаточность, ОРДС, лихорадка) в сочетании с низким уровнем фибриногена, тромбоцитопенией и увеличением протромбинового времени (ПВ) (по лабораторным данным). Полиорганная недостаточность стала причиной летального исхода через неделю после оперативного вмешательства. При патологоанатомическом исследовании обнаружились типичные для КАФС проявления тромбоза микрососудистого русла. Таким образом, McKay наблюдал развитие КАФС и одновременно синдром ДВС, однако в то время о существовании КАФС не было известно.

Кроме того, по данным M. Karmochkine и соавт. (1996), у пациентов с ДВС-синдромом высокий уровень циркулирующих АФА выявляется в 33% случаев. АФА при ДВС-синдроме могут появляться вторично вследствие массивного повреждения тканей, и их



Условные обозначения:
AT III — антитромбин III
АФС — антифосфолипидный синдром
ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
TAT — комплекс тромбин—антитромбин
F1+2 — фрагменты 1+2 протромбина
IL-1,-6 — интерлейкин -1, -6
PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1
TF — тканевой фактор
TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа

Схема 4.7. Гипотеза «тромботического шторма» (по *Kitchens, 1998*)

роль в патологическом процессе остается неизвестной. Таким образом, для своевременной диагностики КАФС необходимо исследовать уровень АФА у всех пациентов с ДВС-синдромом при отсутствии провоцирующего фактора.

Одной из самых больших загадок КАФС является развитие микротромбозов, тогда как для классического АФС характерны в основном макротромбозы. Согласно C.S. Kitchens (1998), массивное тромбообразование влечет за собой прогрессирование тромбоза, которое автор назвал «тромботическим штормом». В основе этого явления лежат прогрессирующая активация образования тромбина, угнетение фибринолиза за счет PAI-1, потребление антикоагулянтных факторов: PC, PS, AT III, развитие массивного тканевого повреждения, выброса цитокинов, развитие ДВС-синдрома, системного ответа на воспаление и полиорганной недостаточности (схема 4.7).

Мы считаем, что признаки ДВС-синдрома могут развиваться практически во всех случаях КАФС, что обусловлено общими патогенетическими механизмами этих состояний. Так, в основе КАФС и ДВС-синдрома лежит универсальный патологический процесс — ССВО. При КАФС и ДВС-синдроме выявляются сходные провоцирующие факторы (инфекция, травма, беременность), наблюдается развитие эндотелиальной дисфункции, выброс провоспалительных цитокинов и активация коагуляции.

Совсем недавно был описан феномен «тромботического шторма», который по аналогии с КАФС характеризуется множественными тромбозами, развивающимися в течение короткого периода времени, но без циркуляции высоких уровней АФА [Ortel T., 2010].

Критерии диагностики такого варианта «тромботического шторма» включают два или более эпизодов венозных/артериальных тромбоза/микроангиопатии, атипичную локализацию тромбозов и рефрактерность тромбозов к стандартной терапии.

При этом наиболее частым триггером «тромботического шторма» является беременность. Согласно нашей концепции, причиной возникновения этого состояния служат тяжелые формы мультигенной тромбофилии (две и более гомозиготные формы высокотромбогенных мутаций) одновременно с повышенными уровнями кофакторов.

4.7. Дефицит ADAMTS-13: новые молекулярные механизмы тромбозов и системного воспалительного ответа

Особый интерес представляет изучение роли дефицита протеазы ADAMTS-13 в генезе тромботических и воспалительных осложнений. Исходно роль дефицита ADAMTS-13 была изучена при тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП) — угрожающем жизни состоянии, которое впервые было

akusher-lip.ru

описано Эли Мошковицем в 1924 г. и характеризуется тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, неврологическими симптомами, лихорадкой и нарушением функции почек. При отсутствии лечения летальность при ТТП может достигать 85–100%.

Патогенез ТТП был установлен в 1996 г. благодаря открытию Furlan и Tsai протеазы, расщепляющей vWF, и лишь в 2001 г., опираясь на генетические исследования, удалось окончательно идентифицировать ее структуру [Levi G.G. et al., 2001]. В результате протеаза vWF получила название ADAMTS-13 — дизентегрин-подобной металлопротеазы с последовательностью 13 по типу тромбоспондина-1.

Функция ADAMTS-13 состоит в расщеплении гигантских мультимеров vWF, которые обладают высокой способностью к связыванию с тромбоцитами и стимуляции внутрисосудистой агрегации и формированию тромбов в микроциркуляторном русле. У здоровых лиц активность ADAMTS-13 в плазме крови составляет 40–170%. Более низкая активность выявляется у лиц старше 65 и новорожденных в возрасте до 6 мес.

ADAMTS-13 синтезируется в основном в звездчатых клетках печени, кроме того, мРНК ADAMTS-13 обнаружена в мегакариоцитах/тромбоцитах и эндотелиальных клетках. Учитывая огромную поверхность эндотелия, эндотелиоциты могут быть основным источником ADAMTS-13 в плазме крови.

В настоящее время известно более 70 мутаций гена ADAMTS-13, приводящих к развитию наследственной ТТП, а также целый ряд приобретенных факторов риска развития ADAMTS-13, в частности циркуляции нейтрализующих антител. Среди генетических мутаций наибольшее значение для развития наследственной ТТП в Северной и Центральной Европе имеет 4143insA [Schneppenheim R. et al., 2006], а мутацию P475S относят к фактору риска венозных тромбозов [Kimura R. et al., 2006].

Дефицит ADAMTS-13 был описан при беременности, онкологических заболеваниях, сепсисе, в послеоперационном периоде, аутоиммунных заболеваниях, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, циррозе печени, на фоне применения тиклопидина, клопидогрела, хинина и при ряде других состояний, связанных с полиорганными поражениями и острофазовыми реакциями [Franchini M. et al., 2007; Bianchi V. et al., 2002]. Кроме того, снижение уровней ADAMTS-13 ассоциируется с повышенным риском ССЗ, включая сердечную недостаточность, острые ИМ и ишемический инсульт [Combos T., 2009; Chion C.K. et al., 2007]. Во время беременности в норме, начиная со II триместра, отмечается снижение уровней ADAMTS-13, что, возможно, связано с гиперэстрогенией.

Особый интерес представляют данные о роли дефицита ADAMTS-13 при HELLP-синдроме. Клиническое течение этого осложнения III триместра беременности очень сходно с ТТП. J.J. Hulstein и соавт. (2006) показали, что у пациенток с HELLP активность ADAMTS-13 была значительно ниже, чем в группе сравнения, включавшей женщин с физиологической беременностью и гестозами. Патогенез дефицита ADAMTS-13 в условиях системного воспалительного ответа включает активацию секреции мультимеров vWF из эндотелия под действием провоспалительных цитокинов, ингибирование траснкрипции ADAMTS-13 и непосредственную блокаду активности этого фермента [Bernardo A. et al., 2004]. Было показано, что дефицит ADAMTS-13 коррелирует с исходами у пациентов с сепсисом и полиорганной недостаточностью [Nguyen T.C. et al., 2007].

Основным источником ADAMTS-13 и, следовательно, препаратом для лечения при дефиците ADAMTS-13 является свежезамороженная плазма. Более того, изучается роль рекомбинатной ADAMTS-13 в лечении ТТП и других протромботических состояний. Также определение уровней ADAMTS-13 имеет прогностическое значение и может использоваться для мониторинга терапии ТТП и других состояний, сопровождающихся дефицитом ADAMTS-13.

4.8. Патогенез полиорганной недостаточности при септическом шоке

Точный механизм развития полиорганной недостаточности до конца не известен. По всей видимости, целый ряд факторов может приводить к повреждению органов и тканей.

Потенциальные патофизиологические механизмы, участвующие в патогенезе полиорганной недостаточности

- Непосредственное повреждение клеток.
- Неадекватная перфузия органов/тканей.
- Гипоперфузия.
- Ишемия/реперфузия.
- Микроагрегация и/или ДВС-синдром.
- Системная эндотелиальная дисфункция.

- Циркулирующие гуморальные факторы (например, молекулы, подавляющие функцию миокарда).
- Циркулирующие иммунные/воспалительные медиаторы.
- Нарушения поступления в организм питательных веществ.
- Воздействие бактерий/эндотоксина.
- Нарушение функции эритроцитов.
- Нежелательные эффекты препаратов, применяющихся для терапии сепсиса.

Патофизиологической основой клинических проявлений септического шока являются прогрессирующие изменения системы гемостаза с развитием тромботических, геморрагических и ишемических повреждений. Неадекватная капиллярная перфузия при септическом шоке, обусловливающая выпадение функции и дисфункцию различных органов, — следствие ДВС-синдрома.

У всех больных с септическим шоком наблюдается развитие ДВС-синдрома, который характеризуется сменой фаз гиперкоагуляции и коагулопатии потребления.

Для развернутой клинико-лабораторной картины острой формы ДВС-синдрома, характеризующейся прогрессированием клинических симптомов заболевания (кома, коллапс, олигоанурия, печеночная недостаточность, появление кровоточивости на фоне предшествующей гиперкоагуляции), характерны падение уровня фибриногена, удлинение времени свертывания крови, времени рекальцификации плазмы, ПВ, появление в сосудистом русле повышенных концентраций растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) и продуктов деградации фибрина (ПДФ), развитие микрогемолиза.

Прогрессирующее усугубление микроциркуляторных расстройств вследствие паралитического расширения артериол, избирательного спазма венул, открытия артериовенозных шунтов, образования внутрисосудистых фибриновых и тромбоцитарных тромбов, повышения вязкости крови приводит к выключению из циркуляции участков тканей, нарастанию метаболического ацидоза, увеличению сосудистой проницаемости. По мере прогрессирования патологического процесса все больше снижается потребление кислорода тканями, что прогностически неблагоприятно для исхода заболевания. Поглощаемый кислород на 90% используется митохондриями для синтеза АТФ. У пациентов с септическим шоком низкий уровень АТФ в скелетных мышцах ассоциировался с большим риском летального исхода [Brealey et al., 2002]. В условиях сепсиса характерны снижение сердечного выброса, системного перфузионного давления и селективное нарушение перфузии в отдельных органах, что может приводить к гипоперфузии и ишемии. За периодами ишемии не исключены реперфузия и оксидативный стресс, что усугубляет органную недостаточность. Тканевая ишемия может также возникать в результате микротромбов, состоящих из тромбоцитов, ПЯЛ, эритроцитов и фибрина, которые закупоривают мелкие капилляры и предотвращают поступление кислорода и питательных веществ к тканям. Подобные изменения — характерный признак хронического и подострого ДВС-синдрома. При ишемии и гипоперфузии кишечника активируется транслокация бактерий и токсинов через его стенки, что приводит к дальнейшему усугублению ССВО.

Даже при адекватном кровотоке усвоение кислорода может быть изменено в связи с дисфункцией митохондрий в клетках. Нарушение энергетического обмена внутри клеток носит название *клеточной гипоксии* и сопровождается снижением продукции АТФ даже в условиях нормального внутриклеточного pO_2. Предполагается, что в условиях сепсиса повышенное потребление кислорода не связано с функцией митохондрий, а обусловлено усиленным использованием кислорода фагоцитами для синтеза реактивных кислородных радикалов, что приводит к оксидативному стрессу. Такой респираторный взрыв также способствует гиперлактатемии в связи с повышенной потребностью фагоцитов в глюкозе. Этот механизм может играть важную роль в патогенезе стресс-индуцированной гиперлактатемии. Сепсис является состоянием, сопровождающимся инсулинорезистентностью, которая прямо пропорциональна тяжести течения процесса. Феномен инсулинорезистентности обусловлен эффектами TNF-α, которые реализуются через β-адренергические рецепторы, и затрагивает пострецепторные механизмы эффектов инсулина. В результате нарушается поступление глюкозы в скелетные мышцы, жировую ткань и сердечную мышцу.

В условиях ССВО под действием TNF-α и других провоспалительных цитокинов развивается системная эндотелиальная дисфункция. Этот феномен объясняет развитие ОРДС. Дисфункция эндотелиальных клеток приводит к увеличению проницаемости, что сопровождается нарастанием отека и усугублением нарушений функций органов и тканей.

Выделяют следующие три фазы септического шока:

1) ранняя, или «теплая», фаза характеризуется гипердинамической циркуляцией и снижением системной сосудистой резистентности. При этом наблюдают лихорадку, озноб, тахикардию. Несмотря на гипотонию (систолическое артериальное давление (САД) 95–85 мм рт. ст.), кожа конечностей остается теплой, а диурез — достаточным;
2) поздняя, или «холодная», фаза отмечается нарушением перфузии и оксигенации, дисфункцией миокарда. Определяется субнормальная температура, кожные покровы влажные, холодные на ощупь, цианотичные, с геморрагиями. Наблюдают выраженную гипотензию (САД < 70 мм рт. ст.), быстрый нитевидный пульс, олигурию;
3) необратимый шок (финальная фаза) проявляется полиорганной недостаточностью. Независимо от причин шока его клиническая картина носит крайне тяжелый характер и «отодвигает» на задний план симптомы заболевания, послужившего источником его развития. Среди непосредственных причин летального исхода при септическом шоке выделяют остро развивающуюся печеночную и легочную недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, тромбозы внутренних органов.

Ряд циркулирующих медиаторов воспаления вовлечен в патогенез депрессии функции миокарда и развитие сердечной недостаточности в условиях септического шока. Одними из важнейших таких факторов являются TNF-α и IL-1. Под их воздействием происходят увеличение конечного диастолического объема и снижение фракции выброса. Предполагается, что в основе патогенеза такого эффекта провоспалительных цитокинов лежит активация образования NO в связи с гиперэкспрессией iNOS [Symeonides S. et al., 1999].

Сепсис — наиболее частая причина развития ОРДС, при присоединении которого летальность при септическом шоке достигает 80%. ОРДС характеризуется увеличением проницаемости капилляров сосудов легких, что приводит к экстравазации жидкости, гипоксемией, отеком легких, который на рентгенограммах проявляется диффузными двусторонними инфильтратами. Предполагается, что ведущую роль в патогенезе повышения проницаемости сосудов легких играют IL-1 и TNF-α. Кроме того, эндотелий повреждают и другие медиаторы, продуцируемые макрофагами (простагландины, выделяемые лизосомами протеолитические ферменты, реактивные радикалы кислорода). Анатомическое перераспределение (шунтирование) крови из участков с низким напряжением кислорода является основным механизмом развития артериальной гипоксемии.

Дисфункция почек на фоне сепсиса варьирует в широких пределах от минимально выраженной протеинурии без нарушения функции почек до острого канальцевого некроза, приводящего к почечной недостаточности и летальному исходу. В патогенезе почечной недостаточности играет роль гипотензия, обусловливающая гипоперфузию почек и ишемию, отложение иммунных комплексов в клубочках, что приводит к диффузному пролиферативному гломерулонефриту, а также интерстициальному нефриту. Все эти явления могут усугубляться на фоне некоторых нефротоксичных антибиотиков, применяемых для лечения сепсиса.

В результате непосредственного воздействия провоспалительных цитокинов на гипоталамус при септическом шоке развивается гиперметаболическая реакция, которая характеризуется активацией липолиза, гликогенолиза и глюконеогенеза, остеокластической резорбции костной ткани, лихорадкой, торможением липогенеза.

Гиперметаболизм представляет собой генерализованную реакцию, при которой происходит мобилизация энергии и метаболических субстратов для поддержания процесса воспаления и иммунных реакций. Основные характерные черты гиперметаболизма — увеличение скорости обмена веществ, прогрессирующее снижение массы тела, увеличение потребности в кислороде, рост энергопотребления, отрицательный азотистый баланс, активация анаэробных процессов и развитие тканевой гипоксии. Активация катаболических процессов и невозможность нормального питания приводят к нарушению функции иммунной системы и неспособности вырабатывать адекватный воспалительный ответ.

В экспериментальных исследованиях было показано, что сепсис в связи с беременностью и родами характеризуется более тяжелым течением и риском смерти. F.K. Beller и соавт. (1985) при введении эндотоксина *E. coli* карликовым свинкам выявили, что у беременных особей гораздо быстрее развивается летальный исход, наблюдаются более выраженный ацидоз и гипоксемия в миометрии. На фоне сепсиса у животных отмечали ацидоз у плодов на фоне шунтирования крови из плацентарного русла. Тем не менее LD50, т.е резистентность к эндотоксину, оказалась

в 10 раз выше, чем у их матерей, что, вероятно, обусловлено неспособностью незрелой иммунной системы плодов к генерации сосудистого ответа [Bech-Jansen P., 1972].

4.9. Генетические аспекты ССВО

Тяжесть и исход сепсиса зависят от целого ряда факторов, включая свойства патогена, лечебной тактики и, наконец, характеристик самого пациента. Например, широко известно, что на исходы сепсиса влияют возраст пациента, сопутствующие заболевания, образ жизни и наличие у него вредных привычек. Так, частота сепсиса возрастает начиная с 55 лет, а летальность увеличивается пропорционально возрасту [Angus D.C. et al., 2001]. Это может быть обусловлено повышением количества сопутствующих патологий у более пожилых пациентов и нарушением реактивности иммунной системы. Однако ряд исследований свидетельствует о том, что возраст является непосредственным фактором, от которого зависят интенсивность воспалительного ответа и восприимчивость к инфекциям. Например, в экспериментальных изучениях у мышей намного старшего возраста были зарегистрированы более высокие уровни как IL-6 и TNF-α, так и экспрессий NF-κB (в тканях) и мРНК IL-1β, IL-6, TNF-α и ЦОГ-2 (в адипоцитах) [Tateda K., 1996].

Возможно, с возрастом усиливается способность к продукции воспалительных цитокинов. Однако не исключено и увеличение реактивности в ответ на эффекты провоспалительных факторов. Так, с возрастом у человека наблюдается активация функции моноцитов. Эти экспериментальные данные подтвердились и по итогам клинических наблюдений: в исследовании NORASEPT II с участием 930 пациентов с сепсисом уровни TNF-α были выше у больных более старшего возраста [Marik P.E. et al., 2001]. У здоровых добровольцев после введения ЛПС отмечают более быстрое увеличение СРБ и более длительный ответ на провокацию.

Половые гормоны и их полиморфизмы могут иметь протективное значение; так, у женщин риск смерти при сепсисе ниже, чем у мужчин [Schroder J. et al., 2000].

Бессимптомное вирусоносительство может быть фактором, повышающим чувствительность к бактериальным инфекциям. Подобный синергизм исследователи обнаружили для целого ряда вирусов: вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вируса гепатита В, человеческого Т-лимфотропного вируса типа 1. В экспериментах вирусная инфекция обеспечивала сенсибилизацию животных к низким дозам эндотоксина и обусловливала гиперпродукцию TNF-α и IFN-γ [Fejer G., 2005].

Учитывая такое многообразие факторов, влияющих на течение и исходы сепсиса, очень привлекательной выглядит гипотеза об индивидуальной предрасположенности пациентов к воспалительному ответу, т.е. о наличии одного или нескольких нуклеотидных полиморфизмов, которые определяют исходы заболевания и со временем могут стать мишенями для специфической терапии. Родоначальником этой идеи по праву считают T.I. Sorensen (1988), который выдвинул гипотезу о том, что восприимчивость к инфекциям и риск смерти от воспалительных осложнений предопределены на генетическом уровне. В последующем были изучены многочисленные генетические полиморфизмы генов различных цитокинов, их рецепторов, целого ряда медиаторов и сигнальных молекул, вовлеченных в процессы воспаления и коагуляции.

В настоящее время диагностика генетических полиморфизмов не представляет различных трудностей. Основная проблема заключается в том, что не всегда понятна роль отдельных мононуклеотидных полиморфизмов в патогенезе сепсиса. Более того, данные по их значению при оценке риска развития ССВО, его прогнозов и исходов часто противоречивы. Вероятно, это обусловлено огромным количеством медиаторов, которые принимают участие в патогенезе воспалительного ответа, неисчислимыми взаимодействиями между этими факторами и сплетением их взаимных влияний. В этих условиях часто бывает трудно определить роль единичного дефекта на уровне генов и изменения в этой сложной саморегулирующийся системе в условиях взаимодействий нескольких генетических дефектов. Тем не менее работы в этом направлении не прекращаются и позволяют все глубже проникнуть в проблемы патогенеза системного воспаления и процессов коагуляции.

Характер цитокинового ответа значительно влияет на исходы ССВО. Так, у пациентов с внебольничной пневмонией, у которых развивается тяжелый сепсис, наибольший риск смерти выявляется при высоких уровнях IL-10 и -6 [Kellum J.A. et al., 2007]. В ответ на воздействие ЛПС у разных больных наблюдается выброс TNF-α с разной интенсивностью, что предопределяет восприимчивость к инфекциям и исходы воспалительных заболеваний. Были описаны различные полиморфизмы в разных локусах

гена TNF-α, однако порой точное влияние этих полиморфизмов на возможность транскрипции гена определить не представляется возможным. Так, была показана взаимосвязь между полиморфизмом гена TNF-α-308 A/G и способностью к продукции TNF-α в ответ на воспаления, восприимчивостью к септическому шоку и риском смерти [Jessen K.M. et al., 2007]. Известно, что полиморфизм в гене рецептора IL-1β P2X7 обусловливает усиленную продукцию этого цитокина, предрасполагая к более выраженному воспалительному ответу. Повышенная чувствительность к инфекциям была описана у пациентов с полиморфизмом Asp299Gly в гене TLR4 [Lorenz E. et al., 2002]. В европейской популяции эта мутация выявляется у 6–10% лиц. Причем для восприимчивости к инфекциям могут быть характерны этнические различия. Так, взаимосвязь между полиморфизмом CD14 была выявлена у европейцев, но не в японской популяции [Sutherland A.V., 2005].

4.10. Влияние тромбофилий на прогноз тяжелых инфекций и сепсиса

В настоящее время не вызывает сомнений факт активации коагуляции в условиях системного воспалительного ответа, что приводит к тромбозу микроциркуляторных сосудов и прогрессированию полиорганной недостаточности. Более того, выраженность ДВС-синдрома является определяющим фактором для прогноза больных с тяжелым сепсисом [Dhainant J.F. et al., 2004]. Учитывая роль протромботического состояния в патогенезе органной дисфункции при тяжелом сепсисе, была выдвинута гипотеза о том, что исходная активация коагуляции может усугублять течение патологического процесса и являться фактором риска летального исхода.

Продолжается изучение роли генетических полиморфизмов, одновременно вовлеченных в процессы воспаления и регуляцию процессов коагуляции. Был обнаружен целый ряд генетических полиморфизмов в гене TF, VEGF, PAI-1, E-селектине.

Оценка ответа на терапию в условиях определенной генетической предрасположенности может придать новый виток разработкам в области лечения сепсиса.

Полиморфизм-1208 D/I TF регулирует базальную экспрессию мРНК TF в циркулирующих моноцитах и микрочастицах и коррелирует с прокоагулянтной активностью TF *in vitro* [Marsik S. et al., 2006].

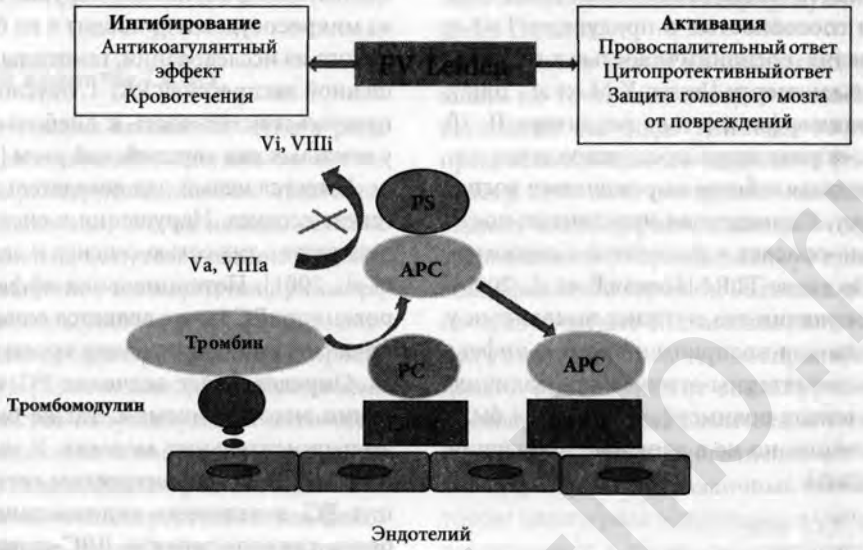
В условиях максимальной активации системы гемостаза при сепсисе и ДВС-синдроме происходит выключение нормального функционирования фибринолиза, при этом усиленное высвобождение t-PA блокируется за счет массивной экспрессии PAI-1. Неадекватный фибринолиз нарушает удаление фибрина из микрососудов и приводит к их блокаде. По данным одного из исследований, генотипы, связанные с повышенной экспрессией PAI-1, обусловливают повышенную чувствительность к внебольничной пневмонии у пожилых лиц европейской расы [Yende S. et al., 2007].

Имеется целый ряд доказательств роли PC в патогенезе сепсиса. Нарушения в системе PC прямо коррелируют с тяжестью сепсиса и его исходами [Livi M. et al., 2001]. Потенциальная эффективность активированного PC также является одним из доказательств роли системы свертывания крови в патогенезе сепсиса. Определяющее значение PC, с точки зрения течения эндотоксинемии, также было показано и на экспериментальных моделях. У мышей с мутантным геном PC, обусловливающим гетерозиготный дефицит PC, в условиях эндотоксинемии наблюдались более тяжелое течение ДВС-синдрома, значительно выраженная тромбоцитопения, более массивное отложение фибрина в легких и в почках и завышенные уровни провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-6, IL-1β, что указывает на взаимосвязь между системой PC и воспалительным ответом [Jalbert L.R. et al., 1998]. Модулирующий эффект системы PC в отношении как процессов воспаления, так и процессов коагуляции объясняет более выраженную коагулопатию при тяжелых инфекциях и сепсисе и более высокий риск неблагоприятных исходов.

Аналогичные результаты были получены в экспериментальных исследованиях и для дефицита AT III. Хорошо известно, что в условиях сепсиса происходит нарушение функции AT III. В среднем при тяжелом сепсисе уровни AT III снижаются до 30% от нормальных величин, а у отдельных больных его концентрации достигают еще более низкого уровня. Была обнаружена взаимосвязь между низкими уровнями AT III и более высокой летальностью при сепсисе [Fourrier F. et al., 1992]. У мышей с гетерозиготным дефицитом AT III при эндотоксинемии наблюдается более выраженное отложение фибрина в разных органах, а назначение экзогенного AT III блокирует системную активацию коагуляции, уменьшает риск полиорганной недостаточности и летального исхода [Yanada M. et al., 2002].

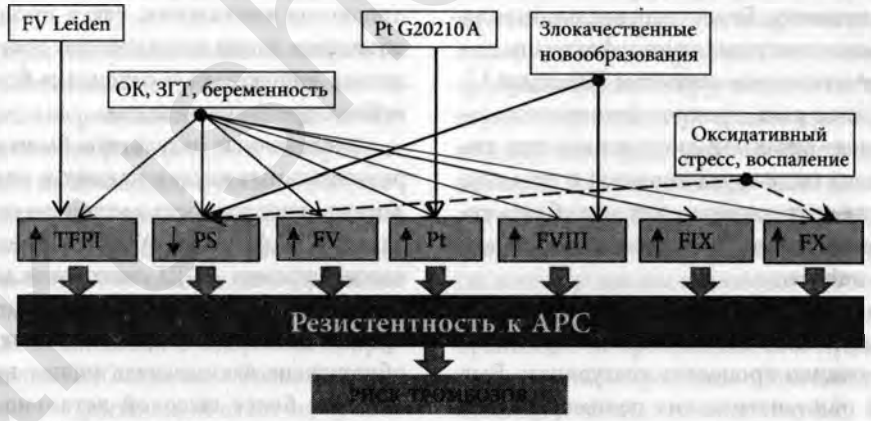
Еще один крайне интересный факт: у пациентов с мутацией FV Leiden, несмотря на повышенную склонность к гиперкоагуляции, были выявлены

преимущества в выживаемости при тяжелом сепсисе [Kerlin B.A. et al., 2003]. Эти данные позволяют еще раз подтвердить огромное значение роли PC в патогенезе сепсиса и потенциальную возможность использования препаратов APC для лечения таких больных. В условиях мутации FV Leiden фактор V становится



Условные обозначения:
APC — активированный протеин С
EPCR — эндотелиальный рецептор протеина C/APC
PAR-1 — рецептор, активируемый протеазами-1
PC и PS — протеины С и S соответственно

Схема 4.8. Функция протеина С в условиях мутации FV Leiden



Условные обозначения:
ЗГТ — заместительная гормональная терапия
ОК — оральные контрацептивы
Pt — протромбин
PS — протеин S
Pt G20210A — протромбин G20210A
TFPI — ингибитор пути тканевого фактора
FV Leiden — фактор свертывания крови V (фактор Лейдена)
FVIII — фактор свертывания крови VIII (антигемофильный глобулин)
FIX — фактор свертывания крови IX (фактор Кристмаса)
FX — фактор свертывания крови X (фактор Стюарта–Прауэра)

Схема 4.9. Многогранные причины резистентности к активированному протеину С (APC)

akusher-ip.ru

резистентным к инактивирующему эффекту PC, и вся его активность направляется на усиление провоспалительных механизмов, которые реализуются за счет взаимодействий APC с рецепторами PAR-1 (схема 4.8)

В то же время в условиях генетически обусловленного дефицита PC и при различных состояниях, связанных с нарушением функции APC и формированием резистентности к APC (включая АФС, ДВС-синдром, массивные тромбозы и эмболии, прием оральных контрацептивов), нарушаются как антикоагулятная, так и провоспалительная функция PC, что обусловливает более тяжелое течение и более неблагоприятные исходы ССВО (схема 4.9).

В табл. 4.8 ниже приведены доступные к настоящему времени данные по влиянию полиморфизмов генов цитокинов, молекул, регулирующих иммунный ответ, и компонентов системы свертывания крови на риск развития, течение, исходы и прогноз сепсиса.

4.11. Современные подходы к терапии септических осложнений

В течение последних 50 лет удалось добиться значительного снижения летальности у пациентов с тяжелыми инфекциями. В 1964 г. рабочая группа Национальной академии наук приняла решение о борьбе со слишком высокой летальностью, связанной с септическим шоком, которая на тот момент превышала 66%. По данным анализа, проведенного в США, в период с 1979 по 2000 г. летальность при сепсисе снизилась с 28 до 18%, несмотря на общее увеличение частоты септических осложнений [Martin G.S. et al., 2003]. Такие результаты, по всей видимости, связаны с улучшением понимания системных последствий тяжелых инфекций, усовершенствованием методов борьбы с шоком и антибиотикотерапии. У пациентов с септическим шоком ключевое значение продолжает занимать выбор адекватной антибиотикотерапии, которая в большинстве случаев является эмпирической и направлена на то, чтобы максимально эффективно перекрыть весь спектр возможных патогенов. В настоящее время критичным с точки зрения выживаемости считается срок развития гипотензии и период до начала антибиотикотерапии [Cavaillon J.M., 2006]. Таким образом, раннее начало эффективной антибактериальной терапии является определяющим для исходов сепсиса. Кроме того, при посттравматическом шоке особое значение имеют своевременная нормализация артериального давления и ликвидация эффекта тканевой гипоперфузии с использованием коллоидных и кристаллоидных растворов. Если при адекватной инфузионной терапии не удается добиться повышения САД > 60–65 мм рт. ст., показана терапия вазопрессорами, среди которых предпочтение отдают норэпинефрину и допамину. В настоящее время возрождается интерес к применению вазопрессина в качестве вазопрессора, применение которого впервые было описано в 1895 г. Ряд последних исследований свидетельствует о наличии дефицита вазопрессина при септическом шоке и указывает на улучшение показателей АД, функции почек и снижение потребности в вазопрессорах при назначении этого препарата [Patel B.M. et al., 2002; Sharshar T. et al., 2003]. Эти результаты легли в основу эмпирической терапии низкими дозами вазопрессина в комбинации с норэпинефрином или допамином при септическом шоке. Однако результаты многоцентрового исследования VASST не показали различий в 28-дневной выживаемости у пациентов с септическим шоком, которым назначали вазопрессин в комбинации с норэпинефрином или только норэпинефрин [Russell J.A., 2008].

В 90-х годах XX в. клиницисты начали переоценивать роль кортикостероидов в терапии сепсиса в связи с накопленными знаниями о значении механизмов воспаления в патогенезе полиорганной недостаточности. Результаты нескольких метаанализов показали, что использование высоких доз кортикостероидов достоверно ухудшает прогноз [Deans K.J. et al., 2005]. Это, по всей видимости, связано с глубокой иммуносупрессией и повышением риска вторичного инфицирования. Однако, учитывая значение относительной надпочечниковой недостаточности и ее взаимосвязи с риском летальных исходов, продолжились исследования по применению более низких доз кортикостероидов (эквивалентно 300 мг/сут гидрокортизона) при сепсисе и септическом шоке. В этих исследованиях при использовании в среднем более чем в 80 раз более низких доз кортикостероидов в течение более длительного времени (6 дней) были показаны значительные преимущества с точки зрения выздоровления и снижения риска летального исхода [Minneci P.C. et al., 2004]. Таким образом, несмотря на то что роль дисфункции надпочечников в патогенезе сепсиса была установлена еще в 1930-х годах, на поиск оптимальных схем лечения глюкокортикоидами (ГК) ушло еще практически 80 лет. И работа в этом направлении еще не завершена.

Значительное расширение представлений о молекулярных механизмах воспалительного ответа явилось стимулом к разработке новых патогенетически

Таблица 4.8

Роль полиморфизмов генов цитокинов, молекул, регулирующих иммунный ответ, и компонентов системы свертывания крови для оценки восприимчивости к ССВО, характера течения и исходов сепсиса

Гены	Исследованные популяции больных	Связь полиморфизмов с			Источник
		риском возникновения инфекции	неблагоприятным течением инфекции	летальностью	
TNF-α (вариант TNF2 в промоторе)	Менингококковая инфекция	—	Более тяжелое течение	Да	Nadel S. et al., 1996
	Сепсис	—	Септический шок	Да	Mira J.P. et al., 1990
IL-1 (-511) и IL-1Ra (+2018)	Менингит	—	—	Да	Read R.C. et al., 2000
IL-1 (аллели A2, B2, NR2)	Сепсис	Сепсис	—	Да	Ma P. et al., 2002
IL-6	Пациенты отделений интенсивной терапии	—	Острый респираторный дистресс-синдром	Да	Marshall R.P. et al., 2002
IL-6 (гаплотипы -174G/C, 1753C/G, 2954G/C)	Пациенты в критическом состоянии	—	Полиорганная недостаточность	Да	Sutherland A.M. et al., 2005
IL-10 (-592)	Травма	—	Полиорганная недостаточность	Да	Schroder O. et al., 2004
IL-10 (-1082 G/A)	Тяжелый сепсис	Тяжелый сепсис	—	Да	Stanilova S.A. et al., 2006
TLR4 (Asp29Gly, tpe399Ile)	Здоровые лица	Тяжелые острые инфекции	—	Нет	Kiechl S. et al., 2002
Протеин С (-1641AA)	Тяжелый сепсис	—	Полиорганная недостаточность	Да	Walley K.R. et al., 2007
Фибриноген (гаплотип GAA: полиморфизмы-854 G/A, -455 G/A, +9006 G/A)	Пациенты в критическом состоянии	Да	Полиорганная недостаточность	Да	Manocha S. et al., 2007
TAFI (325Ile/Ile)	Менингококковая инфекция	—	—	Да	Kremer Hovinga J.A. et al., 2004
PAI-1 4G/5G	Менингококковая инфекция	—	Сосудистые осложнения	Да	Haralambous E. et al., 2003
—	Травмы	Сепсис	Полиорганная недостаточность	Да	Menges T. et al., 2001

Примечание: IL — интерлейкин; IL-1Ra — антагонист рецептора IL-1; TAFI — тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза; TLR4 — Toll-подобный рецептор-4; TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа; PAI — ингибитор активатора плазминогена.

ausher.ru

обоснованных терапевтических подходов к лечению септического шока. Другим направлением на пути в борьбе с сепсисом стали разработки эффективной стратегии терапии ССВО, основанной на подавлении активности воспалительного каскада. При создании экспериментальных препаратов для лечения пациентов с сепсисом опирались на факторы, вовлеченные в механизмы воспаления и коагуляции, включая эндотоксин, связывающие его рецепторы, весь ряд цитокинов и их рецепторов, медиаторы, источником которых является эндотелий, и целый ряд факторов, участвующих в механизмах свертывания крови. Ниже кратко рассмотрено патогенетическое обоснование, эффективность и дальнейшие перспективы разработанных методов терапии.

Антиэндотоксиновая терапия. Несмотря на первые успешные результаты применения гипериммунной плазмы и иммуноглобулина, попытки использования моноклональных антител к эндотоксину оказались неудачными. Применение человеческих (HA-1A) и мышиных (E5) антител к липиду А не позволяло эффективно нейтрализовать ЛПС как *in vivo*, так и *in vitro*, а также не улучшало выживаемость у больных с сепсисом [Warren H.C. et al., 1993]. В результате третьей фазы клинических испытаний эдобакомаба (моноклональных IgM к липиду А) была показана его неэффективность, несмотря на успешное применение у животных [Haria M. et al., 1996]. В результате метаанализа R.L. Greenman и соавт. (1991) показано, что применение E5 позволяет повысить выживаемость у пациентов, у которых еще не развились признаки рефрактерного шока, тогда как в исследованиях R.C. Bone и соавт. (1995) эти данные не нашли подтверждения. Одним из объяснений таких разочаровывающих результатов является недостаточная способность этих антител нейтрализовать патогенные эффекты эндотоксина как *in vivo*, так и *in vitro*. Несмотря на многочисленные исследования, эффективность антиэндотоксиновых препаратов остается не совсем ясной. Считается, что в некоторых случаях моноклональные антитела к эндотоксину могут быть весьма эффективными, в частности для профилактики септических осложнений у ожоговых больных [Horn K.D. et al., 1998].

Другим направлением антиэндотоксиновой терапии является блокада связывания ЛПС со специфическими рецепторами CD14 на макрофагах. Показано, что уровень плазменной (растворимой) формы CD14 (sCD14) прогностически неблагоприятный признак как при грамотрицательном, так и грампозитивном сепсисе [Burgmann et al., 1996]. Введение рекомбинантного sCD14 может способствовать связыванию избыточного количества ЛПС и предотвратить реализацию его патогенного действия. Однако для определения эффективности этого метода необходимы дальнейшие исследования.

BPI (bacterial/permiability increasing protein, т.е. протеин, повышающий проницаемость) гомологичен по строению ЛПС-связывающему белку и является эндогенным антиэндотоксином. BPI представляет собой катионный белок, содержащийся в азурофильных гранулах нейтрофилов и обладающий способностью связываться с отрицательно заряженным липидом А. Как *in vivo*, так и *in vitro* показано, что применение BPI позволяет блокировать ЛПС-индуцированную активацию нейтрофилов и продукцию TNF-α [Fisher C.J. et al., 1994]. Был выделен фрагмент молекулы BPI, отвечающий за связывание с ЛПС. Он представляет собой фрагмент N-терминального конца молекулы BPI с молекулярной массой 23 кДа и не уступает BPI по способности связываться с ЛПС. *In vitro* введение специфической клеточной линии макрофагов (RAW 264.7), продуцирующей ЛПС-связывающий фрагмент BPI, блокировало продукцию TNF-α под действием эндотоксина [Dahlberg P.S. et al., 1996]. Одним из обсуждаемых методов терапии септического шока является применение такой клеточной линии макрофагов или индукция синтеза BPI с помощью генного вектора.

Липопротеины (липопротеины низкой и очень низкой плотности — ЛПНП, ЛПОНП; хиломикроны) обладают способностью блокировать продукцию TNF-α, индуцированную под действием эндотоксина. В то же время при системном ответе на воспаление обнаруживается дефицит липопротеинов. В исследовании Gordon и соавт. (1996) показано, что парентеральное введение липопротеинов увеличивает выживаемость у пациентов с сепсисом.

Наконец, обсуждается возможность выработки толерантности к ЛПС. Так, в контролируемом рандомизированном исследовании M.E. Astiz и соавт. (1995) показано, что введение очищенной порции липида А способствует развитию толерантности к эндотоксину.

Возможности применения антиэндотоксиновой терапии продолжают изучаться. Однако любые методы данной терапии уже изначально имеют ряд ограничений. Во-первых, причиной ССВО может быть повреждение тканей любой этиологии, а не только грамотрицательные микроорганизмы. Кроме того, нередко бывает трудно выделить возбудителя сепсиса и тем более установить этиологию по клиническим признакам. Во-вторых, антиэндотоксиновые препараты

могут оказывать эффект лишь в начальной стадии заболевания. В дальнейшем происходят активация провоспалительного каскада и включение многочисленных патологических процессов, приводящих к развитию необратимых органных нарушений. У животных антиэндотоксиновые препараты вводились обычно перед индуцированием экспериментального сепсиса, тогда как в условиях клиники подобное профилактическое введение препаратов практически невозможно. На поздней стадии сепсиса эндотоксин уже не играет ключевой роли в патогенезе заболевания, и, следовательно, его блокада не сможет остановить патологический процесс.

Ингибиторы цитокинового каскада. Основные усилия ученых сосредоточены на разработке методов эффективной блокады ранних цитокинов (TNF-α и IL-1β), инициирующих развитие воспалительного каскада. В экспериментах на животных показано, что введение TNF-α и IL-1β сопровождается развитием клинической картины септического шока без применения эндотоксина. В то же время применение антагонистов ранних цитокинов (sTNF-α и IL-1Ra) у животных снижает риск летального исхода при бактериемии и эндотоксинемии [Abraham E. et al., 1999].

Введение других провоспалительных цитокинов экспериментальным животным не сопровождалось развитием тяжелых органных поражений. Однако ряд экспериментальных исследований свидетельствует о важной роли других участников воспалительного каскада в развитии патогенеза септического шока, включая про- и противовоспалительные медиаторы, молекулы адгезии. Так, введение антител к IFN-γ предупреждает развитие летального исхода у животных с эндотоксинемией. При применении антител к IL-8 наблюдается уменьшение лейкоцитарной инфильтрации в различных тканях.

Следует сказать, что данные, полученные при проведении клинических испытаний антицитокиновых препаратов, оказались весьма противоречивыми. У животных при введении антицитокиновых препаратов наблюдались хорошие результаты. Так, применение антагонистов TNF-α позволяло блокировать воспалительный каскад вследствие снижения продукции IL-1β, -6, -8 и увеличить выживаемость павианов с *E. coli*-индуцированным сепсисом. Несмотря на положительные результаты первых исследований антицитокиновых препаратов у людей, в более широкомасштабном исследовании C.J. Fisher и соавт. (1993) применение антител к TNF-α оказалось эффективным только у пациентов с изначально (до начала испытаний) высоким уровнем TNF-α. В широкомасштабных клинических испытаниях INTERSEPT (1996) и NORASEPT II (1998) показана незначительная эффективность моноклональных антител к TNF-α по сравнению с плацебо у больных с септическим шоком.

Открытие плазменных рецепторов цитокинов и антагонистов их рецепторов предоставило новые возможности в терапии ССВО. Плазменные рецепторы связывают цитокин, препятствуя его взаимодействию с клеткой-мишенью, тогда как антагонисты цитокинов, взаимодействуя с рецептором на плазматической мембране, не вызывают передачу внутриклеточного сигнала и, таким образом, предотвращают реализацию эффектов цитокинов. В исследовании T.J. Evans и соавт. (1994) показана эффективность рецептора TNF-α p55, но не p75 на экспериментальной модели сепсиса у животных. Однако для определения эффективности этого метода лечения необходимо проведение дальнейших клинических испытаний.

Что касается применения IL-1Ra, то несмотря на обнадеживающие результаты, полученные в экспериментах на животных, широкомасштабные клинические испытания показали, что IL-Ra не увеличивает выживаемость у пациентов с сепсисом. Возможно, IL-Ra играет важную роль в развитии воспалительного каскада на ранних этапах патогенеза ССВО, тогда как на более поздних стадиях он уже не играет ключевой роли в установлении патологического процесса.

В итоге, в период с 1986 по 2000 г. было проведено 22 клинических исследований по оценке различных подходов к лечению сепсиса, включающих применение противовоспалительных препаратов (препаратов, направленных против TNF, IL-1, антагонистов тромбоцитарных факторов, брадикинина и простагландинов). Удивительно, что несмотря на обнадеживающие результаты экспериментов на животных итоги клинических исследований по применению препаратов, мишенью которых были различные специфические медиаторы воспалений, оказались разочаровывающими. Результаты метаанализа клинических исследований показали, что противовоспалительные препараты более эффективны у пациентов с более высоким риском смерти от сепсиса, тогда как у больных с более легким течением процесса, наоборот, оказывают неблагоприятный эффект [Eichacker P.Q. et al., 2002]. Эти результаты требуют переоценки значения специфической терапии, направленной против медиаторов воспаления, для лечения тяжелого сепсиса.

Такие же противоречивые данные существуют и относительно эффективности иммунотерапии при

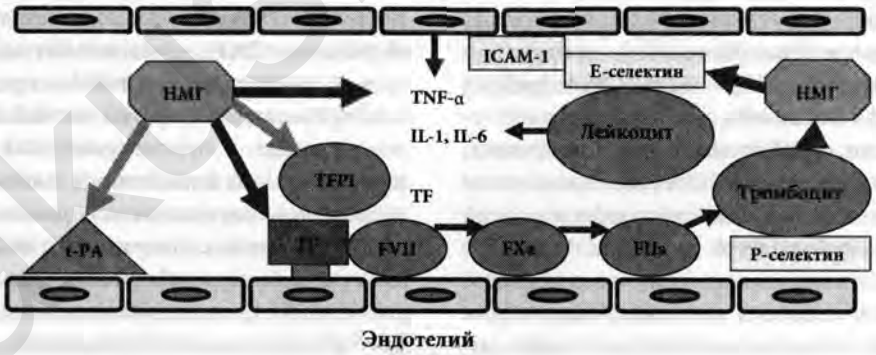
сепсисе. Последний метаанализ 20 рандомизированных исследований свидетельствует о преимуществах применения поликлонального иммуноглобулина для снижения риска смерти при сепсисе, однако авторы указывают на ограничения включенных в метаанализ исследований и целый ряд методологических проблем [Turgeon A.F. et al., 2007]. Таким образом, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Лечение системных инфекций продолжает оставаться серьезной и во многом нерешенной проблемой. На данном этапе основной задачей является интеграция накопленных знаний о молекулярных механизмах воспаления и разработка на их основе новых методов терапии, открытие новых биомаркеров, позволяющих выявлять пациентов группы высокого риска и оценивать эффективность проводимой терапии. Это, безусловно, требует понимания всех компонентов сигнальных путей и их сложных взаимодействий, участвующих в регуляции процессов воспаления и коагуляции.

Регуляция свертывающей системы крови. Сегодня пристальное внимание исследователей направлено на определение эффективности применения антикоагулянтов при ССВО.

В последнее время внимание уделяется изучению влияния низкомолекулярного гепарина (НМГ) на процессы воспаления. Так, НМГ обладает способностью ингибировать лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия, являющиеся ключевым звеном процессов воспаления [Salas A. et al., 2000]. Наличие анти-Ха-активности позволяет блокировать не только коагуляцию, но и процессы воспаления. НМГ обладает также антицитокиновым свойством вследствие подавления продукции важнейшего провоспалительного цитокина TNF-α. НМГ способен подавлять экспрессию TF, индуцированную под влиянием противовоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β). Ключевым этапом воспалительного ответа является взаимодействие лейкоцитов при помощи Р-селектинов с сосудистой стенкой. Показано, что гепарин обладает способностью блокировать такое взаимодействие, что еще раз подтверждает наличие у данного препарата противовоспалительных свойств. В настоящее время ведутся разработка и испытания модифицированных производных гепарина, которые в меньшей степени влияют на коагуляцию, а основная задача их состоит в подавлении воспалительного ответа [Gao Y. et al., 2005]. Интересно, что, по последним данным, НМГ обладает большей противовоспалительной активностью по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ). Так, в экспериментальном исследовании A. Vignoli и соавт. (2006) далтепарин в большей степени, чем НФГ, препятствовал экспрессии TF в культуре эндотелиальных клеток под действием компонента клеточной стенки бактерий ЛПС, и в отличие от НФГ способствовал экспрессии ТМ.

На схеме 4.10 обобщены современные взгляды о механизме действия НМГ.



Условные обозначения:

НМГ — низкомолекулярный гепарин
ICAM-1 — интерцеллюлярная молекула адгезии-1
IL-1, -6 — интерлейкин-1, -6
TF — тканевой фактор
TFPI — ингибитор пути тканевого фактора
TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа
t-PA — тканевой активатор плазминогена
FVII — фактор свертывания крови VII (проконвертин)
FXa — активная форма фактора X (протромбиназа)
FIIa — активная форма фактора II (тромбин)

Схема 4.10. Современные представления о механизме действия НМГ (антикоагулянтные и противовоспалительные свойства НМГ)

В антикоагулянтной терапии нуждаются все пациенты с сепсисом при условии достижения адекватного гемостаза, что позволяет обеспечить профилактику тромботических осложнений, купировать прогрессирующий ДВС-синдром и системный воспалительный ответ.

При введении РС на экспериментальной модели сепсиса у мышей наблюдались менее выраженные лейкоцитарная инфильтрация и повреждения легочной ткани по сравнению с контрольной группой. В недавнем исследовании G.R. Bernard и соавт. (2001) показано, что применение дротрекогина-альфа (рекомбинантного АРС) позволяет снизить уровень D-димера и IL-6 в плазме и значительно увеличить выживаемость по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что этот препарат эффективен лишь при дефиците эндогенного РС. Исследование по международной оценке эффективности и безопасности рекомбинантного РС при тяжелом сепсисе (PROWESS) показало, что рекомбинантный человеческий АРС, дротрекогин-альфа активированный) уменьшает 28-дневную летальность от любых причин у больных с тяжелым сепсисом. Это преимущество сочетается с повышенной частотой кровотечений, связанных главным образом с инвазивными процедурами. Согласно последним рекомендациям, инфузия препарата должна проводиться с перерывом. Мониторинг параметров коагуляции может помочь в идентификации больных с более высоким риском кровотечения. Наблюдаемое уменьшение относительного риска смерти составляло 19,4%. Комитет по надзору за пищевыми и лекарственными продуктами (Food and Drug Administration — FDA) США одобрил дротрекогин-альфа для лечения только больных с тяжелым сепсисом, но, основываясь на анализе данных, полученных в исследовании PROWESS, ограничился разрешением лечения больных, имеющих высокий риск смерти (что определяется по шкале APACHE). Такое решение мотивировалось тем, что в исследовании PROWESS у больных с дисфункцией двух или более органов, леченных дротрекогином-альфа, отмечалось уменьшение относительного риска смерти на 22% при одинаковом риске кровотечения в сравнении с общей популяцией больных. Однако у пациентов с недостаточностью одного органа лечение дротрекогином-альфа сопровождалось статистически недостоверным уменьшением риска 28-дневной летальности от всех причин. В последующих исследованиях появились новые данные в пользу применения дротрекогина-альфа при сепсисе. Так, была доказана безопасность одновременного назначения дротрекогина-альфа и низких доз НМГ при тяжелом сепсисе [Levi M. et al., 2009]. Следует отметить, что учитывая антикоагулянтную и одновременно мощную противовоспалительную активность АРС, терапия дротрекогином-альфа у ряда пациентов с тяжелым сепсисом может быть многообещающей.

В исследовании M. Roque и соавт. (2000) применение TFPI позволило уменьшить риск тромбообразования и предотвратить развитие гиперплазии интимы после коронарной ангиопластики. Данные литературы об эффективности TFPI у пациентов с ССВО весьма противоречивы. Так, A.A. Creasey и соавт. (1993) и E. Abraham и соавт. (2001) выявили положительный эффект TFPI при ССВО. Последние контролируемые рандомизированные испытания показали, что применение рекомбинантного TFPI тифакогина не увеличивает выживаемость у пациентов с сепсисом. Считается, что физиологические концентрации препаратов TFPI в условиях ССВО не способны предотвратить генерализованную активацию коагуляционного каскада. В исследовании de E. Jonge и соавт. (2000) было показано, что только введение высоких доз TFPI пациентам с сепсисом сопровождалось уменьшением образования тромбина.

Изучаются и другие методы терапии септического шока с применением таких препаратов, как ингибиторы эстеразы компонента комплемента C1 (C1-эстеразы), моноклональные антитела к фактору XII и TF. Большой интерес представляет разработка антагониста PAF. В опытах на животных применение ингибитора PAF позволяет улучшить гемодинамические параметры, уменьшить продукцию TNF-α и блокировать дальнейшую активацию воспалительного каскада. В перспективе планируется проведение испытаний ингибиторов PAF на человеке. Была исследована возможность использования ингибиторов брадикинина в терапии ССВО. В контролируемом рандомизированном исследовании [Fein A.M. et al., 1997] применение антагониста брадикинина Делтибанта позволяло увеличить выживаемость у пациентов с ССВО и сепсисом. Исследуется также возможность ингибирования системы комплемента. Введение моноклональных антител к компонентам комплемента уменьшает реперфузионные повреждения на экспериментальной модели ИМ у животных и не исключает положительного влияния и при системном воспалительном ответе.

В качестве возможного компонента патогенетической терапии ССВО исследуются блокаторы NO.

Гиперпродукция NO при ССВО приводит к развитию системной вазодилатации, гипоперфузии и формированию гипотензии, рефрактерной к действию эндогенных и экзогенных вазопрессоров. Введение ингибиторов NO-синтазы (L-NMMA) у животных с сепсисом позволяет уменьшить повреждения легочной ткани и повысить чувствительность сосудов к вазоконстрикторным агентам [Li S. et al., 1996].

Стоит упомянуть также о попытках блокировать продукцию таких медиаторов воспаления, как производные арахидоновой кислоты. Оказалось, что использование ингибиторов ЦОГ (ибупрофена, индометацина) при сепсисе весьма небезопасно, так как при этом подавляется синтез PGE, который обладает способностью ограничивать ЛПС-индуцированный синтез TNF-α.

Таким образом, ССВО объединяет чрезвычайно сложные патогенетические механизмы, обусловливающие активацию процессов воспаления, коагуляции, изменение иммунного статуса. Терапевтическое воздействие на какой-либо отдельный компонент патогенетических реакций не в состоянии прервать каскад патологических процессов. Задачей будущего является разработка комплексной патогенетической терапии ССВО и эффективных способов воздействия на ранних этапах этого патологического процесса.

Литература

Abraham E., Anzueto A., Gutierrez G. et al. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group // Lancet. — 1998. — V. 351 (9107). — P. 929–933.

Abraham E., Reinhart K., Svoboda P. et al. Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study // Crit. Care Med. — 2001. — V. 29 (11). — P. 2081–2089.

Asherson R.A. The Catastrophic Antiphospholipid (Asherson's) Syndrome in 2004 — a review // Autoimmun. Rev. — 2005. — V. 4. — P. 48–54.

Astiz M.E., Rackow E.C., Still J.G. et al. Pretreatment of normal humans with monophosphoryl lipid A induces tolerance to endotoxin a prospective, double-blind, randomized, controlled trial // Crit. Care Med. — 1995. — V. 23 (1). — P. 9–17.

Bachmaier K., Neu N., de la Maza L.M. et al. Chlamydia infections and heart disease linked through antigenic mimicry // Science. — 1999. — V. 283 (5406). — P. 1335–1339.

Bech-Jansen P., Brinkman C.R., Johnson G.H. et al. Circulatory shock in pregnant sheep. II. Effects of endotoxin on fetal and neonatal circulation // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1972. — V. 113 (1). — P. 37–43.

Beller F.K., Schmidt E.H., Holzgreve W. et al. Septicemia during pregnancy a study in different species of experimental animals // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1985. — V. 151 (7). — P. 967–975.

Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F. et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis // New Engl. J. Med. — 2001. — V. 344 (10). — P. 699–709.

Bernardo A., Ball C., Nolasco L. et al. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow // Blood. — 2004. — V. 104 (1). — P. 100–106.

Bianchi V., Robles R., Alberio L. et al. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura // Blood. — 2002. — V. 100 (2). — P. 710–713.

Blackwell T.S., Christman J.V. Sepsis and cytokines current status // Nr. J. Anesth. — 1996. — V. 77. — P. 110–117.

Blank M., Krause I., Fridkin M. et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta-2-glycoprotein-1 accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome // J. Clin. Invest. — 2002. — V. 109 (6). — P. 797–804.

Bone R.C., Balk R.A., Fein A.M. et al. A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. The E5 Sepsis Study Group // Crit. Care Med. — 1995. — V. 23 (6). — P. 989–991.

Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis A new hypothesis for pathogenesis of the disease process // Chest. — 1997. — V. 112. — P. 235–243.

Bucala R. Series introduction molecular and cellular basis of septic shock // J. Leukoc. Biol. — 2004. — V. 75. — P. 398–402.

Bugge T.H., Flick M.J., Danton M.J.S. et al. Urokinase-type plasminogen activator is effective in fibrin clearance in the absence of its receptor or tissue-type plasminogen activator // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — V. 93. — P. 58–99.

Carmeliet P., Schoonjans L., Kieckens L. et al. Physiological consequences of loss of plasminogen activator gene function in mice // Nature. — 1994. — V. 369. — P. 419.

Casey L.C., Balk R.A., Bone R.C. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome // Ann. Inter. Med. — 1993. — V. 119. — P. 771–778.

Cooke J.P., Dzau J., Creager A. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is corrected by L-arginine // Basic Res. Cardiol. — 1991. — V. 86. — Suppl. 2. — P. 173–181.

Creasey A.A., Chang A.C., Feigen L. et al. Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from Escherichia coli septic shock // J. Clin. Invest. — 1993. — V. 91 (6). — P. 2850–2860.

Dahlberg P.S., Acton R.D., Uknis M.E. et al. Macrophages expressing a fusion protein derived from bactericidal/permeability-increasing protein and IgG are resistant to endotoxin // Arch. Surg. — 1996. — V. 131 (11). — P. 1173–1177.

de Jonge E., Dekkers P.E., Creasey A.A. et al. Tissue factor pathway inhibitor dose-dependently inhibits coagulation activation without influencing the fibrinolytic and cytokine response during human endotoxemia // Blood. — 2000. — V. 95 (4). — P. 1124–1129.

Dhainaut J.F., Yan S.B., Joyce D.E. et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation // J. Thromb. Haemost. — 2004. — V. 2 (11). — P. 1924–1933.

Elkind M.S., Cheng J. et al. Tumor necrotic factor levels are associated with carotid Atherosclerosis // Stroke. — 2002. — V. 33. — P. 31–38.

Ertel W., Scholl F.A., Gallari H. et al. Increased realease of soluble tumor necrotic factor receptors intoblood furing clinical sepsis // Arch. Surg. — 1994. — V. 129. — P. 1130–1136.

Evans T.J., Moyes D., Carpenter A. et al. Protective effect of 55- but not 75-kD soluble tumor necrosis factor receptor-immunoglobulin G fusion proteins in an animal model of gram-negative sepsis // J. Exp. Med. — 1994. — V. 180. — P. 2173–2179.

Fagan K.A., Tyler R.C., Sato K. et al. Relative contributions of endothelial, inducible, and neuronal NOS to tone in the murine pulmonary circulation // Amer. J. Physiol. — 1999. — V. 277 (3 Pt. 1). — P. 472–478.

Fein A.M., Bernard G.R., Criner G.J. et al. Treatment of severe systemic inflammatory response syndrome and sepsis with a novel bradykinin antagonist, deltibant (cp-0127) — results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J.A.M.A. — 1997. — V. 277 (6). — P. 482–487.

Fejér G., Szalay K., Gyory I. et al. Adenovirus infection dramatically augments lipopolysaccharide-induced TNF production and sensitizes to lethal shock // J. Immunol. — 2005. — V. 175 (3). — P. 1498–1506.

Fisher C.J., Marra M.N., Palardy J.E. et al. Human neutrophil bactericidal/permeability-increasing protein reduces mortality rate from endotoxin challenge a placebo-controlled study // Crit. Care Med. — 1994. — V. 22 (4). — P. 553–558.

Fisher C.J., Opal S.M., Dhainaut J.F. et al. Influence of an antitumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis // Crit. Care Med. — 1993. — V. 21. — P. 318–327.

Fisher E., Marano M.A., Van Zee K.J. et al. Interleukin 1 receptor blockade improves survival and hemodynamic performance in Eschrichia coli septic shock, but fails to alter host responses to sublethal endotoxemia // J. Clin. Invest. — 1992. — V. 89. — P. 1551–1557.

Fourrier F., Chopin C., Goudemand J. et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies // Chest. — 1992. — V. 101 (3). — P. 816–823.

Franchini M., Montagnana M., Targher G. et al. Reduced von Willebrand factor-cleaving protease levels in secondary thrombotic microangiopathies and other diseases // Semin. Thromb. Hemost. — 2007. — V. 33 (8). — P. 787–797.

Furlan M., Robles R., Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis // Blood. — 1996. — V. 87 (10). — P. 4223–4234.

Gando S., Kameue T., Nanzaki S. et al. Cytokines, soluble thrombomodulin and disseminated intravascular coagulation in patients with systemic inflammatory response syndrome // Thromb. Res. — 1995. — V. 80 (6). — P. 519–526.

Gao Y., Li N., Fei R. et al. P-Selectin-mediated acute inflammation can be blocked by chemically modified heparin, RO-heparin // Mol. Cells. — 2005. — V. 19 (3). — P. 350–355.

Gerard C., Bruvns C., Marchant A. Interleukin-10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endothoxemia // J. Exp. Med. — 1993. — V. 177. — P. 547–550.

Gharavi A.E., Pierangeli S.S., Colden-Stanfield M. et al. GDKV-induced antiphospholipid antibodies enhance thrombosis and activate endothelial cells in vivo and in vitro // J. Immunol. — 1999. — V. 163 (5). — P. 2922–2927.

akushelit.ru

Gonik B. Septic shock in obstetrics // Clin. Perinatol. — 1986. — V. 13 (4). — P. 741–754.

Greenfeder S.A., Nunes P., Kwee L. et al. Molecular cloning and characterization of a second subunit of the interleukin-1 receptor complex // J. Biol. Chem. — 1995. — V. 270. — P. 13757–13765.

Greenfeder S.A., Varnell T., Powers G. et al. Insertion of a structural domain of interleukin (IL)-1 beta confers agonist activity to the IL-1 receptor antagonist. Implications for IL-1 bioactivity // J. Biol. Chem. — 1995. — V. 22. — 270 (38). — P. 22460–22466.

Greenman R.L., Schein R.M., Martin M.A. et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. The XOMA sepsis study group // J.A.M.A. — 1991. — V. 266. — P. 1097–1102.

Gunnett C.A., Chu Y., Heistad D.D. et al. Vascular effects of LPS in mice deficient in expression of the gene for inducible nitric oxide synthase // Amer. J. Physiol. — 1998. — V. 275 (2 Pt. 2). — P. 416–421.

Haralambous E., Hibberd M.L., Hermans P.W. et al. Role of functional plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism in susceptibility, severity, and outcome of meningococcal disease in Caucasian children // Crit. Care Med. — 2003. — V. 31 (12). — P. 2788–2793.

Haria M., Mctavish D. EDOBACOMAB // Clin. Immunother. — 1996. — V. 6 (5). — P. 413–419.

Hayem G., Kassis N., Nicaise P. et al. Systemic lupus erythematosus-associated catastrophic antiphospholipid syndrome occurring after typhoid fever. A possible role of Salmonella lipopolysaccharide in the occurrence of diffuse vasculopathy-coagulopathy // Arthrit. Rheum. — 1999. — V. 42. — P. 1056–1061.

Hermans P.W., Hibberd M.L., Booy R. et al. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. Meningococcal Research Group // Lancet. — 1999. — V. 354 (9178). — P. 556–560.

Horn K.D. Evolving strategies in the treatment of sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) // Quart J. Med. — 1998. — V. 91. — P. 265–277.

Horn K.D. Evolving strategies in the treatment of sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) // Q.J.M. — 1998. — Apr. — V. 91 (4). — P. 265–277.

Hulstein J.J., van Runnard H.P.J., Franx A. et al. Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome // J. Thromb. Haemost. — 2006. — V. 4 (12). — P. 2569–2575.

Jalbert L.R., Rosen E.D., Moons L. et al. Inactivation of the gene for anticoagulant protein C causes lethal perinatal consumptive coagulopathy in mice // J. Clin. Invest. — 1998. — V. 102 (8). — P. 1481–1488.

Jessen K.M., Lindboe S.B., Petersen A.L. et al. Common TNF-alpha, IL-1 beta, PAI-1, uPA, CD14 and TLR4 polymorphisms are not associated with disease severity or outcome from Gram negative sepsis // B.M.C. Infect. Dis. — 2007. — V. 7. — P. 108.

Karmochkine M., Mazoyer E., Marcelli A. et al. C High prevalence of antiphospholipid antibodies in disseminated intravascular coagulation // Thromb. Haemost. — 1996. — V. 75 (6). — P. 971.

Kellum J.A., Kong L., Fink M.P. et al. GenIMS Investigators. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study // Arch. Intern. Med. — 2007. — V. 167 (15). — P. 1655–1663.

Kerlin B.A., Yan S.B., Isermann B.H. et al. Survival advantage associated with heterozygous factor V Leiden mutation in patients with severe sepsis and in mouse endotoxemia // Blood. — 2003. — V. 102 (9). — P. 3085–3092.

Kiechl S., Lorenz E., Reindl M. et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis // New Engl. J. Med. — 2002. — V. 347 (3). — P. 185–192.

Kitchens C.S. Thrombotic storm when thrombosis begets thrombosis // Amer. J. Med. — 1998. — V. 104 (4). — P. 381–385.

Kreger B.E., Craven D.E., McCabe W.R. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients // Amer. J. Med. — 1980. — V. 68 (3). — P. 344–355.

Kremer H.J.A., Franco R.F., Zago M.A. et al. A functional single nucleotide polymorphism in the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) gene associates with outcome of meningococcal disease // J. Thromb. Haemost. — 2004. — V. 2 (1). — P. 54–57.

Landmann R., Zimmerli R.W., Sansano S. Increased circulating soluble CD 14 is associated with high mortality in Gram-negative shock // J. Infect. Dis. — 1995. — V. 171. — P. 639–644.

Lapinsky S.E., Kruczynski K., Seaward G.R. et al. Critical care management of the obstetric patients // Can. J. Anaesth. — 1997. — V. 44. — P. 325–329.

Levi M., de Jonge E., van der Poll T. Rationale for restoration of physiological anticoagulant pathways in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation // Crit. Care Med. — 2001. — V. 29 (7 Suppl.). — P. 90–94.

Levi M., Poll T., Her H.R. Bidirectional Relation Between Inflammation and Coagulation // Circulation. — 2004. — V. 109. — P. 2698–26704.

Levy G.G., Nichols W.C., Lian E.C. et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura // Nature. — 2001. — V. 413 (6855). — P. 488–494.

Li S., Fan S.X., McKenna T.M. Role of nitric oxide in sepsis-induced hyporeactivity in isolated rat lungs // Shock. — 1996. — V. 5 (2). — P. 122–129.

Lopes-Bezerra L.M., Filler S.G. Endothelial cells, tissue factor and infectious diseases // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2003. — V. 36 (8). — P. 987–991.

Lorenz E., Mira J.P., Frees K.L. et al. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock // Arch. Intern. Med. — 2002. — V. 162 (9). — P. 1028–1032.

Ma P., Chen D., Pan J. et al. Genomic polymorphism within interleukin-1 family cytokines influences the outcome of septic patients // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 2002. — V. 82 (18). — P. 1237–1241.

Mallat Z., Besnard S., Duriez M. et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis // Circ. Res. — 1999. — V. 85 (8). — P. 17–24.

Manocha S., Russell J.A., Sutherland A.M. et al. Fibrinogen-beta gene haplotype is associated with mortality in sepsis // J. Infect. 2007. — V. 54 (6). — P. 572–577.

Marik P.E., Zaloga G.P. NORASEPT II Study Investigators. North American Sepsis Trial II. The effect of aging on circulating levels of proinflammatory cytokines during septic shock. Norasept II Study Investigators // J. Amer. Geriatr Soc. — 2001. — V. 49 (1). — P. 5–9.

Marshall R.P., Webb S., Hill M.R. et al. Genetic polymorphisms associated with susceptibility and outcome in ARDS // Chest. — 2002. — V. 121 (3 Suppl.). — P. 68–69.

Marsik C., Endler G., Halama T. et al. Polymorphism in the tissue factor region is associated with basal but not endotoxin-induced tissue factor-mRNA levels in leukocytes // J. Thromb. Haemost. — 2006. — V. 4 (4). — P. 745–749.

Martin C., Saurx P., Mege J.L. et al. Prognostic value of serum cytokines in septic shock // Intens. Care Med. — 1994. — V. 20. — P. 212—221.

Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 // New Engl. J. Med. — 2003. — V. 348 (16). — P. 1546–1554.

McGregor J.A., Soper D.E., Lovell G. Maternal deaths associated with Clostridium sordellii infection // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1989. — V. 161 (4). — P. 987–995.

Menges T., Hermans P.W., Little S.G. et al. Plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism and prognosis of severely injured patients // Lancet. — 2001. — V. 357 (9262). — P. 1096–1097.

Michie H.R., Manogue K.R., Spriggs D.R. et al. Direction of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration // New Engl. J. of Med. — 1998. — V. 318. — P. 1481–1485.

Minneci P.C., Deans K.J., Banks S.M. et al. Meta-analysis the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose // Ann. Intern. Med. — 2004. — V. 141 (1). — P. 47–56.

Minor R.L., Myers P.R., Guerra R. et al. Diet-induced atherosclerosis increases the release of nitrogen oxides from rabbit aorta // J. Clin. Invest. — 1990. — V. 86 (6). — P. 2109–2116.

Mira J.P., Cariou A., Grall F. et al. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality a multicenter study // J.A.M.A. — 1999. — V. 282 (6). — P. 561–568.

Miyamoto Y., Saito Y., Kajiyama N. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension // Hypertension. — 1998. — V. 32 (1). — P. 3–8.

Nadel S., Newport M.J., Booy R. Variation in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease // J. Infect. Dis. — 1996. — V. 174 (4). — P. 878–880.

Nguyen T.C., Liu A., Liu L. et al. Acquired ADAMTS-13 deficiency in pediatric patients with severe sepsis // Haematologica. — 2007. — V. 92 (1). — P. 121–124.

Oda S., Hirasawa H., Shiga H. et al. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis // Cytokine. — 2005. — V. 29 (4). — P. 169–175.

Okajima K. Regulation of inflammatory responses by natural anticoagulants // Immunol. Rev. — 2001. — V. 184. — P. 258–274.

Oldstone M.B.A. Molecular Mimicty infection-inducing autoimune disease. — Germany: Springer, 2005. — 166 p.

Ortel T., Kitchens C., Pericak-Vance M. et al. Thrombotic storm a severe, rapidly progressive thrombotic disorder // Lupus. — 2010. — V. 19 (4). — P. 524.

Ortel T.L. Acquired thrombotic risk factors in the critical care setting // Crit. Care Med. — 2010. — V. 38 (2 Suppl.). — P. 43–50.

Patel B.M., Chittock D.R., Russell J.A. et al. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock // Anesthesiology. — 2002. — V. 96 (3). — P. 576–582.

Pinsky M.R., Vincent J.L., Deviere J. et al. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality // Chest. — 1993. — V. 103 (2). — P. 565–575.

Pinsky M.R., Vincent J.L., Deviere J. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality // Chest. — 1993. — V. 103. — P. 565–575.

Pober J., Cotran R.S. What can be learned from the expression of endothelial adhesion molecules in tissues? // Lab Invest. — 1991. — V. 64 (3). — P. 301–305.

Pober J.S. Activation and injury of endothelial cells by cytokines // Pathol. Biol. (Paris). — 1998. — V. 46 (3). — P. 159–163.

Poltorak A., Smirnova I., He X. et al. Genetic and physical mapping of the Lps locus identification of the toll-4 receptor as a candidate gene in the critical region // Blood Cells Mol. — 1998. — V. 24. — P. 340–355.

Read R.C., Camp N.J., di Giovine F.S. et al. An interleukin-1 genotype is associated with fatal outcome of meningococcal disease // J. Infect. Dis. — 2000. — V. 182 (5). — P. 1557–1560.

Robson S.C., Saunders R., Kirsch R.E. Monocyte-macrophage release of IL-1 is inhibited by type-1 plasminogen activator inhibitors // J. Clin. Lab. Immunol. — 1990. — V. 33. — P. 83–90.

Roque M., Reis E.D., Fuster V. et al. Inhibition of tissue factor reduces thrombus formation and intimal hyperplasia after porcine coronary angioplasty // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2000. — V. 36 (7). — P. 2303–2310.

Russell J.A. Vasopressin in septic shock // Crit. Care Med. — 2007. — V. 35 (9 Suppl.). — P. 609–615.

Salas A., Sans M., Soriano A. et al. Heparin attenuates TNF-α induced inflammatory response through a CD11b dependent mechanism // Gut. — 2000. — V. 47. — P. 88–96.

Schiffrin E.L. Endothelin and endothelin antagonists in hypertension // J. Hypertens. — 1998. — V. 16 (12 Pt. 2). — P. 1891–1895.

Schneppenheim R., Kremer H.J.A., Becker T. et al. A common origin of the 4143insA ADAMTS13 mutation // Thromb. Haemost. — 2006. — V. 96 (1). — P. 3–6.

Schröder J., Kahlke V., Book M. et al. Gender differences in sepsis genetically determined? // Shock. — 2000. — V. 14 (3). — P. 307–310.

Schröder O., Laun R.A., Held B. et al. Association of interleukin-10 promoter polymorphism with the incidence of multiple organ dysfunction following major trauma results of a prospective pilot study // Shock. — 2004. — V. 21 (4). — P. 306–310.

Schwimmbeck P.L., Dyrberg T., Drachman D.B. et al. Molecular mimicry and myasthenia gravis. An autoantigenic site of the acetylcholine receptor alpha-subunit that has biologic activity and reacts immunochemically with herpes simplex virus // J. Clin. Invest. — 1989. — V. 84 (4). — P. 1174–1180.

Sharshar T., Blanchard A., Paillard M. et al. Circulating vasopressin levels in septic shock // Crit. Care Med. — 2003. — V. 31 (6). — P. 1752–1758.

Sørensen T.I., Nielsen G.G., Andersen P.K. et al. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees // New Engl. J. Med. — 1988. — V. 318 (12). — P. 727–732.

Stanilova S.A., Miteva L.D., Karakolev Z.T. et al. Interleukin-10-1082 promoter polymorphism in association with cytokine production and sepsis susceptibility // Intensive Care Med. — 2006. — V. 32 (2). — P. 260–266.

Sutherland A.M., Walley K.R., Manocha S. et al. The association of interleukin 6 haplotype clades with mortality in critically ill adults // Arch. Intern. Med. — 2005. — V. 165 (1). — P. 75–82.

Sutherland A.M., Walley K.R., Russell J.A. Polymorphisms in CD14, mannose-binding lectin, and Toll-like receptor-2 are associated with increased prevalence of infection in critically ill adults // Crit. Care Med. — 2005. — V. 33 (3). — P. 638–644.

Tsai H.M. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion // Blood. — 1996. — V. 87 (10). — P. 4235–4244.

Turgeon A.F., Hutton B., Fergusson D.A. et al. Meta-analysis intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis // Ann. Intern. Med. — 2007. — V. 146 (3). — P. 193–203.

Uematsu M., Ohara Y., Navas J.P. et al. Regulation of endothelial cell nitric oxide synthase mRNA expression by shear stress // Amer. J. Physiol. — 1995. — V. 269 (6 Pt. 1). — P. 1371–1378.

Van der Poll T., Levi M., Hack C.E. et al. Elimination of Interleukin-6 attenaute coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees // J. Exp. Med. — 1994. — V. 179. — P. 1253–1259.

Van der Poll T., Levi M., Hack C.E. et al. Elimination of Interleukin-6 attenaute coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees // J. Exp. Med. — 1994. — V. 179. — P. 1253–1259.

Vignoli A., Marchetti M., Balducci D. et al. Differential effect of the low-molecular-weight heparin, dalteparin, and unfractionated heparin on microvascular endothelial

cell hemostatic properties // Haematologica. — 2006. — V. 91 (2). — P. 207–214.

Vora S.K., Asherson R.A., Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome // J. Intensive Care Med. — 2006. — V. 21. — P. 144–159.

Walley K.R., Russell J.A. Protein C -1641 AA is associated with decreased survival and more organ dysfunction in severe sepsis // Crit. Care Med. — 2007. — V. 35 (1). — P. 12–17.

Warren H.S., Amato S.E., Fitting C. et al. Assessment of ability of murine and human anti-lipid A monoclonal antibodies to bind and neutralize lipopolysaccharide // J. Exp. Med. — 1993. — V. 177. — P. 89–97.

Yanada M., Kojima T., Ishiguro K. et al. Impact of antithrombin deficiency in thrombogenesis lipopolysaccharide and stress-induced thrombus formation in heterozygous antithrombin-deficient mice // Blood. — 2002. — V. 99 (7). — P. 2455–2458.

Yanagisawa H., Yanagisawa M., Kapur R.P. et al. Dual genetic pathways of endothelin-mediated intercellular signaling revealed by targeted disruption of endothelin converting enzyme-1 gene // Development. — 1998. — V. 125 (5). — P. 825–836.

Yende S., Angus D.C., Ding J. et al. For the Health ABC Study. 4G/5G plasminogen activator inhibitor-1 polymorphisms and haplotypes are associated with pneumonia // Amer. J. Respir Crit. Care Med. — 2007. — V. 176 (11). — P. 1129–1137.

Zhang L., Jacobsson K., Strom K. et al. Staphylococcus aureus expresses a cell surface protein that binds both IgG and beta2-glycoprotein I // Microbiology. — 1999. — V. 145 (Pt. 1). — P. 177–183

akusher-lib.ru

ГЛАВА 5 АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ (АФС)[1]

5.1. Понятие и история вопроса

На сегодняшний день под АФС понимают симптомокомплекс, сочетающий определенные клинические признаки и лабораторные данные, — наличие антифосфолипидных антител (АФА) в сочетании с артериальными и венозными тромбозами (ВТ), синдромом потери плода (СПП), иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими расстройствами.

Исследования в области АФС зародились еще в начале XX в. В 1906 г. Wasserman и соавт. разработали метод серологической диагностики сифилиса, основанный на фиксировании комплемента при взаимодействии аутоантител из сыворотки больных сифилисом и «сифилитического антигена», выделяемого из органов животных. В 1941 г. Pangborn доказал, что химической основой этой реакции является кардиолипин, содержащийся в спиртовом экстракте бычьего сердца и используемый в качестве антигена в реакции Вассермана. Положительные результаты этого теста были обнаружены и у пациентов с аутоиммунными, воспалительными и гематологическими заболеваниями, но без признаков сифилитической инфекции (ложноположительная реакция Вассермана).

В 1965 г. Alarcon-Segovia и Osmundson описали необычную клиническую симптоматику, связанную с периферическими сосудистыми проявлениями системной красной волчанки (СКВ). Сюда входили венозные и артериальные тромбозы, сетчатое ливедо и ложноположительные серологические тесты на сифилис. Эти клинические проявления и сформировали основу АФС, который был окончательно определен Hughes в 1983 г.

В 1970-х годах Feinstein и Rapaport ввели термин «волчаночный антикоагулянт» для обозначения этого неспецифического циркулирующего в плазме ингибитора коагуляции, не связанного с тенденцией к кровотечению и обнаруживаемого преимущественно у пациентов с СКВ. Впервые связь между тромбозом глубоких вен, привычным невынашиванием и волчаночным антикоагулянтом (ВА) была отмечена Soulier и Boffa в 1980 г. В конце 1970-х и начале 1980-х годов было опубликовано много статей с описанием пациентов с подобной клинической симптоматикой, но без клинических и серологических проявлений СКВ. Для обозначения этой новой формы патологии был предложен термин «первичный АФС». Впервые определение и диагностические критерии первичного АФС сформулировал R. Asherson в 1988 г. [Asherson R., 1989]. Поскольку проявления АФС связаны с поражением различных органов и систем и имеют общий патогенез, то в ***2002 г. АФС был признан системной патологией*** [Макацария А.Д., 2003; Vermylen et al., 2007].

Данные о частоте АФА в общей популяции весьма разноречивы. Во многом это связано с существующей долгое время путаницей в лабораторной диагностике и отсутствием критериев диагностики циркуляции АФА. Тем не менее большинство исследований показало, что циркуляция АФА наблюдается у 2–4% здоровых беременных женщин, равно как и у здоровых небеременных. При этом следует отметить, что у женщин АФА обнаруживаются в 2–5 раз чаще, чем у мужчин, хотя это может быть связано с тем, что один из

[1] По А.Д. Макацария, 2010 (гл. 2, с измен. и доп.). — *Примеч. ред.*

elkniga.ru

главных признаков АФС — привычное невынашивание — критерий, характерный исключительно для женщин, который чаще всего и является причиной выявления АФА [Макацария А.Д., 2000].

5.2. Диагностические критерии АФС

В 1999 г. в Саппоро были предложены диагностические критерии АФС. Однако в дальнейшем появилось много работ, посвященных клиническим и лабораторным проявлениям синдрома, в связи с чем на XI Международном конгрессе по АФА (2005) сложившиеся в Саппоро критерии диагностики АФС были пересмотрены [Myakis S. et al., 2006] (табл. 5.1).

Причины пересмотра критериев были следующими. Хотя критерии Саппоро обладают высокой чувствительностью и специфичностью, они не учитывали высокую частоту АФА в пожилом возрасте и тромбоэмболий у госпитализированных больных. Связь возраста и наиболее распространенных факторов риска ССЗ с тромбозами вносит определенные погрешности в классификацию. Не имеется данных о роли возраста для диагностики АФС. Также необходимо учитывать ССЗ как фактор риска тромбозов. Наиболее часто тромбозы имеют место при сочетании нескольких факторов риска. Нецелесообразно использование строгих критериев исключения из классификации. Согласно рекомендациям Комиссии по АФА, необходимо учитывать дополнительные факторы риска тромбозов, в связи с чем все пациенты с АФА должны быть подразделены на подгруппы в зависимости от а) наличия и б) отсутствия других генетических или приобретенных факторов риска тромбозов.

Комиссия по АФА предлагает не диагностировать АФС, если клинические проявления и положительные лабораторные тесты выявляются раздельно в течение более 5 лет. Требуется как минимум 12 нед. между клиническими проявлениями АФС и положительными лабораторными тестами. Этот временной промежуток, действительно, обоснован и не зависит от того, какие проявления АФС (клинические или лабораторные) были выявлены раньше.

Постоянство положительных лабораторных тестов очень важно. По критериям Саппоро для постановки диагноза требуется как минимум 6 нед. между двумя положительными тестами. На самом деле, нет данных, подтверждающих необходимость такого интервала времени. Есть мнение, что циркуляция временных (транзиторных) АФА — нередкое явление в клинической практике — может внести путаницу в классификацию, поэтому рабочая комиссия по АФА на основании мнения ведущих международных экспертов в этой области предлагает увеличить интервал до 12 нед. Это повышает вероятность того, что выявленные АФА обусловлены наличием АФС.

Комиссия по АФА выступает против использования термина «вторичный» АФС. Это связано с тем, что большинство пациентов с т.н. вторичным АФС страдают СКВ. *Не ясно,* являются ли АФС и СКВ двумя отдельными заболеваниями, присутствующими у одного и того же пациента, или СКВ служит фоном для развития АФС, или же АФС и СКВ представляют собой два элемента одного и того же процесса. Таким образом, взаимосвязь между СКВ, АФС и волчаночно-подобным синдромом требует дальнейших исследований. По мнению исследователей, более важным является диагностика сопутствующей СКВ (или другого завоевания), а не разделение АФС на первичный и вторичный.

И наконец, рабочая группа не рассматривала катастрофическую форму АФС (КАФС).

Проявления АФС, не вошедшие в пересмотренные классификационные критерии, включают в себя заболевания клапанов сердца, сетчатое ливедо, тромбоцитопению, нефропатию, неврологические нарушения; *антитела к* кардиолипину/антикардиолипиновые антитела (аКЛ) IgA, β_2-гликопротеину-1 (β_2-GPI) IgA, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, протромбину, комплексу фосфатидилсерин—протромбин.

Некоторые из вышеперечисленных проявлений, несомненно, встречаются довольно часто у пациентов с АФС, однако не считаются специфичными для этого заболевания. Комитет полагает, что использование этих проявлений как независимых критериев диагностики АФС может снизить специфичность диагностики синдрома.

Другой чрезвычайно сложный вопрос касался:

1) случаев с циркуляцией АФА и клиническими проявлениями АФС, не относящимися к диагностическим критериям синдрома;
2) редких случаев, когда имеются клинические критерии АФС, однако лабораторные тесты положительны только для АФА, не относящихся к диагностическим критериями АФС.

Некоторые члены комиссии предложили для данной категории пациентов использовать термин «вероятный» АФС, однако концепция не была одобрена большинством специалистов. Рекомендуется помнить об этих наблюдениях, но классифицировать таких пациентов отдельно от больных с диагнозом АФС, установленным на основании пересмотренных классификационных критериев. Вероятно, такой подход позволит внести ясность в некоторые нерешенные проблемы относительно сомнительных

Таблица 5.1

Пересмотренные диагностические критерии АФС

(диагноз антифосфолипидного синдрома устанавливается при наличии как минимум одного клинического и одного лабораторного критерия) (Michael Paidas)[1]

Клинические критерии	
1. Сосудистый тромбоз[2]	Артериальный тромбоз, включая цереброваскулярные нарушения, транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда, амавроз. Венозные тромбоэмболические нарушения, включая тромбоз глубоких вен, легочную эмболию или тромбозы мелких сосудов[3, 4]. Тромбоз должен быть подтвержден объективными исследованиями. Для гистологического подтверждения тромбоза не должно быть выраженных воспалительных изменений в стенке сосуда:
2. Патология беременности	а) одна и более необъяснимые смерти морфологически нормального плода (по данным УЗИ или патологоанатомического исследования) в сроках 10 нед. беременности и более; б) одни и более преждевременные роды до 34 нед. беременности, протекающей с тяжелым гестозом или тяжелой фетоплацентарной недостаточностью[5], с рождением морфологически нормального плода; в) три и более необъяснимых последовательных прерываний беременности в сроках до 10 нед. с исключением анатомических и гормональных причин, а также хромосомных аномалий со стороны отца и матери; г) угрожающее состояние плода (*non-reassuring fetal testing*), указывающеее на гипоксемию плода (т.е. аномальный кровоток при доплеровском исследовании); д) маловодие (индекс амниотической жидкости < 5 см); е) ВУЗРП менее 10 перцентилей; ж) преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
Лабораторные критерии[6]	
Волчаночный антикоагулянт	Обнаруживается в плазме в 2 и более случаях с 12-недельным промежутком и более 5 лет. ВА определяется в соответствии с рекомендациями субкомитета по ВА Международного общества по тромбозу и гемостазу фосфолипидзависимых антител.
Антикардиолипиновые антитела (АКА)	Наличие изотипов IgG и/или IgM в средних или высоких титрах (т.е. более 40 GPL[7] или MPL, либо более 99 перцентили) в сыворотке или плазме в 2 и более случаях, с интервалом не менее 12 нед. Определение АКА должно осуществляться с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).
Антитела к β_2-гликопротеину	Наличие антител к β_2-гликопротеину изотипов IgG и/или IgM (в титрах, превышающих 99 перцентиль) в сыворотке или плазме в 2 и более случаях, с интервалом не менее 12 нед. Определение антител должно осуществляться с помощью твердофазного иммуноферментного анализа ELISA

Примечание.

[1] Диагноз АФС можно снять, если положительные лабораторные тесты и клинические проявления наблюдаются раздельно в течение менее 12 недель или более 5 лет.

[2] Сочетание наследственных или приобретенных факторов риска тромбоза — не повод для исключения пациентов из исследований по АФС. Тем не менее такие пациенты должны быть разделены на две подгруппы в зависимости от: а) наличия и б) отсутствия дополнительных факторов риска тромбоза. К факторам риска тромбозов относятся: возраст (старше 55 лет для мужчин и старше 65 лет для женщин), наличие любых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (гипертензия, сахарный диабет, повышение уровня липопротеинов низкой плотности, снижение липопротеинов высокой плотности, курение, отягощенный семейный анамнез в отношении ССЗ, индекс массы тела ≥ 30 кг × м$^{-2}$, микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин), генетическая тромбофилия, прием оральных контрацептивов, нефротический синдром, злокачественные заболевания, длительная иммобилизация, хирургические вмешательства.

[3] Тромботический эпизод в анамнезе может считаться клиническим критерием, при условии, что тромбоз подтвержден соответствующими диагностическими методами и при отсутствии других причин тромбоза.

[4] Поверхностные венозные тромбозы не включены в клинические критерии.

[5] Общепринятые признаки плацентарной недостаточности включают следующее: 1) ареактивный нестрессовый тест при кардиомониторировании плода, свидетельствующий о гипоксии плода; 2) нарушения кровотока, выявляемые при доплерографии, — отсутствие конечного диастолического кровотока в пупочной артерии — также свидетельствует о гипоксии плода; 3) маловодие, т.е. индекс амниотической жидкости < 5 см; 4) масса плода при рождении, составляющая менее 10 перцентили для данного гестационного возраста.

[6] Исследователи настоятельно рекомендуют классифицировать пациентов с АФС согласно следующим категориям: I — наличие более одного лабораторного критерия (любая комбинация), IIa — наличие только ВА, IIb — наличие только АКА, IIc — наличие только антител к β_2-гликопротеину.

[7] Один mpl эквивалентен 1 мг IgG. Общепринято результаты анализа оценивать как «высокопозитивные» (более 60 mpl ЕД/мл или более 80 GPL), «среднепозитивные» (менее 20 GPL или mpl ЕД/мл). Результаты менее 10 GPL или mpl ЕД/мл рассматриваются как отрицательные.

и достоверных случаев АФС (специфичность, взаимосвязь АФА с клиническими проявлениями, различия в исходах и результатах терапии АФС).

5.3. Классификации АФС

Большинство исследователей все же выделяют первичный и вторичный АФС. О *первичном АФС* говорят при наличии его клинических признаков и отсутствии симптомов различных заболеваний соединительной ткани, включая СКВ, ревматоидный артрит, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру. АФС на фоне патологий соединительной ткани, различных аутоиммунных заболеваний, злокачественных опухолей, инфекционно- и лекарственно-обусловленный считается *вторичным АФС*.

Классификация АФС представлена в табл. 5.2.

В исследованиях обнаружены различия в клинических и лабораторных проявлениях первичного и вторичного АФС. При АФС на фоне СКВ чаще отмечаются поражения клапанов сердца (в 63% случаев по сравнению с 37% у пациентов с первичным АФС), аутоиммунная гемолитическая анемия (21 и 7% соответственно), нейтропения (11 и 0%), антинуклеарные

Таблица 5.2

Классификация антифосфолипидного синдрома

АФС	Заболевания, на фоне которых развивается АФС
1. Первичный АФС	
2. Вторичный АФС	
2.1. На фоне аутоиммунных заболеваний:	
♦ Системных	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная склеродермия Васкулиты: ♦ узелковый полиартериит ♦ гигантско-клеточный артериит/ревматическая полимиалгия ♦ артериит Такаясу ♦ болезнь Бехчета Недифференцируемые заболевания соединительной ткани
♦ Органоспецифичных	Сахарный диабет Болезнь Крона
2.2. На фоне злокачественных опухолей:	
♦ Солидных	Тимома Карцинома (легких, почек, яичников, шейки матки, предстательной железы)
♦ Гематологических	Лимфома Лейкемия Макроглобулинемия Вальденстрема Миелопролиферативные заболевания
2.3. Лекарственно-индуцированный АФС	Фенотиазины, прокаинамид, хлоротиазид, этосуксимид, оральные контрацептивы, α-интерферон, фенитоин, хинин, хинидин, гидралазин
2.4. Инфекционно-опосредованный АФС	Сифилис, ВИЧ, малярия
2.5. На фоне других состояний	Конечная стадия почечной недостаточности
3. Другие варианты АФС	
3.1. Серонегативный АФС	
3.2. Катастрофический АФС	
3.3. Другие микроангиопатические синдромы	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура—гемолитико-уремический синдром HELLP-синдром
3.4. ДВС-синдром	
3.5. Синдром ВА-опосредованной гипопротромбинемии	

akusher-lib.ru

Таблица 5.3

Клинические критерии СКВ (согласно Американской коллегии ревматологов), общие с первичным АФС, и патогенетические механизмы их развития при первичном АФС

Клинический критерий СКВ	Патогенетические механизмы их развития при первичном АФС
Серозиты:	
♦ плеврит	Эмболия легочной артерии Левожелудочковая сердечная недостаточность
♦ перикардит	Инфаркт миокарда, уремия
Нефропатия	Реноваскулярные нарушения (тромбоз почечной артерии или вены, почечная тромботическая микроангиопатия)
Неврологические расстройства:	
♦ припадки	Тромбоз мозговых сосудов
♦ психозы	Церебральная тромботическая микроангиопатия
Гематологические нарушения:	
♦ тромбоцитопения	Тромбозы, непосредственное действие АФА
♦ гемолитическая анемия	АФА-опосредованная
Иммунные нарушения:	
♦ ложноположительные стандартные тесты на сифилис	Связаны с циркулирующими АФА
♦ антитела к ДНК	Связаны с циркулирующими АФА

Примечание: АФА — антифосфолипидные антитела; СКВ — системная красная волчанка.

антитела (81 и 41%), низкий уровень С4-компонента комплемента. Кроме того, отношение женского и мужского полов составило 7:1 при вторичном АФС по сравнению с 4,2:1 при первичном АФС (9:1 и 2:1, по данным R.A. Asherson и соавт., 1989).

В то же время имеется много общих клинических проявлений для первичного АФС и АФС на фоне СКВ. Так, из 11 клинических критериев СКВ, предложенных Американской коллегией ревматологов, 6 могут встречаться и при первичном АФС, однако имеют различные патогенетические механизмы развития (табл. 5.3).

В связи с определенными трудностями были сформулированы **критерии для дифференциальной диагностики первичного АФС и АФС на фоне СКВ** (*по M.A. Khamashta, 2006*):

- ♦ Сыпь на щеках.
- ♦ Дискоидная сыпь.
- ♦ Язвы полости рта и ротоглотки, за исключением изъязвления и перфорации носовой перегородки.
- ♦ Выраженный артрит.
- ♦ Плеврит при отсутствии признаков эмболии легочной артерии или левожелудочковой сердечной недостаточности.
- ♦ Перикардит при отсутствии признаков инфаркта миокарда или уремии.
- ♦ Персистирующая протеинурия более 0,5 г/сут в результате гистологически подтвержденного иммунокомплексного гломерулонефрита.
- ♦ Лимфопения менее 1000/мкл.
- ♦ Антитела к нативной ДНК, выявленные методом радиоиммунного анализа или *Crithidia*-флюоресценцией.
- ♦ Титр антиядерных антител более 1:320.
- ♦ Лечение лекарственными препаратами, часто способствующими образованию АФА.

Примечание. Наличие любого из перечисленных критериев исключает диагноз первичного АФС.

Для исключения СКВ необходимо наблюдение в течение 5 лет и более после манифестации первых клинических проявлений.

Сомнительная форма АФС. В некоторых случаях пациенты с типичными проявлениями АФС могут быть серонегативны на наличие аКЛ, ВА или обоих тестов, даже несмотря на то, что имеют место тромботические осложнения. Иначе говоря, диагноз АФС в этих случаях сомнителен.

На Международном конгрессе по тромбозам и гемостазу в июле 2003 г. J. Arnout подчеркнул, что АФА, обнаруживаемые при АФС, — это антитела, направленные против фосфолипидсвязанных протеинов, среди которых β_2-GPI и протромбин считаются самыми главными антигенами. ВА и АКА часто

akushinfo.ru

обнаруживаются при инфекционном процессе и приеме некоторых лекарственных препаратов, однако эти антитела преходящи и не ассоциируются с тромбозами. Методы, распознающие патогенные АФА и «безвредные», постоянно совершенствуются. Именно наличие ВА относится к серьезному фактору риска развития тромбозов, в то время как определение АКА не является столь диагностически значимым тестом. J. Arnout подчеркивает, что будущие исследования должны быть направлены на определение антител непосредственно к β_2-GPI и протромбину [Arnout J., 2001; 2003].

K.J. Dier, D. Lopez (Oklahoma Medical Foundation Research, США) провели обследование 100 пациентов с АФС. Они определяли содержание IgG-аКЛ, антител к фосфатидилсерину и антител к β_2-GPI. Результаты показали, что измерение IgG-антител к фосфатидилсерину и β_2-GPI более информативно для серологической диагностики АФС, чем общераспространенный тест на определение АКА. J. Windyga, K. Bykowska (Институт гематологии и трансфузиологии, Польша) изучали преобладание ВА и АКА (IgG, IgM) у пациентов с ВТ в анамнезе. Целью работы было оценить, что же является главным фактором риска развития ВТ. Из исследования были исключены пациенты с генетическими формами тромбофилий. Результаты продемонстрировали огромную диагностическую значимость определения ВА в качестве фактора риска развития ВТ, в то время как повышенный уровень АКА не ассоциировался с тромботическими осложнениями [Amengual et al., 1996; Amiral et al., 1994; Aoki et al., 1995].

Многие пациенты при отрицательных тестах на ВА и АКА будут иметь антитела к подгруппе фосфолипидов (антифосфатидилсерин, антифосфатидилхолин, антифосфатидилинозитол, антифосфатидилглицерол, антифосфатидилэтаноламин, антитела к фосфатидиловой кислоте), которые также определяются иммуноферментным анализом.

Определение всего профиля АФА значительно увеличивает чувствительность и специфичность диагностики АФС по сравнению с определением только аКЛ.

В конце 1990-х годов было выяснено, что АФА не распознают анионные фосфолипиды, как считалось ранее, но направлены к протеинам плазмы, которые располагаются на анионных поверхностях фосфолипидов. К таким наиболее важным антигенным мишеням АФА относятся β_2-GPI и протромбин. Антитела, направленные к β_2-GPI и протромбину, — это самые главные антитела в диагностике АФС. Кроме β_2-GPI и протромбина в группу этих протеинов входят также протеины С и S (PC и PS), высоко- и низкомолекулярные кининогены, фактор XI, аннексин V и др.

С открытием дополнительных антигенных мишеней, улучшением понимания природы АФА были созданы новые иммунологические методы диагностики АФС и сформировано представление о его сомнительной форме.

Термин «сомнительная» форма АФС относится к пациентам с отрицательными значениями стандартных методов диагностики АФС, но с наличием антител к другим фосфолипидам или кофакторам АФА (β_2-GPI, протромбину, аннексину V, PC и др.). Эти антитела могут быть связаны с клиническими проявлениями АФС, а также непосредственно провоцировать протромботический статус (табл. 5.4).

Таблица 5.4

Клинические/лабораторные признаки заболевания, при которых АФС «сомнителен», встречаемые у немногих пациентов

Признаки	
клинические	**лабораторные**
1. Венозные и артериальные тромбозы или повторные потери плода	Низко «+» АКА (менее 20 GPL-единиц) и «–» ВА-тест
2. «Минорные» признаки заболевания, такие как поражение клапанов сердца, поперечная миелопатия, тромбоцитопения	«+» АКА-тест и другие изотипы или «+» ВА
3. Другие признаки, описанные в п. 1 и 2 выше	«–» АКА- и ВА-тесты, но «+» β_2-GPI или «+» АФА, ELISA-тест
4. Клинически признаки, описанные в п. 1 и 2 выше	«–» АКА- и ВА-, но «+» антипротромбин- или антипротеин С-, или антианнексин-тесты

Примечание: «–» — тест отрицателен; «+» — тест положителен; АКА — антикардиолипиновые антитела; АФА — антифосфолипидные антитела; ВА — волчаночный антикоагулянт; ELISA — иммуноферментный анализ; β_2-PGI — β_2-гликопротеин-1; GPL — международная единица концентрации АКА (GPL = IgG phospholipid units).

Рассматривая «сомнительную», или серонегативную, форму АФС, надо иметь в виду, что традиционные способы диагностики ВА и стандартные иммуноферментные методы выявления аКЛ были основаны на неточном или неполном понимании специфичности антител, обнаруживаемых в этих исследованиях. Понимание этих особенностей и открытие допол-

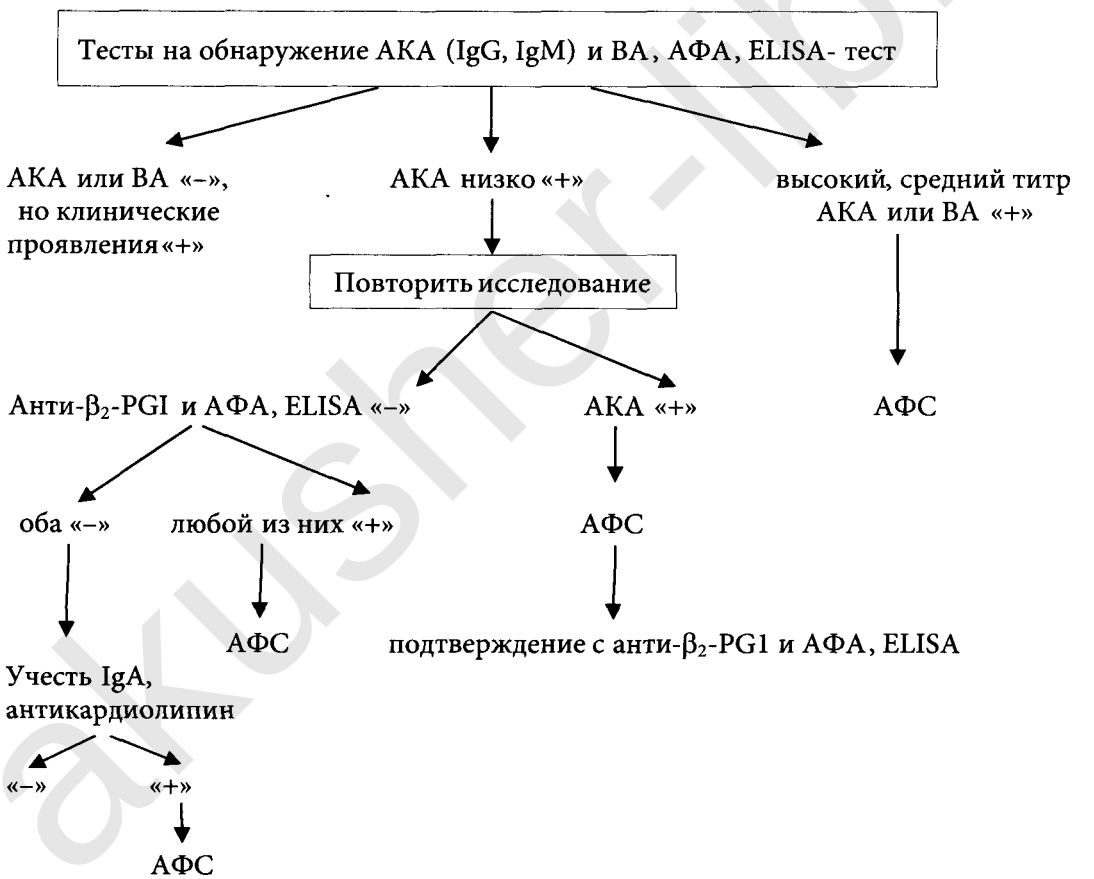
akusher-lp.ru

нительных аутоантител, потенциально связанных с тромбозом и/или СПП, обеспечивают основу для обнаружения недостатков стандартных АФА-тестов и подчеркивают серологическую значимость АФА-негативного АФС. Этот процесс эволюционный. Чем больше появляется новых данных, тем шире становятся серологические критерии АФС, дополняя и в то же время отодвигая на второй план традиционные методы диагностики АФА.

Сама концепция АФА-негативного АФС была введена для лучшего понимания антител, связанных с клиническими проявлениями синдрома, и более точной оценки недостатков стандартных антикардиолипиновых- и ВА-методов.

Учитывая рассмотренное ранее, возможен следующий подход к «сомнительным» пациентам. Необходимо помнить следующее.

1. Наличие АКА и ВА не считается абсолютным условием, у 20–30% пациентов они могут совсем отсутствовать. Тем не менее оба эти теста выполняются во всех случаях подозрения на АФС.
2. Пациенты, у которых не выявляются АКА IgG, обследуются на наличие IgM и IgA изотипов АКА.
3. У части пациентов с отсутствием АКА иногда обнаруживаются антитела к другим фосфолипидам (например, к фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте и др.).



Условные обозначения:

«–» — тест отрицателен
«+» — тест положителен
АКА — антикардиолипиновые антитела
Анти-β_2-PGI — антитела к бета-2-гликопротеину-1
АФА — антифосфолипидные антитела
АФС — антифосфолипидный синдром
ВА — волчаночный антикоагулянт
ELISA — иммуноферментный анализ
IgA, -G, -M — иммуноглобулины А, -G, -M

Схема 5.1. Алгоритм последовательности тестов у больных с клиническими проявлениями АФС

akusher-lib.ru

4. У пациентов с АФС встречаются ложноположительные серологические тесты на сифилис или положительные тесты на наличие антимитохондриальных антител, даже при отсутствии АКА и ВА.
5. Во время тромбоза иногда наблюдаются временное снижение уровня АКА и отсутствие ВА, обусловленное их «потреблением» в месте окклюзии. Этот факт необходимо учитывать при определении уровня АФА. Исследование, проведенное вовремя или сразу после тромбоза, может дать ложноотрицательный результат.
6. При отрицательных АКА-, ВА-тестах, при отсутствии антител к фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте, фосфатидилэтаноламину, пациенты обследуются на наличие антител к кофакторам — β_2-GPI, протромбину, аннексину V, PC и др. (IgG, IgM).

В сомнительных случаях E. Nigel, Harris и соавт. предлагают следующий алгоритм исследований (схема 5.1).

5.4. Клинические проявления АФС

Антифосфолипидный синдром относится к системному заболеванию и может проявляться одним или одновременно несколькими клиническими признаками со стороны различных систем органов, вплоть до развития т.н. КАФС, характеризующейся острой мультиорганной недостаточностью, напоминающей таковую при ДВС-синдроме с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), поражением ЦНС (инсульт, ступор, дезориентация), инфарктами миокарда и гастроинтестинальных органов, надпочечниковой недостаточностью и пр. Таким образом, врачи любой специальности могут сталкиваться с проявлениями АФС. Учитывая, что АФС занимает 1-е место среди причин тромбозов, эпизоды тромбозов на фоне терапии оральными контрацептивами (ОК), в послеоперационном периоде, при иммобилизации и других предрасполагающих факторах, а также рецидивирующие тромбозы и тромбоэмболии или множественность мест поражения должны насторожить врача в отношении возможного наличия АФС. К не менее ярким проявлениям АФС относятся и неудачи, связанные с терапией непрямыми антикоагулянтами после тромбоза, обнаруживающие себя как ретромбозы.

Основные клинические признаки АФС со стороны различных систем, органов перечислены в табл. 5.5.

5.4.1. Неврологические проявления АФС

Большинство неврологических осложнений АФС (табл. 5.6) представлены ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками, обусловленными тромбозом или тромбоэмболией без проявлений васкулита. Выраженность нарушений ЦНС, включая кому, припадки grand mal, психозы, аффективные и когнитивные расстройства, а также фокальные симптомы, зависит от области и объема поражения мозга [Калашникова Л.А., 1997].

АФА-ассоциированные цереброваскулярные проявления отражают общее гиперкоагуляционное состояние, вызванное действием АФА. Патогенез большинства неврологических проявлений АФС — это тромботическая окклюзия церебральных сосудов без развития васкулита [Калашникова Л.А., 1997].

Церебральная ишемия. Большинство исследований по типу случай–контроль, проведенных среди пожилых людей, обнаружили прямую взаимосвязь циркуляции АФА с развитием ишемического инсульта. Было обнаружено повышение титра АФА в крови пациентов через 7 дней и даже через 6 ч после тромбоза, хотя этого времени недостаточно для нарастания титра антител.

Средний возраст АФА-ассоциированной церебральной ишемии на несколько десятков лет меньше возраста типичной церебральной ишемической атаки в популяции. Кроме того, такие больные зачастую имеют и другие факторы риска развития цереброваскулярных нарушений. У пациентов с АФС также чаще встречаются окклюзии коронарных артерий и периферических артерий. Эти клинические наблюдения вместе с последними данными об эндотелиально-клеточной активации АФА поддерживают гипотезу о том, что АФА совместно с другими факторами риска неблагоприятно действуют на эндотелий. Нет данных о том, влияет ли тяжесть тромбоэмболических осложнений на титр аКЛ.

Однако известно первое завершенное проспективное исследование, касающееся роли АФА в развитии повторных ишемических инсультов (APASS). Это контролируемое слепое исследование начали в 1993 г., оно оценивало риск рецидива инсультов и других тромбоэмболических осложнений в течение 2 лет у пациентов, перенесших ишемический инсульт и получавших в качестве терапии либо аспирин (325 мг/сут), либо варфарин (МНО = 1,4–2,8). Предпочтительное значение МНО = 2,2. Исключающими из исследования критериями были состояния, требующие лечение варфарином (фибрилляция

Таблица 5.5

Основные клинические проявления АФС

Проявления	Клинические признаки	
ЦНС	Хорея Мигрень Психоз Эпилепсия Транзиторные ишемические атаки/инсульты Гипоперфузия Нейросенсорная потеря слуха	Поперечная миелопатия Когнитивные расстройства Псевдоопухоль мозга Тромбозы церебральных вен/артерий Тромбозы сосудов сетчатки Синдром, подобный рассеянному склерозу
Гастроинтестинальные	Печеночный некроз Некалькулезный холецистит	Синдром Бадда—Киари (тромбоз печеночных вен) Интестинальная ишемия
Сосудистые	Атеросклероз Болезни клапанов сердца Острый инфаркт миокарда Неудачные результаты ангиопластики	Диастолические нарушения Внутрисердечный тромбоз Кардиомиопатия Болезнь Бюргера (облитерирующий тромбоангиит)
Кожные	Сетчатое ливедо (*livedo reticularis*) Кожные изъязвления Подногтевые геморрагии Поверхностные тромбофлебиты	Дистальная кожная ишемия (акроцианоз) Гангреноподобные повреждения кожи Некроз кожи
Костные	Аваскулярный остеонекроз	Некроз костного мозга
Почечные	Гломерулярный тромбоз Стеноз почечной артерии	Почечная недостаточность Тромбоз почечной вены/артерии
Легочные	Легочный эмболизм Легочная гипертензия	ОРДС
Эндокринные	Надпочечниковая недостаточность	Гипопитуитаризм
Гематологические	Тромбоцитопения Аутоиммунная гемолитическая анемия	Лейкопения
Акушерские	Привычное невынашивание Гестозы ВУЗРП HELLP-синдром	Неудачные попытки ЭКО и искусственного осеменения Послеродовый плевропульмональный синдром
КАФС	Мультиорганная недостаточность	

Примечание: ВУЗРП — внутриутробная задержка развития плода; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; КАФС — катастрофический антифосфолипидный синдром; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение; HELLP-синдром — гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения.

Таблица 5.6

Неврологические проявления АФС

Проявления	Клинические признаки
Цереброваскулярная ишемия	ТИА, инсульт, тромбоз венозных синусов
Деменция	Острая ишемическая энцефалопатия
С/без синдрома Снеддона, психоз, когнитивные нарушения, транзиторная амнезия, мигрень и мигренеподобные приступы, эпилепсия, двигательные нарушения, хорея, церебральная атаксия, спинномозговые синдромы, поперечная миелопатия, синдромы Гийена—Барре и передней позвоночной артерии, люпоидный склероз, ортостатическая гипотензия	

Примечание: ТИА — транзиторная ишемическая атака.

akusherstvo.ru

предсердий), противопоказания к назначению варфарина и высокая степень стеноза каротидного синуса. Так, терапию аспирином прошли 890 пациентов и 882 — варфарином. В группе больных, получавших варфарин, у 35,9% (64/882) пациентов с циркуляцией АКА и ВА ($ВА^+/АКА^+$) произошел рецидив инсульта по сравнению с 21,1% (128/882) наблюдаемых с $ВА^+/АКА^-$, 26,6% (169/882) человек с $ВА^-/АКА^+$ и 26,1% (521/882) — с $ВА^-/АКА^-$. В группе, получавшей аспирин, 26,8% (56/890) пациентов с $АКА^+/ВА^+$ имели рецидив инсульта по сравнению с 18,2% (110/890) больных с $ВА^+/АКА^-$, 23,3% (193/890) наблюдаемых с $ВА^-/АКА^+$ и 21,7% (531/890) — с $АКА^-/ВА^-$. Однако данные различия не были статистически значимыми. Также не обнаружено достоверных изменений в частоте геморрагических осложнений между группами.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об одинаковой эффективности терапии аспирином и варфарином (при МНО = 2,2) у пациентов с АФА, перенесших ишемический инсульт, при отсутствии фибрилляции предсердий или высокой степени стеноза каротидного синуса. Выбор значения МНО для данного исследования основывался на рекомендациях по профилактике рецидивов инсультов для пациентов без циркуляции АФА. В исследовании не использовались более высокие дозы варфарина с большим значением МНО, хотя, возможно, они были бы более эффективны для профилактики рецидивов АФА-асссоциированных инсультов. В то же время нельзя забывать и том, что такие дозы варфарина повышают риск геморрагических осложнений [Schulman S. et al., 1998].

Деменция и другие когнитивные нарушения. Когнитивные нарушения при АФС могут варьировать от легких расстройств до сосудистой деменции. Хотя специфическая роль АФА остается неясной, тем не менее очевидно, что большинство когнитивных нарушений при АФС — результат тромбоза.

Отмечена связь между циркуляцией АФА и возникновением повторных инсультов у пациентов с сетчатым ливедо (синдром Снеддона). Частота АФА у пациентов с синдромом Снеддона колеблется от 0 до 85%. Синдром часто сопровождается деменцией, в основном вследствие множественных инфарктов. Все больные синдромом Снеддона имеют неврологические дефекты. Zelger описывает три степени неврологических нарушений: 1) продромальные симптомы — головокружение или головные боли, возникающие за несколько лет до развития очаговой симптоматики; 2) повторные эпизоды развития очаговой симптоматики вследствие рецидивирующей церебральной ишемии, повторяющиеся в течение нескольких лет; 3) прогрессирующие когнитивные нарушения, приводящие к тяжелой деменции.

В литературе также описана АФА-ассоциированная деменция при отсутствии других проявлений синдрома Снеддона. У таких больных деменция, вероятно, обусловлена множественными церебральными инфарктами.

Нарушения настроения и психозы являются, по-видимому, наименее изученными проявлениями АФС. Это во многом связано с недостатком исследований в данной области. Кроме того, диагностику психиатрических нарушений, обусловленных АФС, затрудняет огромное количество других этиологических факторов данных заболеваний. Психозы и нарушения настроения могут встречаться изолированно, хотя в большинстве случаев они сочетаются с когнитивными расстройствами.

Потенциальные механизмы развития неврологических нарушений при циркуляции АФА. При обсуждении возможных механизмов развития тромботических и неврологических осложнений, ассоциированных с АФА, необходимо выделить несколько пунктов.

Во-первых, нет прямых и окончательных доказательств того, что АФА выступают как непосредственные медиаторы развития тромботических и неврологических осложнений. Они могут быть результатом и маркером более значительных первичных нарушений.

Во-вторых, хотя акушерские и тромботические нарушения часто ассоциируются с АФС, им свойственны различные и независимые механизмы развития. Высокая частота «тромботических» неврологических осложнений подразумевает уязвимость ЦНС или, что более специфично, селективную уязвимость сосудов головного мозга к действию АФА.

В-третьих, тромбозы у пациентов с АФС подразделяются на венозные и артериальные (обычно инсульт). Пациенты с ВТ склонны к рецидиву тромбозов глубоких вен (ТГВ), в то время как пациенты с инсультом имеют тенденцию к рецидиву инсульта. Это отражает гетерогенность тромбогенных механизмов.

Хотя тромбозы лежат в основе многих неврологических осложнений АФС, другие неврологические проявления, такие как мигрень, хорея, амавроз и поперечная миелопатия, трудно связать с гиперкоагуляционным статусом. Скорее всего, они связаны с прямым взаимодействием АФА с фосфолипидами тканей мозга и в меньшей мере являются следствием

тромботических процессов в сосудах мозга. Например, у АФА-позитивных пациентов с хореей редко наблюдается инфаркт мозга. Во время эпизодов хореи при сканировании методом F-фтордезоксиглюкозопозитронной эмиссии обнаруживается увеличение метаболизма в контралатеральных отделах головного мозга. Это аргументирует против того, что микроваскулярные окклюзии относятся к причине развития хореи. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что амавроз у пациентов с заболеваниями соединительной ткани может иметь вазоспастический характер. Следовательно, не исключены и другие механизмы развития неврологических проявлений АФС, кроме гиперкоагуляции и церебрального тромбоза.

5.4.2. Сердечно-сосудистые проявления АФС

Сердечно-сосудистые проявления АФС довольно разнообразны и включают в себя поражения клапанов, коронарных артерий, кардиомиопатию, интракардиальные тромбозы (табл. 5.7).

Таблица 5.7

Сердечно-сосудистые проявления АФС

Проявления	Клинические признаки
Поражение клапанов	Вегетации Псевдоинфекционный эндокардит Утолщение и нарушение функции клапанов
Поражение коронарных артерий	Острый инфаркт миокарда Нестабильная стенокардия Осложнения после аорто-коронарного шунтирования и ангиопластики Кардиомиопатия
Интракардиальный тромбоз Тромбоэмболия в сосуды головного мозга как следствие поражения ССС Другие кардиальные проявления	

Заболевания клапанов сердца. Применение доплеровской эхокардиографии позволило выявить высокую частоту патологии сердечных клапанов у пациентов, страдающих СКВ с циркуляцией АФА, по сравнению с больными СКВ без циркуляции АФА. Почти у 89% больных с СКВ и заболеваниями клапанов сердца были обнаружены АФА, по сравнению с 44% больных без поражений клапанов. В других исследованиях заболевания клапанов у больных СКВ и АФА без клинических проявлений АФС наблюдались в 48% случаев.

Эхокардиографические исследования обнаружили патологию сердечных клапанов почти у $^1/_3$ больных первичным АФС. Частота поражений клапанов при АФС, по данным литературы, колеблется в пределах 10–60% и в среднем составляет 32–38%. В другом исследовании у 82% больных с первичным АФС отмечено вовлечение клапанов сердца по данным чреспищеводной эхокардиографии. Основными изменениями были утолщение клапанов, вегетации и клапанная регургитация.

Патология клапанов представлена в основном поверхностными или внутриклапанными отложениями фибрина с его последующей организацией: сосудистой пролиферацией, инфильтрацией фибробластами, фиброзом или кальцификацией, при этом воспаление часто отсутствует.

Морфологически поражение клапанов проявляется вегетациями и утолщением клапанов. Они могут сочетаться и приводить к дисфункции клапанов. Чаще поражается митральный клапан. Учитывая высокую частоту поражений клапанов при АФС, мы рекомендуем доплеровское эхокардиографическое исследование сделать рутинным у пациентов с АФС.

Вегетации. Ассоциация между вегетациями клапанов при СКВ (эндокардитом Либмана—Сакса) и АФА была впервые описана в 1985 г. у молодой женщины с СКВ и ВА. Последующие работы подтвердили, что у пациентов с СКВ и циркуляцией АФА значительно чаще встречаются вегетации на клапанах, особенно митральном, по сравнению с больными СКВ без циркуляции АФА.

Вегетации были выявлены почти в 10% случаев всех форм АФС. Исследователи полагают, что поражение сердечных клапанов у пациентов с первичным АФС появляется или персистирует независимо от антикоагулянтной или антиагрегантной терапии.

Псевдоинфекционный эндокардит. При исследовании 91 пациента с инфекционным эндокардитом высокие титры АФА были обнаружены в 14% случаев. Оказалось, что они связаны с активацией эндотелиальных клеток, образованием тромбина и нарушением фибринолиза и являются фактором высокого риска эмболических осложнений у таких больных.

У больных с СКВ часто наблюдается следующая комбинация серологических и клинических проявлений: 1) лихорадка; 2) шумы в сердце и наличие вегетаций на клапанах по данных эхокардиографии; 3) точечные геморрагии; 4) серологические признаки

активности СКВ (высокий титр антител к ДНК, низкий уровень комплемента в сыворотке); 5) отрицательный результат посева крови. Все эти проявления объясняются активацией СКВ и осложнениями, связанными с АФС. Интересен тот факт, что подобные наблюдения отмечены и у пациентов с первичным АФС.

В ряде случаев возникает необходимость в дифференциальном диагнозе с вальвулитом в результате ревматической лихорадки и инфекционного эндокардита (табл. 5.8).

Утолщение и дисфункция сердечных клапанов. Утолщение клапанов — наиболее частое поражение, выявляемое при эхокардиографическом исследовании у пациентов с первичным и вторичным АФС. Чаще всего поражается митральный клапан, затем аортальный. Отмечена прямая корреляция между уровнем АКА более 40 GPL и утолщением митрального клапана более 3 мм у пациентов с первичным АФС.

Хотя большинство случаев поражений клапанов протекают бессимптомно, утолщение клапанов может приводить к гемодинамическим нарушениям и впоследствии к развитию сердечной недостаточности. Митральная регургитация (наиболее частая причина гемодинамических нарушений) наблюдается у 22% и 26% больных с первичным АФС и СКВ соответственно, аортальная регургитация — у 6% и 10%. Вовлечение в процесс других клапанов не характерно, однако описан случай поражения трехстворчатого клапана у больного первичным АФС.

Существуют различия между АФА-ассоциированной аномалией сердечных клапанов и ревматоидным поражением клапанов сердца. При АФС утолщение чаще носит диффузный характер. Если имеет место локальное утолщение, то оно наблюдается чаще на средней части створок. Для ревматического процесса характерны утолщения верхушки створки и хорды, сращение или кальцификация.

Заболевания коронарных артерий. *Инфаркт миокарда.* По данным исследований, случаи инфаркта миокарда в группе женщин в возрасте от 35 до 44 лет, страдающих СКВ, были в 50 раз чаще по сравнению с контрольной группой. Инфаркт миокарда при СКВ обычно связан с атеросклерозом, возникающим в результате длительного приема стероидов, гиперлипидемии, гипертензии и васкулита. К этим классическим механизмам следует добавить циркуляцию АФА как возможный фактор развития инфаркта миокарда.

В проспективном исследовании 4081 здоровых мужчин среднего возраста O. Vaarala (1998) обнаружил, что наличие высокого титра аКЛ является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда.

Выявлена корреляция между уровнем аКЛ и антител к окисленным липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) [Amergual O. et al., 1997]. Наличие антител к ЛПНП считается маркером атеросклероза. Хотя АКА были ассоциированы с антителами к окисленным ЛПНП, кумулятивный эффект этих двух типов антител повышал риск инфаркта миокарда. Эти антитела, возможно, обладают различной специфичностью и участвуют в различных патогенетических механизмах. Образование антител к окисленным ЛПНП отражает повышенное окисление ЛПНП при атеросклерозе. У пациентов с СКВ АФА коррелируют с маркерами перекисного окисления липидов, указывая на то, что оксидативный стресс является триггером для образования этих антител. Возможно, что часть эффектов АФА может быть опосредована через перекрестные реакции, направленные против окисленных ЛПНП.

Частота выявления аКЛ у больных с инфарктом миокарда составляет 5–15%.

При обследовании больных с рецидивом инфаркта миокарда обнаружено, что повышенный уровень АКА IgG и низкий уровень АКА IgM относятся к не-

Таблица 5.8

Дифференциальный диагноз между АФА-обусловленным поражением клапанов, ревматической лихорадкой и инфекционным эндокардитом

Проявления	АФА	Ревматическая лихорадка	Инфекционный эндокардит
Лихорадка	+/–	+/–	+
Лейкоцитоз	–	–	+
С-реактивный белок	–	–	+
Культура крови/ серология	–	–	+
АФА	+	–	–
Эхокардиография	Обычно диффузное утолщение клапана		

Примечание: «+» — тест отрицателен; «–» — тест положителен; АФА — антифосфолипидные антитела.

зависимому фактору риска рецидива заболеваний коронарных артерий. Более того, пациенты, у которых имеется повышенный уровень АКА IgG и низкий уровень АКА IgM, подвержены наиболее высокому риску развития рецидива инфаркта миокарда.

Таким образом, обязательный скрининг на АФА у пациентов с инфарктом миокарда должен быть выполнен в следующих случаях:

1) если пациент моложе 45 лет;
2) если в анамнезе имеются случаи венозного или артериального тромбоза или привычного невынашивания беременности;
3) у пациентов с отягощенным семейным анамнезом в отношении аутоиммунных заболеваний, особенно СКВ;
4) при наличии окклюзии вен трансплантата, наступившей ранее чем через год после операции или окклюзии, несмотря на терапию варфарином или аспирином;
5) при реокклюзии артерий после успешно проведенной ангиопластики или реокклюзии несмотря на терапию варфарином или аспирином.

Интракардиальный тромбоз. Поверхность эндокарда может быть местом образования тромба у пациентов с АФС. Не исключено, что тромбы локализуются во всех четырех полостях сердца.

Интракардиальный тромб может имитировать миксому. Для дифференциальной диагностики следует иметь в виду, что миксома — это одиночное поражение, часто кальцифицирована и в большинстве случаев располагается около овального отверстия.

Золотым стандартом диагностики интракардиальных тромбов считается чреспищеводная эхокардиография.

Таким образом, клиническая картина АФС со стороны сердца довольно разнообразна и встречается примерно у 40% больных АФС, летальность при этом составляет 4–6%. Большинство клинических проявлений обусловлены тромбозом сердечных клапанов или коронарных артерий и могут имитировать другие нарушения, такие как инфекционный эндокардит или ревматическую лихорадку. Коагулопатия, обусловленная АФС, требует тщательно подобранной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, в связи с чем обследование на наличие АФА у пациентов с ССЗ имеет чрезвычайно большое значение.

5.4.3. Легочные проявления АФС

К основным **легочным проявлениям АФС** относятся следующие.

- Эмболия легочных сосудов и инфаркт легкого.
- Легочная гипертензия.
- Тромбоз легочных артерий.
- Микротромбоз легочных сосудов.
- Респираторный дистресс-синдром взрослых.
- Внутриальвеолярное кровотечение.
- Другие легочные проявления:
  - послеродовый плевропульмонарный синдром;
  - фиброзирующий альвеолит.

Эмболия легочных сосудов и инфаркт легкого. Это наиболее частые легочные проявления АФС (встречаются у 17–33%) и могут быть первыми симптомами заболевания. Высокая частота подобной клинической картины объясняется частыми рецидивирующими ТГВ у пациентов с АФС, что приблизительно в $^1/_3$ случаев осложняется эмболией в легочные сосуды и инфарктом легкого. Другими источниками тромбоэмболии могут быть также нижняя полая вена и почечная артерия, вегетации трикуспидального клапана, а также правосторонние внутрисердечные тромбы. Последнее обстоятельство требует систематического проведения эхокардиографии у больных с АФС и легочным эмболизмом. Наличие высоких титров АКА или ВА у пациентов с идиопатическим венозным тромбоэмболизмом значительно повышает риск рецидивирующих тромбозов и тромбоэмболий. Легочный эмболизм считается ведущей причиной легочной гипертензии у пациентов с АФС.

Легочная гипертензия. Частота легочной гипертензии при первичном АФС и АФС на фоне СКВ составляет 3,5 и 1,8% соответственно. Легочную гипертензию определяют как повышение давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст. После многолетних дебатов в научном мире относительно классификации легочной гипертензии на сегодняшний день пришли к заключению, что она классифицируется в соответствии с тремя аспектами. К последним относятся анатомическая локализация сосудистого расстройства, наличие или отсутствие ассоциированного с легочной гипертензией заболевания, а также степень выраженности легочной гипертензии, коррелирующая с сокращением сердечного выброса (табл. 5.9). Долгое время не существовало и единого мнения о первичной легочной гипертензии (ПЛГ). Обычно ПЛГ можно подозревать при отсутствии видимых причин, вызывающих легочную гипертензию, в частности хронических причин гипоксии, левожелудочковой недостаточности и рецидивирующего легочного эмболизма; при этом часто плексогенная артериопатия обнаруживается при гистологическом исследовании легких.

Таблица 5.9

Классификация легочной гипертензии

Виды	Заболевания/причины
Артериальная легочная гипертензия (изменения в прекапиллярных артериях):	
♦ «первичная» артериальная	
♦ вторичная артериальная	Склеродермия, смешанные заболевания соединительной ткани и др. заболевания соединительной ткани, врожденные пороки сердца, портальная гипертензия, ВИЧ, аноректические препараты, кокаин и пр.
Посткапиллярная легочная гипертензия (изменения в легочных венах):	
♦ левосторонняя сердечная недостаточность	
♦ редко	Легочные вено-окклюзивные заболевания, хронический склерозирующий медиастинит, врожденные аномалии легочных вен
Вовлечение проксимальных легочных артерий:	
♦ часто	Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
♦ реже	Метастатическая неоплазия, паразиты, эмболия инородными частицами
Наружная сосудистая компрессия	
Вторичная легочная гипертензия по отношению ко всем хроническим причинам гипоксии	

Последние исследования показали важную роль таких повреждающих факторов, как дисбаланс вазоактивных агентов (дефицит NO простациклинсинтетазы с одновременным усилением экспрессии эндотелина-1, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)), аномалии K^+-каналов и пр. Таким образом, ПЛГ часто определяют как «необъяснимую». В последние годы появились сообщения о роли АФА в генезе «необъяснимой» легочной гипертензии.

Известно, что легочная гипертензия может развиваться на фоне заболеваний соединительной ткани. Весьма интересен тот факт, что и АФА появляются часто на фоне смешанных заболеваний соединительной ткани.

У 500 пациентов с СКВ была обнаружена статистически достоверная связь между легочной гипертензией и высокими титрами АКА — IgA, но не IgG и IgM. Выявлена значительная корреляция между циркуляцией АФА и легочной гипертензией у 12 больных с синдромом Шегрена. В случаях же легочной гипертензии, связанных с тромбоэмболией легочной артерии, наблюдается тесная связь между IgG-антителами к β_2-GPI, кардиолипинам и протромбину. Из 216 больных с хроническим легочным тромбоэмболизмом и легочной гипертензией у 10,6% циркулировал ВА, в то время как АКА не выявлялись.

Таким образом, в настоящее время еще нет единого мнения о патофизиологии первичной легочной гипертензии, хотя роль АФА в генезе хронического легочного эмболизма не вызывает сомнений. Следует отметить, что возможно в тех случаях хронического легочного эмболизма и легочной гипертензии, когда частота циркуляции АФА была не достоверно высока, не проводились исследования на наличие генетических причин тромбофилии (FV Leiden, мутация протромбина G20210A и пр.). Весьма вероятно, что в случаях идиопатического ВТЭ и легочной гипертензии вне циркуляции АФА присутствовала генетическая форма тромбофилии.

Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ) — это клинический синдром повреждения легких, характеризующийся острым началом, артериальной гипоксемией, рефрактерной к кислородотерапии. При рентгенологическом исследовании определяются билатеральные неоднородные и асимметричные инфильтраты, плевральный выпот. РДСВ редко встречается при СКВ, хотя иногда имеет место у таких пациентов при наличии легочной гипертензии. Дифференциальную диагностику РДСВ у пациентов с СКВ следует проводить с легочным кровотечением, волчаночной пневмонией, уремией, застойной сердечной недостаточностью и реакцией на лекарственные средства. Сам по себе РДСВ может быть результатом травмы и панкреатита при присоединении инфекции. Теперь этот список можно дополнить и АФС. На сегодняшний день описано 27 пациентов с АФС и РДС, у 21 из которых развился КАФС. Смертельные исходы наблюдались в 52% случаев, несмотря на антикоагулянтную и иммуносупрессивную терапию высокими дозами стероидов.

Механизмы развития РДСВ при АФС не совсем ясны. В отсутствие воспалительных изменений, острое повышение гидростатического давления при окклюзии эмболом может приводить к экссудации жидкости из кровеносных сосудов в паренхиму легкого.

Ведение таких больных основано на применении антикоагулянтов, высоких доз стероидов, циклофосфамида в пульсовом режиме и плазмафереза.

Таким образом, АФС может манифестировать разнообразными легочными осложнениями. Кроме эмболии, инфаркта и легочной гипертензии сюда входят тромбоз микрососудов легких и альвеолярное кровотечение. Клиницисты не должны забывать об АФС, когда сталкиваются с необъяснимым диспноэ, лихорадкой, инфильтратами в легких при рентгенологическом исследовании.

5.4.4. Кожные проявления АФС

У пациентов с АФС описаны различные кожные проявления (табл. 5.10). Клиническая значимость их широко варьирует. Терапия зависит от тяжести симптомов и наличия других проявлений АФС.

Сетчатое ливедо. Сетчатое ливедо (*livedo reticularis*) — наиболее частый кожный симптом АФС (встречается приблизительно у 25% пациентов с АФС) и представляет собой необычное проявление стаза в кожных сосудах, характеризующееся отдельными участками цианоза. Сетчатый характер ливедо соответствует области анастомозов между двумя конусами артериолярных ветвей, за счет которых в норме происходит кровоснабжение кожи. Участки ливедо могут быть обусловлены заболеваниями артериол, ведущими к обструкции кровотока, повышением вязкости крови или обструкцией венул. Эти кожные проявления часто сочетаются с рецидивирующими артериальными и ВТ, патологией клапанов и цереброваскулярными тромбозами с сопутствующей эссенциальной гипертензией (синдром Sneddon).

Изъязвления кожи. Некротические изъязвления кожи, ассоциированные с ВА, были описаны еще в 1963 г. Язвенные поражения кожи наблюдаются примерно у 5,5% пациентов с АФС. Они не упоминаются во многих исследованиях, однако считаются довольно частыми кожными проявлениями АФС. Изъязвления кожи были описаны у 21 (30%) пациента с поражением кожи и положительным ВА и у 10 (19%) больных с СКВ-обусловленным АФС. Строгая взаимосвязь отмечена между язвенными поражениями ног и наличием аКЛ при СКВ.

Наблюдаются различные типы изъязвлений. Наиболее часто встречается ливедоидный васкулит. Он представлен мелкими (0,5–3 см в диаметре) болезненными язвами в виде овала, звездочки или неправильной формы, окруженны пурпурно-коричневыми ореолом. Локализуются язвы в области лодыжек, ступней и иногда на икрах. Часто они предшествуют некротизирующейся пурпуре. После заживления остается атрофический рубец с темным пигментным ободком.

В некоторых случаях наблюдаются большие язвы, похожие на гангренозную пиодермию. В отличие от гангренозной пиодермии, эти язвы не имеют границ и обнаруживаются только на ногах.

Поверхностный тромбофлебит. В исследовании поверхностный тромбофлебит встречается у 117 из 1 тыс. больных с АФС. Диагностика поверхностных

Таблица 5.10

Основные кожные проявления АФС

Поражения кожи	Клинические признаки
Сетчатое ливедо	Патологическое состояние кожи, характеризующейся ее неравномерной симптомной окраской за счет сетчатого или древовидного рисунка, обусловленное отеком вен вследствие необходимости тромбированных капилляров
Изъязвления кожи	Язвы с ливедоподобным васкулитом, обширные изъязвления наподобие гангренозной пиодермии, постфлебитические кожные язвы
Поражения по типу псевдоваскулита	Пурпура, эритема на ладонях и стопах, узелки
Другие состояния	Поверхностный некроз кожи, гангрена пальцев, поверхностные флебиты, множественные подногтевые кровоизлияния, злокачественные атрофические папулоподобные поражения, анетодерма*

* Округлые вдавления в результате потери эластического компонента дермы.

akusherstvo.ru

тромбофлебитов обычно не представляет трудностей, однако в некоторых случаях требуется доплеровское исследование или биопсия кожи. Необходимо иметь в виду, что повторные эпизоды поверхностного тромбофлебита, особенно в области туловища, могут свидетельствовать о наличии злокачественного заболевания, сопровождающегося повышенной продукцией АФА.

Гангрена пальцев. По данным исследователей, гангрена пальцев наблюдалась у 3,3% больных с АФС и у 19% пациентов с кожными проявлениями АФС и положительным ВА. Гангрене могут предшествовать дистальная эритема или цианотичные пятна. К дополнительным факторам риска гангрены относятся курение, прием оральных контрацептивов и артериальная гипертензия. При ангиографии визуализируются окклюзия, иногда стеноз сосудов крупного или среднего калибра.

Гистологические изменения. Основные гистологические изменения при кожных проявлениях АФС — это невоспалительного характера тромбоз мелких артерий и/или вен кожи и подкожной клетчатки. Также может встречаться облитерирующий эндартериит, характеризующийся сужением просвета сосудов пролиферирующими эндотелиальными клетками и фиброгиалинизацией сосудистой стенки. Облитерирующий эндартериит может быть индуцирован тромботическим процессом. Часто встречаются лимфоцитарный или лимфоплазмоцитарный инфильтраты без васкулита или инфильтрации сосудистой стенки. Однако в редких случаях возможны проявления васкулита: некроз сосудистой стенки и лейкоцитарная инфильтрация. Наличие васкулита при АФС — это, скорее, сопутствующая патология, особенно у пациентов с СКВ, и не связано с АФС.

Гистологические изменения при разных кожных симптомах АФС слегка отличаются. Механизм сетчатого ливедо остается до конца не выясненным. При гистологическом исследовании биоптатов кожи тромбоз обычно не определяется, за исключением случаев КАФС. Иногда отмечаются сосудистая пролиферация или облитерирующий эндартериит артериол. Эти данные не исключают наличие предшествующего тромбоза. Взаимодействие АФА с эндотелиальными или другими клетками сосудов, вызывающее повреждение функции и вазоконстрикцию, — другой возможный механизм развития сетчатого ливедо. Когда сетчатое ливедо ассоциируется с другими кожными проявлениями АФС, рекомендуется выполнять биопсию всех пораженных участков для обнаружения признаков тромбоза.

При биопсии концевых участков ливедоидных васкулитоподобных повреждений кожи обычно обнаруживается либо тромбоз, либо пролиферация капилляров, выход эритроцитов за пределы сосудистого русла и редкие воспалительные инфильтраты. При гангренозной пиодермии могут наблюдаться неспецифическая гранулематозная ткань и эпидермальная гиперплазия, при псевдоваскулите — тромбоз без истинного васкулита, даже если присутствует лимфоцитарная инфильтрация.

Взаимосвязь между поражениями кожи и другими проявлениями АФС. Среди кожных симптомов АФС сетчатое ливедо часто ассоциируется с цереброваскулярной клинической картиной. В 1965 г. эту комбинацию впервые наблюдали у внешне здоровых людей (в дальнейшем она стала известна как синдром Снеддона).

Связь АФС с синдромом Снеддона также отметил Hughes, а позже ее подтвердили другие исследователи. Циркуляция АФА при синдроме Снеддона наблюдается, по разным данным, до 85% случаев. Для большинства пациентов характерно раннее развитие ливедо задолго (в среднем за 14 лет) до неврологических проявлений.

Также при КАФС у половины пациентов обнаруживаются поражения кожи. Из них сетчатое ливедо составляет 57%, ишемические язвы — 28%, гангрена пальцев — 21%. Могут встречаться пурпура, обширные некрозы кожи, акроцианоз, эритема ладоней, ишемия пальцев.

5.4.5. Поражение почек в рамках АФС

В настоящее время активно изучаются механизмы поражения почек в рамках АФС. Почки считаются одними из основных органов-мишеней для АФА, что, по-видимому, связано с тем, что почки, как и мозг, чрезвычайно богаты фосфолипидами. В последние годы благодаря успехам в понимании патогенетических механизмов АФС стало ясно, что поражение сосудов как большого калибра (артериальных и венозных), так и интрапаренхиматозных артерий и микрососудов играет важнейшую роль в клинической картине почечных расстройств (табл. 5.11).

Тромбоз почечных сосудов. Повреждение ствола почечной артерии было описано у людей молодого и среднего возраста при первичном АФС и АФС на фоне СКВ. В клинической практике тяжелая системная гипертензия, боли в области почек, гематурия и почечная недостаточность считаются чаще всего проявлением вовлечения сосуда большого калибра у пациентов с АФС. При ангиографии обнаруживается

Таблица 5.11

Поражение почечных сосудов при АФС

Сосудистые поражения	Клинические признаки
Поражение почечной артерии (ствол или бифуркация). Тромбоз/окклюзия/стеноз	Реноваскулярная гипертензия (тяжелая). Инфаркты почек (боли, гематурия)
Тромбоз гломерулярных капилляров, способствующий гломерулосклерозу	Формирование почечной недостаточности
Почечная тромботическая микроангиопатия (гломерулярные капилляры, восходящие артериолы и интерлобулярные артерии) с/без фокальным или диффузным некрозом (кортикальный некроз)	Системная гипертензия (обычно тяжелая). Почечная недостаточность (от средней выраженности до тяжелой). Протеинурия (от средней до нефротического синдрома). Кортикальная атрофия
Тромбоз почечной вены (односторонний или двусторонний)	Почечная недостаточность

поражение почечных артерий (стеноз и /или тромбоз), иногда билатеральное. Роль почечных артерий в этиологии гипертензии была доказана на примере пациентов, у которых нефрэктомия или ангиопластика дали положительные результаты. Вследствие полной окклюзии почечной артерии у пациентов с АФС наблюдались реноваскулярная гипертензия и вторичный гиперальдостеронизм. После нефрэктомии наступила нормализация АД и исчезновение признаков гиперальдостеронизма. Тромбоз почечных сосудов — частое осложнение нефротического синдрома независимо от его этиологии.

Васкулопатия. У пациентов с АФС описано развитие тяжелой или злокачественной гипертензии в отсутствие пролиферативного гломерулонефрита. Гистологически наблюдались ишемия гломерул, внутрипочечные артериальные или артериолярные тромботические поражения или фиброз интимы.

Схожие поражения были отмечены в 1988 г. Kincaid и Smith при нефропатии у беременных. Эти авторы представили заключения гистологического исследования почек 12 пациенток с циркуляцией АФА (из них у четырех была СКВ) и развитием тромботической микроангиопатии во время беременности. Гистологическое исследование показало наличие фибриновых тромбов в гломерулярных капиллярах, артериолах и междолевых артериях. Электронное микроскопическое исследование подтвердило наличие тромботической микроангиопатии.

Тромбоз сосудов почек, обусловленный АФА, может приводить к различным клиническим проявлениям: системной гипертензии различной степени тяжести, протеинурии, гематурии, тромботической микроангиопатии, в т.ч. ассоциированной с беременностью, прогрессирующей почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа.

5.4.6. Офтальмологические проявления АФС

Частота различной офтальмологической картины АФС составляет 33–73%. Такой разброс данных объясняется тем, что многие исследователи относят некоторые симптомы к неврологическим проявлениям. Преобладают временные нарушения зрения, в основном связанные с церебральной, нежели с глазной ишемией.

Основные **офтальмологические проявления у пациентов с АФС**

- Транзиторный амавроз (*amaurosis fugax*).
- Пелена перед глазами.
- Стойкая потеря зрения.
- Диплопия.
- Постоянная вертикальная волнистая линия в поле зрения.
- Боль в глазнице.
- Фотофобия.
- Скотомы/фотопсии.
- Гемианопсия.
- Покраснение/боль в области глаз.
- Головная боль.

5.4.7. Проявления АФС со стороны печени

Синдром Бадда–Киари. Классический синдром Бадда–Киари — это состояние, характеризующееся структурными и функциональными нарушениями печени, обусловленными обструкцией выводящих венозных путей. Механизмы развития синдрома очень разнообразны и включают вено-окклюзионные заболевания печени и сердечную патологию.

Клинические проявления могут быть следующими

1. Фульминантный синдром Бадда–Киари встречается у 7% пациентов с интенсивными болями в области живота, асцитом, гепатомегалией,

энцефалопатией и биохимическими проявлениями тяжелой печеночно-клеточной дисфункции. Часто наблюдаются смертельные исходы.

2. При остром синдроме Бадда–Киари (28%) отмечаются боли, умеренное увеличение печени и асцит, симптомы энцефалопатии отсутствуют. В большинстве случаев исход благоприятный.
3. Хронический синдром Бадда–Киари (65%) характеризуется симптомами портальной гипертензии. При обследовании определяются увеличенная в размерах печень, дилатация вен передней брюшной стенки при относительно сохранной функции печени.

У 20% пациентов в анамнезе имеется острый синдром Бадда–Киари.

Первые сообщения о взаимосвязи синдрома Бадда–Киари с циркуляцией АФА были опубликованы Pomeroy в 1984 г. Автор представил клинический случай развития ТГВ и эмболии легких у 37-летнего мужчины, имевшего в анамнезе 7 лет назад синдром Бадда–Киари. При лабораторном исследовании обнаружены положительный ВА, ложнопозитивный тест на сифилис, низкие титры антиядерных антител (1:40), тромбоцитопения и положительная реакция Кумбса. В данном случае диагноз пациента был пересмотрен в пользу первичного АФС.

Отмечено, что синдром встречается при СКВ, преэклампсии на фоне АФС; язвенном колите, сопровождающемся циркуляцией АФА; при гепатите С. Синдром Бадда–Киари относится к редкому проявлению АФС, в то же время АФС — это достаточно распространенная причина развития синдрома Бадда–Киари.

Инфаркт печени. Наиболее редко наблюдается при АФС, поскольку печень имеет двойное кровоснабжение. Для дифференциальной диагностики с абсцессом печени, помимо биопсии, используется компьютерная томография

Mor и соавт. впервые описали случай инфаркта печени во время беременности у пациентки с положительным ВА, высокими титрами аКЛ класса IgG и ложноположительной реакцией на сифилис. Young и соавт. опубликовали случай развития инфаркта печени после родов у пациентки с СКВ и циркуляцией аКЛ. Kinoshita и соавт. описали повторный случай развития инфаркта печени во время третьей беременности (во время первой беременности у пациентки также отмечался инфаркт печени). Описан случай развития массивного инфаркта печени в последнем триместре беременности. У пациентки в анамнезе привычное невынашивание и ВТ на фоне приема оральных контрацептивов. Лабораторные исследования показали наличие тромбоцитопении, положительный ВА и повышение титра аКЛ. По данным ретроспективного исследования Kaushiket и соавт., при анализе компьютерных томограмм брюшной полости 215 пациентов с АФС у 42 из них были обнаружены абдоминальные тромбозы или ишемические проявления и лишь у 1 пациента развился инфаркт печени, что подтверждает редкость данной патологии при АФС. В то же время следует помнить о возможности развития инфаркта печени у беременных с АФС.

Инфаркт кишечника представляет собой редко встречающееся проявление АФС. К инфаркту кишечника может привести тромбоз мезентериальных сосудов. Пациенты жалуются на острую боль, чувство распирания в животе («острый живот»). Впоследствии может развиться перитонит. Диагноз ставится на основании данных ангиографии, но чаще во время лапароскопии. Окклюзия мезентериальных вен может сочетаться с окклюзией артерий.

Инфаркт селезенки, ассоциированный с наличием АФА, описан у нескольких пациентов с СКВ и без нее. Инфаркт селезенки редко встречается изолированно, обычно имеется также окклюзия других сосудов брюшной полости, например мезентериальных или почечных. Также наблюдался у больных катастрофической формой АФС.

Панкреатит встречается у 4–8% больных с СКВ. Описаны случаи панкреатита у пациентов с циркуляцией АФА и развитием ДВС-синдрома. Случаи микротромбирования поджелудочной железы при ДВС-синдроме — явление нередкое.

5.4.8. Акушерские проявления АФС

Наиболее характерным проявлением АФС служит акушерская патология: привычное невынашивание, неудачи ЭКО, гестозы, включая пре- и эклампсию, плацентарная недостаточность, внутриутробная задержка роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) (схема 5.2).

В последние годы в мировой литературе и медицинской практике для обозначения репродуктивных потерь активно используется термин «синдром потери плода» как более широкое понятие, которое включает:

- один или более самопроизвольных выкидышей на сроке 10 нед. и более (в т.ч. неразвивающуюся беременность);

akusherstvo.ru

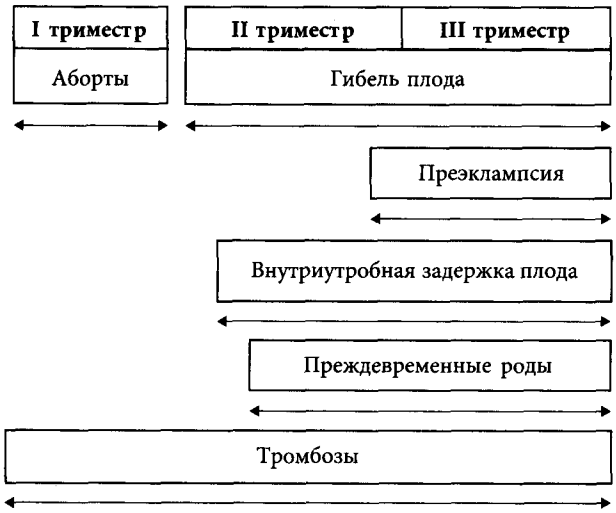


Схема 5.2. Акушерские проявления АФС

- мертворождение;
- неонатальная смерть как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности;
- три или более самопроизвольных выкидыша на преэмбриональной или ранней эмбриональной стадии, когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины невынашивания.

В настоящее время потеря плода рассматривается как специфический маркер АФС. Прерывание беременности может иметь место в любые сроки беременности. Выкидыш зачастую остается единственным симптомом у пациентов с первичным АФС [Cowchock S., 1997].

Спорным вопросом считается тип потери беременности, более характерный для АФС. B. Oshiro и соавт. (1996) провели ретроспективное исследование группы из 366 женщин с 2 и более потерями плода в анамнезе, сравнивая тип потери плода у женщин с АФА и без них. У 79 женщин были выявлены АФА и у 290 — нет. Количество выкидышей отмечалось приблизительно одинаковым в обеих группах (до 80%). Однако у пациенток с циркуляцией АФА в 50% случаев предыдущие беременности завершились гибелью плода, в то время как у женщин без АФА — только в 25%.

Данные большинства исследований свидетельствуют, что для АФС характерен любой тип СПП, включая предимплантационные потери.

Частота СПП при АФС достигает 50–75% [Khamashta M.A., 2006; Громыко Г.Л., 1999].

Данные большинства исследований свидетельствуют, что для АФС характерен любой тип СПП, включая предимплантационные потери [Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003]. Кроме того, имеется связь АФС с бесплодием и неудачами ЭКО [Geva E. et al., 1994].

Частота преэклампсии составляет в общей популяции 2–10%, у беременных с АФС — выше 10% (17–50%, по данным разных исследований). Беременность значительно увеличивает риск тромбозов у пациенток с АФС. Почти 6% женщин с АФС перенесли тромбоз во время беременности. Риск тромбозов ниже у пациенток с низким уровнем АКА или отрицательным ВА. Кроме того, риск тромбозов снижается при использовании антикоагулянтов во время беременности, в связи с чем большинство исследователей рекомендуют профилактическое назначение антикоагулянтов (предпочтительно низкомолекулярного гепарина) у беременных с АФС.

Фетоплацентарная недостаточность, характеризующаяся задержкой внутриутробного развития плода (ВУЗРП) и дистрессом плода, также относится к частому акушерскому проявлению АФС. Фетоплацентарная недостаточность у пациенток с АФА, по данных различных исследователей, встречается в 12,8–30% случаев. Существуют разногласия по поводу необходимости проведения исследований на наличие АФА при ВУЗРП. В работе S. Yasuda и соавт. (2000) 12% женщин с циркуляцией АФА имели ВУЗРП по сравнению с 2% пациенток без АФА.

У беременных с АФС часто имеют место преждевременные роды. В исследовании Carmona и Balasch преждевременные роды отмечались у 21,45% беременных с АФС. В большинстве случаев преждевременные роды были индуцированными в связи с развитием преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности или ВУЗРП.

5.5. Патогенез АФС

5.5.1. Патогенез осложнений со стороны репродуктивной системы при АФС

Патогенез практически всех клинических проявлений АФС, включая акушерские осложнения, универсален и осуществляется через нарушение микроциркуляции, гемостаза и патологию сосудистой стенки. Однако именно при беременности возникает уникальная, комплексно функционирующая система трех эндотелиальных поверхностей — фетоплацентарного эндотелия, эндотелия сосудов матки и эндотелия

трофобласта. И проявляться эти нарушения могут на всех сроках беременности, начиная с момента зачатия.

Патогенез большинства осложнений беременности связан с нарушением процессов имплантации, инвазии трофобласта в децидуальную оболочку, плацентации. Процесс имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатым процессом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий, который нарушается при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания.

По нашим данным, в патогенезе СПП нередко лежит сочетание форм тромбофилии (генетической, приобретенной, гипергомоцистеинемии) с другими факторами, в т.ч. с эндокринным. Например, при наличии АФС происходит влияние на бета-хорионический гонадотропин человека (β-ХГЧ) и вторичное снижение концентрации прогестерона.

АФА напрямую или опосредованно воздействуют на процесс имплантации и ранние эмбриональные стадии. К 21-му дню после овуляции ворсины трофобласта уже достаточно васкуализированы и можно констатировать факт установления маточно-плацентарного кровотока. Именно с этого момента начинается активный контакт с плазмой матери и, следовательно, с циркулирующими АФА.

Важно отметить, что физиологическое течение беременности сопровождается значительными изменениями в системе гемостаза и, в частности, в области маточно-плацентарного кровотока. В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходят повышение содержания ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), тканевого фактора (TF) и снижение тканевого и урокиназного активаторов плазминогена (t-PA и u-PA), уменьшение металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора эндотелина-1. Эти механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса предотвращают образование геморрагий при инвазии трофобласта.

Со своей стороны эмбрион синтезирует t-PA и u-PA и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Влияя на синтез PAI-1 и TF (повышая их экспрессию), АФА усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что может вести к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта (рис. 5.1). В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину.

Весьма весомым фактором представляется снижение уровня интерлейкина-3 (IL-3) у беременных с АФС. IL-3 — активный фактор роста трофобласта, способствует имплантации и развитию плаценты, а также оказывает регуляторное действие на фибринолитические процессы в эндометрии (за счет активации урокиназы, превращающей плазминоген в плазмин). Аспирин считается сильным индуктором продукции цитокинов и в особенности IL-3, что частично объясняет его эффективность в малых дозах для лечения АФС.

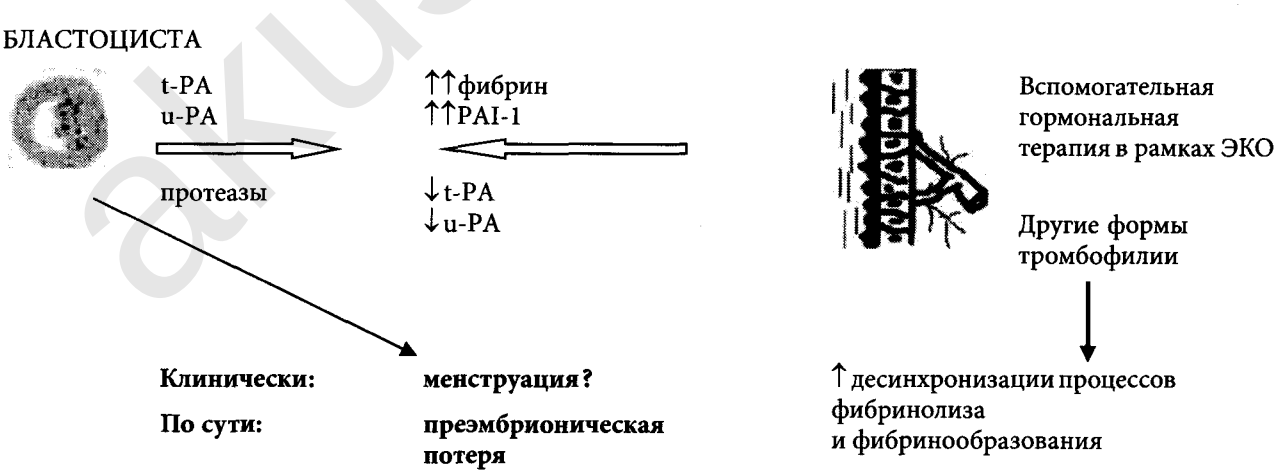


Рис. 5.1. Возможный механизм ранних преэмбриональных потерь:
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение; PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1; t-PA, u-PA — тканевой и урокиназный активаторы плазминогена

akusherstvo.ru

Возникает вопрос, почему тромбообразование не происходит на протяжении всей физиологической беременности. Ответ на него дает гипотеза «аннексинового щита». АФА нарушают эти связи и удаляют аннексин V с гораздо большей поверхности, чем способны покрыть сами, оставляя места для связывания с протромбином.

Помимо тромботических механизмов патогенез акушерских осложнений при АФС обусловлен и нетромботическими эффектами АФА:

- изменяются адгезивные характеристики преимплантационного эмбриона;
- нарушается слияние синцития;
- снижается глубина инвазии трофобласта;
- подавляется продукция хорионического гонадотропина, стимулирующего выработку в плаценте ответственного за поддержание беременности плацентарного прогестерона (рис. 5.2).

Эти механизмы также позволяют объяснить неудачные попытки искусственного оплодотворения и пересадки эмбриона у женщин с АФА.

В последние годы стали рассматриваться и изучаться нетромботические эффекты тромбофилии в патогенезе репродуктивных осложнений, при этом открываются все новые знания роли тромбофилии в формировании различных патологий, в т.ч. и эндокринопатий. Так, к одному из самых ярких примеров эндокринных нарушений на фоне АФС относится прогестероновая недостаточность. Согласно нашей концепции, тромбофилия также лежит в основе такой патологии, как синдром Шихана — недостаточности передней доли гипофиза, первым симптомом которой наиболее часто отмечается отсутствие лактации в послеродовом периоде с последующим присоединением симптомов гипотиреоза, надпочечниковой недостаточности и вторичной аменореи. Наиболее частая причина развития синдрома Шихана — массивное послеродовое кровотечение, следствием которого считаются тромбирование и ишемия гипофиза. Иначе говоря, в основе формирования этого синдрома лежит катастрофическое нарушение в системе гемостаза с развитием ДВС-синдрома. Учитывая значение тромбофилии в патогенезе подавляющего большинства осложнений беременности, острого и хронического ДВС-синдрома, становится очевидным и ее значение для формирования данной эндокринопатии (рис. 5.3).

Хотелось бы еще раз отметить, что беременность считается состоянием, которое можно назвать

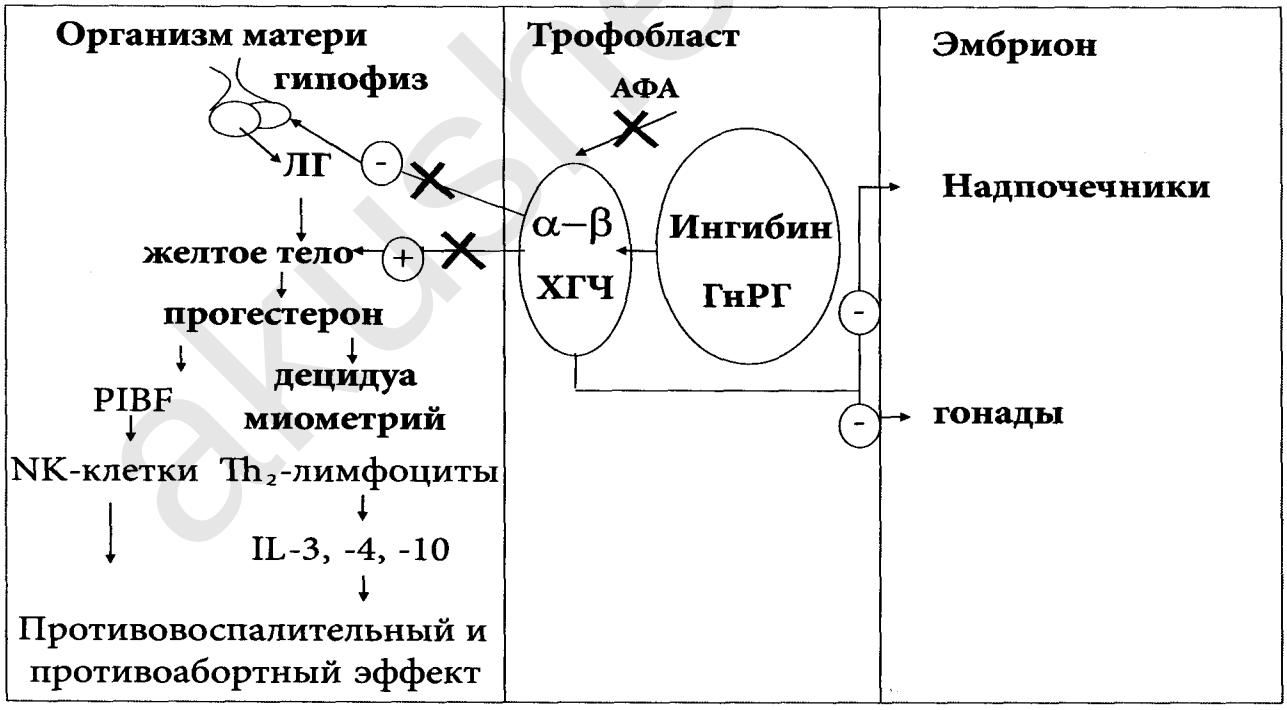


Рис. 5.2. Нарушение процессов имплантации при АФС:
АФА — антифосфолипидные антитела; ГнРГ — гонадотропный рилизинг-гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; PIBF — прогестерон-индуцирующий блокирующий фактор; IL-3, -4, -10 — интерлейкин-3, -4, -10; NK-клетки — клетки-естественные киллеры; Th — Т-хелперы

Рис. 5.3. Роль тромбофилии в патогенезе эндокринопатий:
ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

своеобразным «экзаменом» на наличие скрытой приобретенной (АФС) или генетической тромбофилии, поскольку она сама сопровождается физиологической гиперкоагуляцией и способствует реализации скрытой тромбофилии не только в форме тромбозов и тромбофилий, но и типично акушерских осложнений. Наличие же дополнительных факторов риска может потенцировать эффекты тромбофилии у беременных; к таковым относятся ССЗ, сахарный диабет и др.

5.5.2. Патогенез тромбоэмболических осложнений при АФС

АФС ассоциируется с различными венозными и артериальными тромбозами, а также тромбоэмболическими осложнениями. К ним относятся ТГВ верхних и нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбозы внутричерепных вен, верхней и нижней полых вен, печеночной вены (синдром Бадда—Киари), почечной и ретинальной вен. Артериальные тромбозы, чаще связанные с аКЛ, локализуются в коронарных, сонных, церебральных, ретинальных, подключичных и/или аксиллярных артериях (синдром дуги аорты), а также в мезентериальной артерии, периферических артериях конечностей, а также в проксимальном и дистальном участках аорты.

При наличии АФА риск тромбозов значительно увеличивается. Так, у пациентов с СКВ без циркуляции АФА риск тромбозов составляет 10%, а при наличии АФА тромбоэмболические осложнения наблюдаются в половине случаев [Bick R.L. et al., 2006].

Циркуляция АФА ассоциируется с очень большим риском рецидивов тромбозов, который, по разным данным, составляет 20–70%. Это связано с персистирующим состоянием гиперкоагуляции и требует длительной антикоагулянтной терапии (не менее 12 мес.) после перенесенного тромбоза для профилактики рецидивов.

Патогенез тромбозов при АФС еще недостаточно изучен, поскольку АФА сами по себе столь гетерогенны, что и механизмы их участия в патогенезе тромбофилического состояния могут быть различными. АФА нарушают баланс системы гемостаза, влияя на различные его ступени: активируя коагуляцию и тромбоцитарное звено, блокируя фибринолиз и антикоагулянтную систему, вызывая эндотелиальную дисфункцию и активируя процессы воспаления.

5.5.2.1. Значение антифосфолипидных антител в патогенезе

Антифосфолипидные антитела представляют собой семейство гетерогенных ауто- и аллоиммунных иммуноглобулинов (IgG, -M, -A).

Различают следующие виды АФА

1. Волчаночный антикоагулянт.
2. Антикардиолипины.
3. Антитела к анионным фосфолипидам (антифосфатидилсерин, антитела к фосфатидной

кислоте, антифосфатидилинозитол, антифосфатидилглицерол).

4. Антитела к нейтральным фосфолипидам (антифосфатидилэтаноламин).

Из всего многообразия АФА описываются специфичные АФА для отдельных фосфолипидов, таких как фосфатидилсерин, фосфатидная кислота, фосфатидилинозитол, относящихся к группе анионных фосфолипидов. Описаны антитела и к нейтральным фосфолипидам, в частности к фосфатидилэтаноламину.

Использование высокочувствительных тестов демонстрирует наличие антител к вышеупомянутым фосфолипидам у значительной части здоровых людей [Triplett O., 1993]. Можно предположить, что наличие АФА является универсальным ответом организма на различные клинические состояния, которые обусловлены инфекцией, аутоиммунными, злокачественными заболеваниями, медикаментозными воздействиями, а также влиянием экологических факторов (аллергенные, радиационные и пр.). Отмечено, что у многих людей наличие АФА носит транзиторный характер и не проявляется клинически.

Известно, что мембраны клеток состоят из фосфолипидов двух типов — фосфоглицеридов и сфингофосфолипидов.

Сфингофосфолипиды в основном представлены в нервной ткани, особенно в белом веществе, хотя почти все ткани человека содержат некоторое их количество.

Фосфоглицериды считаются основным составным компонентом клеточных мембран и в значительной концентрации определяются в железистых тканях, плазме, желточном мешке и других тканях. Они составляют до 40% липидов мембран эритроцитов и более 95% липидов внутренней мембраны митохондрий.

Фосфоглицериды относятся к производным фосфатидной кислоты: в их состав входят глицерин, жирные кислоты, фосфорная кислота и обычно азотсодержащие соединения.

Для всех фосфоглицеридов характерно, что одна часть их молекулы резко гидрофобна, а другая гидрофильна, что позволяет им находиться на грани раздела водной и неводной фаз. Кроме того, фосфоглицериды обладают наиболее выраженной полярностью (амфотеричны) из всех липидов, т.е. они одновременно несут и положительно и отрицательно заряженные группы. Существует несколько подклассов фосфоглицеридов.

Чаще всего в организме животных и высших растений встречаются «нейтральные фосфолипиды» — фосфатидилхолины и фосфатидилэтаноламины.

Кардиолипин (дифосфатидилглицерол) — двойной фосфолипид, присутствует на внутренней поверхности митохондрий, где составляет до 20% от всех липидов. Свободная фосфатидная кислота встречается в относительно небольших количествах по сравнению с другими фосфолипидами.

Фосфатидилсерины (ФС) и фосфатидилинозитолы (ФИ) относятся к группе «отрицательно заряженных» (анионных) фосфолипидов. В составе полярной «головки» они соответственно содержат отрицательно заряженные остатки аминокислоты серина и циклического спирта инозитола.

Фосфатидилинозитол найден в мозге, легких, печени. ФС распространены менее широко, но именно им отводится одна из основных ролей в реализации патологического аутоиммунитета при АФС. ФС располагаются во внутреннем слое плазматической мембраны клетки. Такое расположение обеспечивается ферментом аминофосфолипидтранслоказой (флиппазой). Нормальные мембраны клеток имеют четкую фосфолипидную асимметрию. Внешний слой богат холин-фосфолипидами, тогда как внутренний — аминофосфолипидами. Перемещение большого количества ФС в наружный слой мембраны возникает очень редко и имеет большое значение. Так, экстернализация ФС происходит в стареющих эритроцитах, это позволяет макрофагам распознать их и фагоцитировать. Лимфоциты и другие клетки, подвергающиеся апоптозу, также экстернализируют ФС, которые являются опознавательным местом при удалении клеток. На миобластах при формировании миотубул увеличивается количество ФС на поверхности. Этот процесс предшествует межклеточному слиянию миобластов. Тромбоциты при активации экспонируют ФС, создавая матрицу для активизации протромбиназы и реакций свертывания. Во всех случаях ФС экспонируются на поверхности клеточных мембран клеток, которые подлежат разрушению, или реинтернализация происходит очень быстро.

С использованием моноклональных АТ к фосфолипидам было показано, что трофобласт при дифференциации и инвазии в экстрацеллюлярный матрикс также экспонирует фосфолипиды, так как слияние клеток и рост синцития продолжаются почти всю беременность, клетки трофобласта, возможно, остаются единственными клетками в организме человека, столь длительно экспонирующими на своей поверхности отрицательно заряженные фосфолипиды.

В 1990-х годах было показано, что к причине развития тромбозов при АФС относится *не прямое взаимодействие АФА с отрицательно заряженными или нейтральными фосфолипидами, как считалось ранее, а белок-опосредованное.*

В качестве таких белков-кофакторов чаще всего выступают белки плазмы: β_2-GPI, который, связываясь с фосфолипидами, образует истинный антиген для АФА, а также протромбин.

Помимо β_2-GPI и протромбина имеется еще множество белков-кофакторов, являющихся мишенью для АФА (табл. 5.12).

Таблица 5.12

Антигенные мишени для антифосфолипидных антител: фосфолипидсвязывающие протеины

Основные антигены	Белки-кофакторы
β_2-GPI Протромбин	Протеины С и S Тканевой активатор плазминогена Аннексины Тромбомодулин Окисленные липопротеины низкой плотности Факторы XII, X, XI, VII/VIIa Прекалликреин Высоко- и низкомолекулярный кининоген H- и C4b-компоненты комплемента Эндотелиальный рецептор протеина С

В ряде случаев возможно и прямое взаимодействие АФА с фосфолипидами, что чаще имеет место при инфекции. При этом АФА представлены IgM. Долгое время считалось, что АФА в основном направлены против отрицательно заряженных (анионных) фосфолипидов. Однако уже обнаружены АФА к нейтральному фосфолипиду — фосфатидилэтаноламину, который, в отличие от анионных фосфолипидов, расположенных на внутренней поверхности плазматической мембраны, представлен на наружной поверхности мембраны.

Для связывания АФА с фосфатидилэтаноламином необходимо:

- превращение нормальной двуслойной структуры фосфолипида в гексагональную (рис. 5.4);
- наличие таких протеинов-кофакторов, как высоко- или низкомолекулярный кининогены, и в некоторых случаях — прекалликреин и фактор XI.

Рис. 5.4. Переход ламеллярных фосфолипидов в гексагональную фазу

Волчаночный антикоагулянт. В 1972 г. Feinstein и Rapaport ввели термин «волчаночный антикоагулянт» для обозначения неспецифического циркулирующего в плазме ингибитора коагуляции, не связанного с тенденцией к кровотечению и впервые обнаруженного у пациентов с СКВ. Тромбозы происходили у этих больных несмотря на то, что тесты *in vitro* демонстрировали гипокоагуляцию. Гипотеза, что ингибитор коагуляции направлен против фосфолипидов, подтверждалась тем, что ингибирующее влияние уменьшалось после предварительной инкубации с фосфолипидами и увеличивалось при разведении фосфолипидов. В дальнейшем стало понятно, что термин «волчаночный антикоагулянт» далеко не точно отражает обнаруженное явление: феномен ВА был обнаружен не только у пациентов с СКВ, но и у, казалось бы, здоровых людей и пациентов с тромбозами и акушерскими осложнениями. Впервые связь между ВА и тромботическими осложнениями отметил Bowie в 1963 г., а в 1973 г. Nilsson описал пациентку с ВА, у которой наблюдалась антенатальная гибель плода во II и III триместрах беременности.

С современных позиций в основе феномена ВА лежит циркуляция антител к β_2-GPI классов IgG или IgM и антипротромбиновых антител. Антитела, связываясь с антифосфолипидными поверхностями, препятствуют взаимодействию фосфолипидов с факторами коагуляции, что приводит к нарушению формирования протромбиназного комплекса и образования тромбина. В результате *in vitro* наблюдается удлинение свертывания крови (удлинение АЧТВ, теста с ядом гадюки Рассела dRVVT) (рис. 5.5). Однако *in vivo* наблюдается не склонность к кровотечениям, а наоборот, развивается протромботическое состояние. Механизм возникновения акушерских и тромботических осложнений у пациентов с ВА до конца не ясен. Предполагается, что АФА становятся причиной развития резистентности к активированному протеину С (APC), что подавляет активность PC и PS, связывает необходимый для активации PC тромбомодулин, нарушает функцию ингибитора тка-

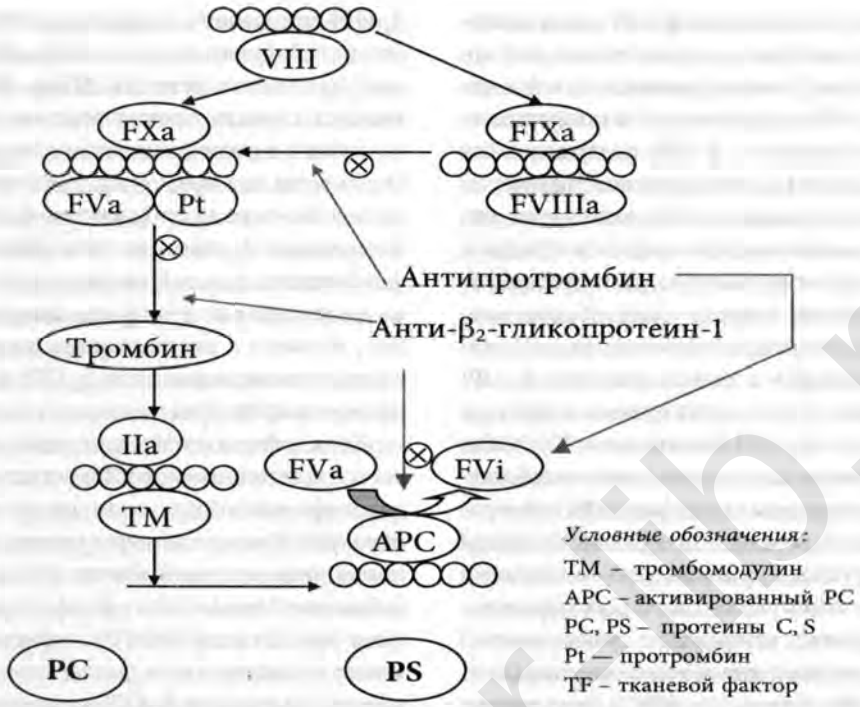


Рис. 5.5. Антитела к протромбину и β_2-гликопротеину-1 нарушают формирование протромбиназного комплекса. Этот механизм лежит в основе феномена волчаночного антикоагулянта. Антитифосфолипидные антитела обусловливают формирование резистентности к APC за счет нескольких механизмов: нарушение образования тромбина — активатора протеина C (тромбиновый парадокс), инактивация протеинов C и S, нарушение функции тромбомодулина (антитела к тромбомодулину), нарушение сборки APC на анионной фосфолипидной поверхности

невого фактора (TFPI). Все это приводит к нарушению функции естественных антикоагулянтов и смещению равновесия в системе гемостаза в сторону протромботического состояния.

Особенно следует отметить, что определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) мало пригодно для обнаружения феномена ВА. На сегодняшний день, согласно последним рекомендациям по диагностике АФС, лучшим методом для выявления ВА считается тест с ядом гадюки Рассела (dRVVT) [Miyakis S. et al., 2006].

β_2-GPI и антитела к β_2-GPI. β_2-GPI впервые был описан в 1961 г. Schultze. При изучении его физиологической роли была обнаружена способность гликопротеина связываться с отрицательно заряженными участками макромолекул: липопротеинов, тромбоцитов, митохондрий, гепарина (или гепаран-сульфата). Как известно, отрицательно заряженные макромолекулы способны запускать внутренний путь свертывания крови, в связи с чем было высказано предположение о роли β_2-GPI как физиологического нейтрализатора коагуляции. Кроме того, β_2-GPI ингибирует АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов. Позже было обнаружено, что β_2-GPI является составной частью хиломикронов, липопротеинов очень низкой и высокой плотности, обнаружена его роль в метаболизме липидов (активация липопротеинлипазы). В 1968 г. были описаны случаи недостаточности β_2-GPI, которые никак не проявлялись клинически. Таким образом, биологическая роль данного плазменного протеина оставалась четко не выясненной. С 1990 г., в связи с открытием β_2-GPI как кофактора для АФА, он вновь стал активно изучаться.

В настоящее время известно, что β_2-GPI представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 50 кДа и состоит из 326 аминокислотных остатков. Его концентрация в плазме варьирует от 10 до 300 мг/мл.

В 1990 Galli и соавт. сообщили, что очищенные антитела с антикардиолипиновой активностью связываются с фосфатидилсерином или кардиолипином, а также с липосомами, содержащими эти фосфолипиды, только в присутствии плазменного кофактора, который и был идентифицирован как β_2-GPI. Характерно, что у больных с сифилисом кофактор для связывания АФА с этими фосфолипидами не требовался.

С-концевой участок молекулы β_2-GPI имеет значение для связывания липидов и, следовательно, для кофакторной активности. Участок расположен в 5-м домене молекулы β_2-GPI и состоит из 14 положительно заряженных аминокислот. β_2-GPI содержит 5 повторяющихся участков («суши»-доменов) примерно из 60 аминокислот; липидная связь зависит от интактного участка, включающего «Lys317» и «Thr318». «Cys281–Cys288» играет решающую роль при связывании с фосфолипидом. Недавно было обнаружено, что помимо домена 5, который отвечает за связывание с фосфолипидами, в 4-м домене молекулы β_2-GPI имеется иная новая группа антигенных структур, распознаваемая анти-β_2-GPI-антителами. Согласно экспериментальным данным, домен 5 взаимодействует с доменом 4 посредством специфических электростатических взаимодействий, которые необходимы для экспрессии группы «критических» эпитопов в домене 4. «Критический» эпитоп, который локализован в домене 4, вероятно, гетерогенен: существуют по меньшей мере два типа антител к этому эпитопу (имеют место почти у 80% больных с АФС). Этот эпитоп может соседствовать с доменом 5 и быть «скрытым». Лишь электростатическое взаимодействие между 4-м и 5-м доменами может регулировать появление обоих типов эпитопов, закрыто локализованных в домене 4. Существование такого «чувствительного» к антителам региона, имеющего несколько эпитопов, возможно, обусловливает «запуск» интрамолекулярного эпитопа при инициации единичного эпитопа на молекуле β_2-GPI. Хотя клиническая манифестация в виде тромбозов вен или артерий, обусловленная анти-β_2-GPI-антителами, ничем не отличается, тем не менее она может зависеть от запускающего эпитопа и специфичности анти-β_2-GPI-антител. В свою очередь, обнаружение запускающего эпитопа является ключом к адекватной антиген-направленной терапии. *In vitro* β_2-GPI связывает анионные фосфолипиды и способен ингибировать некоторые фосфолипидзависимые коагуляционные реакции. Из-за фосфолипидсвязывающих свойств предполагается, что β_2-GPI может выступать в роли физиологического антикоагулянта. Однако два важных наблюдения оспаривают эту гипотезу. Во-первых, связывание β_2-GPI с мембраной, содержащей физиологические концентрации кислых фосфолипидов, в действительности является слабым по сравнению с коагуляционными факторами; во-вторых, больные с унаследованными гетерозиготным и гомозиготным дефицитом β_2-GPI не проявляют клинически выраженных аномалий в системе гемостаза.

Хотя в физиологических условиях β_2-GPI связывается с анионными фосфолипидными мембранами довольно слабо, при наличии анти-β_2-GPI-антител образуется *комплекс перекрестно связанных β_2-GPI и антител*, который может обладать высокой способностью связываться с фосфолипидной мембраной (рис. 5.6). Эта высокая способность к связыванию может проистекать из факта, что в комплексе перекрестно связанных β_2-GPI и соответствующих антител содержится 2 и более β_2-GPI молекул, би- и мультивалентно связанных с фосфолипидной мембраной. При образовании таких комплексов аффинность β_2-GPI к фосфолипидам увеличивается более, чем в 100 раз. Тогда как мономерный β_2-GPI в физиологических концентрациях не способен эффективно конкурировать с факторами коагуляции или другими фосфолипидсвязывающими протеинами (типа аннексина V) за анионные мембранные поверхности, комплекс β_2-GPI—антитело может конкурировать весьма успешно. Эти комплексы уменьшают количество анионных фосфолипидных поверхностей, необходимых для образования протромбиназного комплекса *in vitro*, и тем самым демонстрируют эффект ингибиции фосфолипидзависимых коагуляционных реакций *in vitro*.

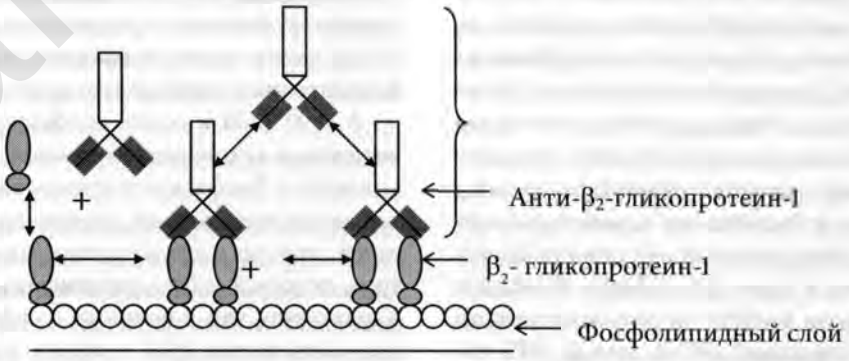


Рис. 5.6. Связывание антител к β_2-гликопротеину с фосфолипидной мембраной

Антитела к β_2-GPI могут проявлять видоспецифичность, т.е. они распознают человеческий β_2-GPI, но не распознают β_2-GPI других видов (бычий и т.д.), что существенно ограничивает использование ELISA-тестов с бычьим β_2-GPI в качестве антигена.

Существует также предположение, что анти-β_2-GPI-антитела направлены исключительно против конформационных эпитопов, экспрессированных на β_2-GPI только тогда, когда последний связан с анионной фосфолипидной мембраной или другой отрицательно заряженной поверхностью.

Последние исследования показали, что рецепторами для связывания комплексов β_2-GPI—антитело к β_2-GPI могут быть аннексин V, на эндотелиальных клетках и моноцитах и апоER на тромбоцитах.

Открытие того факта, что апоER может функционировать как рецептор к комплексам β_2-GPI—антитело к β_2-GPI, позволяет объяснить некоторые нетромботические проявления АФС. АпоER относится к семейству рецепторов ЛПНП. Было обнаружено что большинство, если не все рецепторы этого семейства способны играть роль рецепторов к комплексу β_2-GPI—антитело к β_2-GPI. Различные типы рецепторов семейства рецепторов ЛПНП присутствуют практически на всех клетках. Таким образом, взаимодействие комплекса β_2-GPI—антитело к β_2-GPI с ними приводит к эффектам, специфичным именно для данного типа клеток. Возможно, именно этим взаимодействием можно объяснить нетромботические эффекты АФА, например, связанные с воздействием на нейроны и другие клетки, что требует дальнейшего изучения. Существует предположение, что такое взаимодействие с апоER приводит к смещению баланса гемостаза в сторону состояния гиперкоагуляции. У пациентов с циркуляцией антител к β_2-GPI наблюдается фосфорилирование рецепторов апоER, фосфорилирование MAPp38, что приводит к активации синтеза тромбоксана A_2.

Активно изучается клиническое значение анти-β_2-GPI. Анти-β_2-GPI более специфичны, чем антикардиолипины в отношении развития тромбозов. В клинических исследованиях установлена важная роль анти-β_2-GPI в патогенезе артериальных тромбозов (инфаркта миокарда, инсульта). Подобные результаты стали стимулом к изучению роли анти-β_2-GPI в патогенезе атеросклероза и атеротромбоза. Предполагается, что анти-β_2-GPI способны связываться с окисленными ЛПНП (оЛПНП). Подобное взаимодействие может иметь физиологическое значение: β_2-GPI, связывая высокоатерогенные, нестабильные ЛПНП, обладающие высоким провоспалительным потенциалом, способствуют ускорению клиренса частиц окисленных липопротеинов. Однако в условиях постоянной активации оксидативного стресса, которая наблюдается при СКВ и АФС, этот механизм может потерять физиологическое значение и стать проатерогенным. Антитела к комплексу β_2-GPI—оЛПНП взаимодействуют с Fcγ-рецепторами макрофагов и стимулируют накопление липидов в макрофагах и образование атеросклеротической бляшки. Интересно, что у пациентов с АФС и артериальными тромбозами в анамнезе анти-β_2-GPI к оЛПНП выявляются значительно чаще (в 38%), чем у пациентов, имеющих АФС с ВТ в анамнезе. В последнее время в патогенезе тромботических осложнений при АФС выявлена роль анти-β_2-GPI не только классов IgG и IgM, но и класса IgA [Cojocaru I.M. et al., 2003]. Таким образом, у пациентов с подозрением на АФС при отсутствии ВА, антикардиолипинов, анти-β_2-GPI классов IgG и IgM целесообразно определение анти-β_2-GPI класса IgA.

Антипротромбиновые антитела. В 1959 г. Locliger описал случай, когда ВА-активность была более выражена в смешанной плазме, чем в собственно плазме пациента. Автор отметил низкий уровень протромбина в плазме пациента. Эксперимент адсорбции плазмы пациента с $BaSO_4$ привел исследователя к мысли, что протромбин является необходимым кофактором для экспрессии ВА-активности. Идея, что протромбин и фосфолипиды (или только протромбин) — мишени для «антифосфолипидных» антител, до 1990 г. не находила широкого одобрения, пока не появилось несколько одновременных сообщений, что антитела могут быть направлены против β_2-GPI.

Антипротромбиновые антитела относятся к другой большой группе АФА и обнаруживаются у 50–90% АФА-негативных пациентов. Антипротромбиновые антитела составляют большую часть антител, объединяемых общим названием ВА у больных с АФС. Механизм ВА-активности, вероятно, подобен механизму для β_2-GPI-антител. Антитела, перекрестно связанные с протромбином (антипротромбиновые антитела соединяются с протромбином при помощи F(ab)2-фрагмента с образованием тримолекулярного комплекса), обладают большой связывающей способностью по отношению к анионным фосфолипидным мембранам, вытесняя остальные коагуляционные факторы и фосфолипидсвязывающие протеины (аннексин V, аннексин II и пр.). Кроме того, возможно, что такие антитела могут напрямую взаимодействовать с протромбиназным комплексом или прямо

тормозить активацию протромбина в этих комплексах. В 1991 г. E. Bevers и соавт. показали, что феномен ВА может быть связан с наличием антител к комплексу протромбин—антифосфолипиды; кроме того, антипротромбиновые антитела тормозят активацию фактора X, осуществляемую при взаимодействии последнего с факторами Va и VIIIa и необходимую для превращения протромбина в тромбин. У большинства пациентов феномен ВА обусловлен наличием антител к β_2-GPI и антикардиолипинов. В то же время у 15% пациентов феномен ВА связан с циркуляцией антипротромбиновых антител.

Эпитопы, которые узнают антипротромбиновые антитела, еще не до конца изучены. Показано связывание антипротромбиновых антител с протромбином, протромбином-1 (карбоксилированным терминальным сегментом протромбина), α-тромбином, фрагментом 1 (фрагмент распада протромбина). Однако взаимодействия антипротромбиновых антител с тромбином, иммобилизированным в составе тромба, обнаружено не было. Вероятно, это свидетельствует в пользу поли-/олигоклонального происхождения антипротромбиновых антител. В связи с тем, что N-концевая область молекулы протромбина гомологична участкам молекулы других витамин-К-зависимых факторов, включая антикоагулянтные PC и PS, антитела к протромбину могут также перекрестно реагировать с этими факторами.

В 1980-е годы предпринималось множество исследований для прояснения патогенеза гипопротромбинемии у пациентов с ВА. Было установлено, что гипопротромбинемия — это результат ускоренного клиренса протромбин-антипротромбиновых комплексов из циркуляции. Хотя большинство антипротромбиновых аутоантител, вероятно, низкоаффинные, у небольшой группы пациентов ряд исследователей обнаруживали высокоаффинные антипротромбиновые антитела. Такие пациенты с высокоаффинными антителами (в отличие от пациентов с низкоаффинными антителами и АФС) имели скорее тенденцию к кровотечениям, нежели к тромбозам. Это довольно интересная ситуация, когда аутоантитела с одинаковой специфичностью, но с разной аффинностью, могут иметь различные клинические эффекты.

Механизм развития тромбозов и осложнений беременности у пациентов с антипротромбиновыми антителами остается до конца не ясным. Показано, что антипротромбиновые антитела увеличивают продукцию тромбина на поверхности эндотелия. Такой эффект, возможно, обусловлен иммобилизацией протромбина на фосфолипидной поверхности мембран под действием антител к протромбину (рис. 5.7). Таким образом, антипротромбиновые антитела с ВА-активностью могут обладать протромботическими свойствами. В последних исследованиях было показано, что количество антител к β_2-GPI и протромбину не всегда коррелирует с вероятностью тромботических осложнений. Более того, антитела к протромбину обнаружили у совершенно здоровых людей. В связи с этим было предположено, что существует фракция т.н. *активных антител*, которые и определяют риск тромбозов. Для подтверждения этой гипотезы исследовали образцы плазмы 198 пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Исследование показало, что только антитела к β_2-GPI с ВА-активностью приводят к высокому риску тромботических осложнений. Связи антител к β_2-GPI без ВА-активности с тромботическими осложнениями отмечено не было. Также не выявили подобную связь по отношению к протромбиновым антителам. На основании этих данных для определения риска тромбозов наиболее

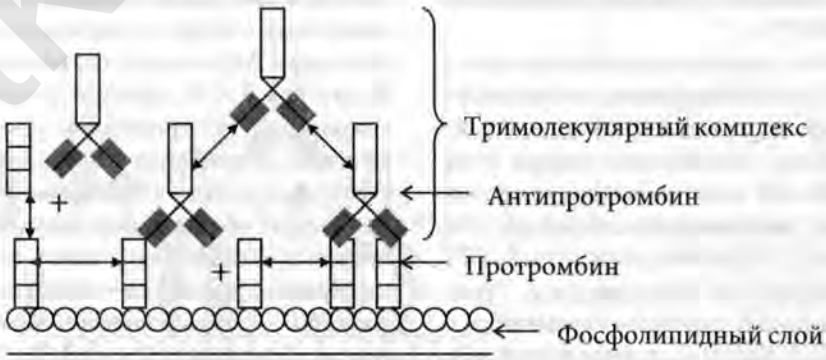


Рис. 5.7. Антитела к протромбину образовывают с протромбином тримолекулярный комплекс на фосфолипидной мембранной поверхности

целесообразным считается определение как ВА, так и антител к β_2-GPI методом ELISA.

Аннексин V. В последнее время одна из ведущих ролей в патогенезе АФС отводится аннексину V. Аннексин V (антикоагулянтный плацентарный протеин-1, сосудистый антикоагулянт-альфа) обладает мощными антикоагулянтными способностями *in vitro*, основанными на высокой аффинности к анионным фосфолипидам и его способности «изолировать» коагуляционные факторы от фосфолипидных поверхностей. Идентичный протеин был получен из человеческой плаценты (плацентарный антикоагуляционный протеин-1) и кровеносных сосудов (сосудистый антикоагулянт-альфа). Различные аннексин-протеины стали часто обнаруживаться в других тканях. Уже идентифицировано по меньшей мере 27 аннексин-протеинов, большинство из которых выявлено в растущих клетках. Как правило, аннексины содержат два высокогомологичных домена, каждый из которых содержит около 70 аминокислот. Уникальность каждого протеина состоит в структуре его аминотерминальной последовательности. Функции этих протеинов достоверно еще не установлены: последние исследования роли аннексин-протеина при АФС (когда аннексин V снижается) и при аномальной кровоточивости у группы больных с острой промиелоцитной лейкемией (при которой аннексин II повышается) позволили выделить новый класс заболеваний с условным названием «аннексинопатии».

Аннексин V обладает мощной антикоагулянтной способностью *in vitro* и значительно пролонгирует фосфолипидзависимые реакции коагуляции. Причина антикоагуляционного эффекта заключается в способности белков вытеснять протеины коагуляции с фосфолипидных поверхностей. Представляет интерес гипотеза, согласно которой аннексин V формирует гроздья на «незащищенных» фосфолипидах. Такое «гроздеобразование», вероятно, функционально важно, поскольку оно формирует протективный щит из аннексина V на фосфолипидной поверхности, который блокирует способность фосфолипидов к реакциям коагуляции.

Унифицированная гипотеза АФА-опосредованных тромбозов, предложенная Rand и соавт., подразумевает разрушение аннексин V-щита.

Тромбофилия развивается вследствие уменьшения аннексина V на апикальной поверхности плацентарного трофобласта и сосудистых эндотелиальных клеток, когда эти клетки вступают в контакт с текущей кровью. Этот мощный антикоагулянтный протеин играет тромборегуляторную роль на участке контакта сосуда и крови и защищает анионные фосфолипиды (которые в противном случае служат как эффективные кофакторы для образования комплекса коагуляционных факторов) от соучастия в коагуляционных реакциях (рис. 5.8).

АФА, связываясь с высокой аффинностью с фосфолипидами, или протеин-фосфолипидными комплексами, которые могут содержать β_2-GPI, протромбин или другие протеиновые кофакторы, влияют на способность аннексина V закрывать поверхность и, следовательно, усиливают способность фосфолипидов к коагуляционным реакциям.

Аннексин V, покрывающий фосфолипидную поверхность в виде ковра и защищающий фосфолипиды от возможности любых коагуляционных реакций, вытесняется АФА, которые высокоаффинны вследствие формирования бивалентных комплексов с β_2-GPI на

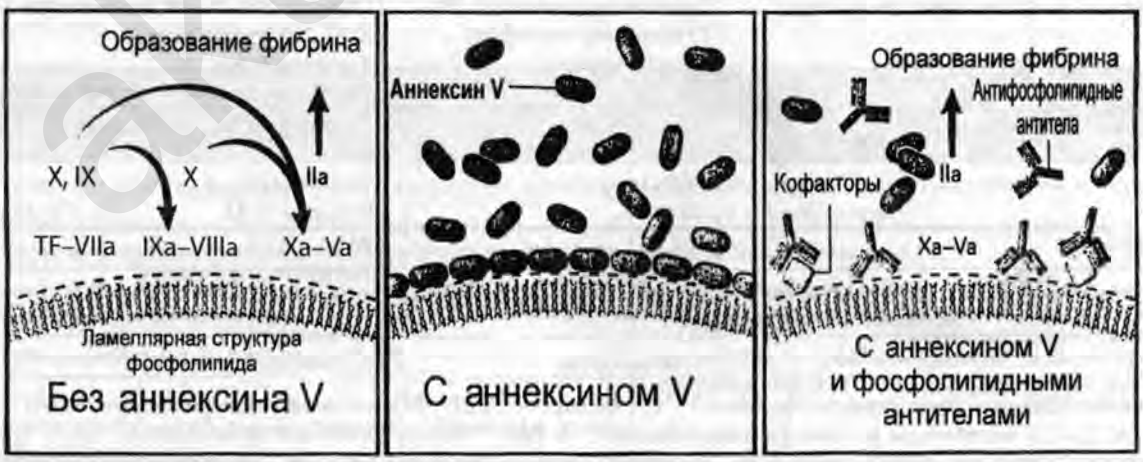


Рис. 5.8. Механизм повреждения антикоагулянтной функции аннексина V антифосфолипидными антителами

поверхности фосфолипидной мембраны [Jacob H. et al., 1999]. Антитела, связывающиеся с этой тромбогенной поверхностью на месте случайных выступов, влияют на формирование щита и обнажают на окружающей поверхности повышенное количество фосфолипидов, готовых начать коагуляционные реакции.

АФА-опосредованное усиление связывания протромбина с трофобластом в присутствии аннексина V, вероятно, происходит также подобным образом.

5.5.2.2. Роль эндотелия в патогенезе тромбофилии при АФС

Эндотелий играет важную роль в регуляции системы гемостаза (табл. 5.13).

В связи с этим возникла гипотеза о том, что он может служить мишенью для АФА. В экспериментах было отмечено, что ВА-положительная плазма способна подавлять продукцию простациклина эндотелиальными клетками (ЭК), а также вызывать дисбаланс между эндотелиальным простагландином I_2 (PGI_2) и тромбоцитарным тромбоксаном A_2 (TXA_2). Более того, большая часть исследований показала, что АФА связывается с ЭК. Антитело-ЭК-опосредованное повреждение и активация ЭК идентифицированы как значительный потенцирующий фактор, который может участвовать в патогенезе тромбозов у пациентов с АФА. Превращение нормального антитромботического статуса эндотелия в протромботический статус может быть первичным патофизиологическим моментом в приобретенном гиперкоагуляционном состоянии при АФС. Некоторые данные свидетельствуют о том, что активация ЭК АФА происходит путем повышения экспрессии эндотелиально-клеточных молекул адгезии. В то же время молекулярная адгезия способна сама по себе активировать лейкоциты, активированные моноциты также могут проявлять прокоагулянтную активность. N. Del Papa и соавт. (1995) первыми продемонстрировали, что АФА или анти-β_2-GPI-антитела повышают экспрессию молекул адгезии, и этот эффект прямо зависит от связывания с АФА и IL-1α, с индукцией IL-6 вместе с продуцированием IL-1b, который, с другой стороны, повышает экспрессию молекул адгезии.

Несмотря на некоторые общие свойства, ЭК микро- и макрососудов имеют фенотипические и функциональные различия. Соответственно, ЭК отвечают по-разному на одинаковые эндогенные и экзогенные влияющие агенты в разных отделах сосудистого дерева. *В связи с этим возникает вопрос:* является ли эндотелиальная активность в ответ на анти-β_2-GPI-аутоантитела феноменом, ограниченным эндотелием крупных венозных сосудов, или это также характерно для ЭК микроциркуляции? Такой вопрос весьма важен для АФС, где микроваскулярные тромбозы возможны при вовлеченности в процесс крупных сосудов. Показано, что анти-β_2-GPI-антитела реагируют как с ЭК микрососудов мозга (МСМ), так и с ЭК

Таблица 5.13

Механизмы, обеспечивающие про- и антикоагуляционную активность эндотелия

Механизмы	Эффект	
	антикоагуляционный	прокоагуляционный
Воздействие на плазматические факторы	Гликозаминогликан/AT III TFPI Тромбомодулин	Образование связей для факторов IX/IXa, X/Xa, XII, калликреина Клеточный фактор Рецепторы для тромбина, протеина C/APC
Активация тромбоцитов	Простациклин NO АДФаза	Фактор фон Виллебранда PAF Фибриноген Факторы V, XI
Фибринолиз	t-PA u-PA u-RAR, плазминоген, аннексин	PAI-1, PAI-2 Ингибитор протеина C TAFI
Регуляция сосудистого тонуса	NO Простациклин	Тромбоксан Эндотелин-1

Примечание: АДФаза — аденозиндифосфатаза; AT III — антитромбин III; APC — активированный протеин C; NO — оксид азота; PAI-1, -2 — ингибиторы активатора плазминогена-1, -2; PAF — фактор активации тромбоцитов; TAFI — тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза; TFPI — ингибитор пути тканевого фактора; t-PA — тканевой активатор плазминогена; u-RAR — урокиназный рецептор ретиноевой кислоты.

умбиликальной вены человека (HUVEC) [Meroni P.L. et al., 2001]. Более того, связывание было больше при низких концентрациях анти-β_2-GPI АТ с МСМ, чем с HUVEC, что позволило предположить высокие количества β_2-GPI в мембранах ЭК МСМ. При инкубации с анти-β_2-GPI-АТ и в HUVEC, и в МСМ активировались клетки и повышались экспрессия молекул адгезии и секреция IL-6. При экспериментах с линией ЭК микрососудов кожи результаты были подобны итогам с МСМ. Все эти данные подтверждают общий способ реактивности ЭК как в микро-, так и макрососудах при АФС в соответствии с клиническими сосудистыми проявлениями этого заболевания.

Васкулопатия при АФС характеризуется отсутствием депозиции IgG и клеточной инфильтрации, которые обычно обнаруживают при системных аутоиммунных васкулитах. Основными патологическими изменениями здесь отмечаются ангиоматоз, микротромбозы, дистрофия ЭК, некроз и десквамация ЭК, пролиферация клеток интимы, отек и плазменное пропитывание вещества базальной мембраны.

К основным механизмам патогенеза тромбофилии при АФС, связанным с повреждением функции эндотелия, относятся следующие.

1. Подавление синтеза ЭК простациклина — наиболее мощного естественного ингибитора агрегации тромбоцитов и вазодилататора, что, в свою очередь, ведет к гиперагрегации и спазму сосудов.
2. Снижение активности АТ III. Считается, что АФА способны «узнавать» гепарин, гепарансульфат или их связь с β_2-GPI таким образом, что блокируют активацию АТ III.
3. Повреждение мембран ЭК с экспозицией анионных фосфолипидов и индукция синтеза TF [Amengual O. et al., 1998]. Далее циркулирующий β_2-GPI может связываться с экспонированными анионными фосфолипидами, в свою очередь, АФА соединяются с этим комплексом, что индуцирует дальнейшее повреждение. Кроме того, активированные эндотелиоциты экспонируют в больших количествах фактор фон Виллебранда (VWF) и фибронектин, что также увеличивает свертывающий потенциал крови.
4. Образование антиэндотелиальных антител.
5. Формирование провоспалительного фенотипа эндотелия. Взаимодействие АФА с эндотелием приводит к активации ЭК, что проявляется в увеличении экспрессии молекул адгезии (Е-селектина, интерцеллюлярной и сосудистой молекул адгезии-1 — ICAM-1, VCAM-1), продукции провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, IL-1β, IL-6). Цитокины, в свою очередь, активируют адгезию лейкоцитов, что способствует дальнейшему прогрессированию процессов воспаления и коагуляции.

Тромбиновый парадокс. На первый взгляд непросто понять, каким образом ингибиция формирования тромбина может приводить к тромбозам. Однако исследования последних лет показали, что низкие дозы тромбина преимущественно активируют РС.

Так называемый тромбиновый парадокс связан с тем, что тромбин обладает и анти-, и протромботическими свойствами в системе гемостаза (табл. 5.14). При низких концентрациях тромбина наблюдается

Таблица 5.14

Эффекты тромбина

Эффект	
протромботический	**антитромботический**
Активация протеинов коагуляционного каскада (FV, VIII, VII, XI)	Стимуляция синтеза простациклина ЭК и активированными тромбоцитами
Активация и превращение растворимого фибриногена в фибрин	Стимуляция синтеза ЭК t-PA
Активация фибриностабилизирующего фактора в FXIIIa и стабилизация фибринового матрикса	Стимуляция синтеза NO ЭК — мощного вазодилататора и ингибитора тромбоцитов
Активация ингибитора фибринолиза (TAFI)	Связывание с тромбомодулином и активация РС с образованием APC — важнейшего антикоагулянта
Активация тромбоцитов с высвобождением субстанций с прокоагулянтной активностью. Стимуляция секреции vWF поврежденными ЭК	

преимущественно активация PC. В этот момент тромбин — антитромботический агент. Когда формируется больше тромбина, фибриноген превращается в фибрин, а FVa и FVIIIa активируются: тромбин проявляет протромботические свойства. Кроме того, когда формируются большие количества тромбина, тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (TAFI) и фактор XIII активируются, приводя к антифибринолитическому ответу.

Гипотеза, объясняющая протромботическое действие АФА, вытекает из хорошо известных прямых эффектов на формирование тромбина. Низкие концентрации APC циркулируют в крови здоровых людей. Это поддерживает исходную активацию PC и, таким образом, низкие уровни формирования тромбина. Гипотетически наличие АФА ингибирует эти низкие уровни формирования тромбина и снижает уровни циркулирующего APC. После повреждения сосудистой стенки уровень циркулирующего APC недостаточен для предупреждения неконтролируемого образования тромба, и гемостатический баланс смещается в протромботическую сторону [Ieko M. et al., 1999].

АФА обладают способностью ингибировать систему PC несколькими путями. Так, они ингибируют:

1) формирование тромбина, активатора PC (тромбиновый парадокс);
2) активацию PC через влияние на тромбомодулин (антитела к тромбомодулину);
3) APC-активность (приобретенная APC-R), что может достигаться через:
   - ингибицию сборки протеинов комплекса PC на анионных поверхностях фосфолипидных матриц;
   - прямую ингибицию APC-активности;
   - ингибицию кофакторов Va и VIIIa;
4) антитела влияют на уровни PC и/или PS (приобретенный PC-/PS-дефицит).

Тромбоцитопения, сопровождающаяся агрегацией тромбоцитов, считается одним из основополагающих механизмов АФС. Механизм развития иммунной тромбоцитопении при АФС можно представить следующим образом.

1. После слабой активации тромбоцитов (в результате уже имевшего место тромбоза в анамнезе, при вирусной и бактериальной инфекции и пр.) отрицательно заряженные фосфолипиды экспонируются на поверхности тромбоцитов.
2. Фосфолипидсвязывающие протеины, такие как, например, β_2-GPI, слабо соединяются с отрицательно заряженными фосфолипидами, представленными на тромбоцитарной поверхности, образуя антигенную мишень.
3. АФА стабилизируют эту связь путем образования комплекса с антигенной мишенью и дополнительно путем образования связи между FcγRII-рецептором и своей Fc-частью.
4. Большая занятость FcγRII-рецептора приводит к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов в результате сигналобусловленной мобилизации кальция из тубулярной системы в цитоплазму и активации фосфолипазы A_2, что способствует запуску арахидонового каскада с образованием значительных количеств $ТХА_2$. Последний обусловливает развитие интенсивной необратимой внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и, следовательно, ведет к нарушениям в микроциркуляции.

5.5.2.3. Взаимодействие АФА с тромбоцитами

Тромбоцитопения, сопровождающаяся агрегацией тромбоцитов, считается одним из основополагающих механизмов АФС. Наличием тромбоцитарных тромбов у больных с АФС объясняется «белый сгусток», который хирурги нередко обнаруживают у больных с АФС.

Участие тромбоцитов в качестве мишени для циркулирующих АФА в условиях АФС в настоящее время уже не вызывает сомнений. Участвуя в процессах адгезии и агрегации, тромбоциты претерпевают ряд изменений, включая изменение формы, выделение гранул и разупорядочивание внутренних мембранных фосфолипидов и протеинов с трансформацией их в высокоэффективную прокоагулянтную поверхность.

Идентификация маркеров активации тромбоцитов у большинства пациентов с АФС выявляет нарушенную регуляцию эйкозаноидов: ингибицию синтеза простациклина и/или повышение продукции тромбоксана тромбоцитами. Ряд исследований демонстрирует повышение CD62p (P-селектина) и количества микрочастиц тромбоцитов, подтверждая усиление активации тромбоцитов *in vivo* у больных с АФС [Joseph J. et al., 1998].

Теоретически существует несколько механизмов, объясняющих действие АФА на гемостаз. АФА могут прямо ингибировать энзиматическую или кофакторную функцию гемостаза, действуя как блокирующие агенты. Они способны связывать жидкофазные протеиновые агенты гемостаза и затем снижать уровни

антигенов через клиренс с иммунными комплексами. Не исключено и формирование АФА и их антигенами иммунных комплексов, имеющих свойство депонироваться в кровеносных сосудах, приводя к воспалениям и повреждениям ткани. АФА могут приводить к дисрегуляции антиген-фосфолипидсвязывания и, как следствие, к перекрестному связыванию антигенов с мембраной. АФА способны запускать клеточно-опосредованные процессы через перекрестно связанный с поверхностью клетки антиген или рецепторы клеточной поверхности. Некоторые характеристики АФА (концентрация, класс/подкласс, валентность, аффинность или заряд) и некоторые другие свойства антигенов (концентрация, размер, валентность, размещение или заряд) теоретически могут влиять на эффекты аутоантител, наблюдаемые *in vivo*.

Как уже рассматривалось ранее, нормальные мембраны тромбоцитов имеют четкую фосфолипидную асимметрию. Внешний слой мембраны богат холин-фосфолипидами, тогда как аминофосфолипиды локализуются на внутреннем слое. Так, в спокойных тромбоцитах ФС преимущественно локализуется в цитоплазматическом листке мембраны тромбоцитов, тогда как в тромбоцитах, подвергшихся активации, теряется физиологическая фосфолипидная асимметрия и повышается экспозиция анионных фосфолипидов (в основном ФС) снаружи клеточной мембраны. В процессе активации тромбоцитов происходит быстрое перемещение фосфолипидов с листка на листок мембраны — Flip-Flop-эффект (флип-флоп, рус. шлёп-шлёп). Кроме того, при активации тромбоцитов обнажение анионных фосфолипидов сочетается с выделением прокоагулянтных микровезикул. Наружная экспрессия фосфолипидов на мембране тромбоцитов зависит от типа активатора тромбоцитов, наиболее мощный — кальций-ионофор. Некоторые исследования показали, что АФА могут связываться с поверхностью тромбоцитов, и это связывание выше у активированных или поврежденных тромбоцитов, чем у спокойных.

Мембраны активированных тромбоцитов — важный источник отрицательно заряженных фосфолипидов, обеспечивающих каталитическую поверхность для взаимодействия факторов коагуляции. Способность тромбоцитов поддерживать теназную и протромбиназную активности (а также активность РС) коррелирует с проявлением асимметрии фосфолипидов мембраны тромбоцитов. Связываясь с фосфолипид-поверхностью, АФА могут влиять на сборку протромбиназного активационного комплекса (факторы Xa, Va, фосфолипиды и Ca) на тромбоцитарной прокоагулянтной поверхности или снижать связывание протромбина с другими факторами. Связывание АФА (по меньшей мере некоторых из них с ВА-активностью) с фосфолипидами приводит к снижению пика протромбиназной активности. Этот эффект может ингибироваться наличием фосфолипидов, причем зависит больше от их количества, чем от вида.

Взаимодействие тромбоцитов с АФА возможно по меньшей мере, тремя разными путями:

1) иммуноглобулины могут связываться через Fab-фрагменты со специфическими тромбоцитарными антигенами (или с другими антигенами, депонированными на тромбоцитах) путем классической антиген–антитело реакции;
2) иммунные комплексы способны соединяться с тромбоцитами через FcγRII-рецепторы;
3) АФА, подобно другим иммуноглобулинам, могут связывать тромбоциты неспецифическим способом через механизм, не охарактеризованный в достаточной мере, но, вероятно, связанный с повреждением тромбоцитарной мембраны. Последний механизм (неспецифическое связывание), видимо, не обладает патофизиологической ролью в АФС-тромбозах.

В настоящее время идентифицировано три семейства FcγR-молекул (RI, RII, RIII), которые содержат несколько аллельных вариантов. FcγR-молекулы, присутствующие на тромбоцитах, представлены только FcγRII. FcγRII обнаружены также на моноцитах, нейтрофилах и обладают низкой аффинностью к Fc-порции мономерных IgG, но высокоаффинны к Fc-порции IgG в иммунных комплексах или IgG, связанных с антигеном на поверхности тромбоцита. Активация FcγRII-рецептора приводит к активации тромбоцита и выделению гранул. Эти рецепторы реагируют лучше с подклассами 1 и 3 Ig человека.

Наиболее интересную гипотезу относительно активности β_2-GPI, связывания АФА с тромбоцитами и активации тромбоцитов предложили J. Arnout и J. Vermilen. Согласно этой гипотезе, небольшая предварительная активация тромбоцитов, продуцируемая физиологическими или патологическими состояниями, приводит к экспрессии фосфолипидов на поверхности тромбоцитов. Это — инициальное необходимое условие для дальнейшей активации тромбоцитов.

Тромбоцитопения при АФС считается, по своей сути, тромботической и иммунной по механизму развития. Механизмы иммунных тромбоцитопений при различных патологических состояниях во многом

схожи и, возможно, универсальны: это относится в первую очередь к гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ II). Основной момент патогенеза — возможность взаимодействия FcγRII-рецептора тромбоцита с Fc-частью антитела, что ведет к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов с реакцией освобождения и гиперагрегацией. Однако прямое взаимодействие FcγRII-рецептора с Fc-частью антитела невозможно: необходим «посредник», выступающий в качестве антигенной мишени для антитела и локализованный на поверхности тромбоцита. Только после связи антитела с антигенной мишенью на поверхности тромбоцита становится возможным взаимодействие между FcγRII-рецептором тромбоцита и Fc-частью антитела. При различных патологических состояниях, сопровождаемых иммунной тромбоцитопенией (гепарин-индуцированная тромбоцитопения, АФС и пр.), антигенные мишени, равно как и антитела, различны. Так, при ГИТ в качестве антигенной мишени выступает комплекс гепарин—фактор 4 тромбоцитов (PF4), при АФС же — комплекс между сывороточным белком-кофактором (β_2-GPI, протромбин, возможно, другие белки) и отрицательно заряженными фосфолипидами.

После слабой активации тромбоцитов (в результате уже имевшего место тромбоза в анамнезе, при вирусной и бактериальной инфекции и пр.) отрицательно заряженные фосфолипиды экспонируются на поверхности тромбоцитов.

Фосфолипидсвязывающие протеины, такие как, например, β_2-GPI, слабо связываются с отрицательно заряженными фосфолипидами, представленными на тромбоцитарной поверхности, образуя антигенную мишень.

АФА стабилизируют эту связь путем образования комплекса с антигенной мишенью и дополнительно путем образования связи между FcγRII-рецептором и своей Fc-частью.

Большая занятость FcγRII-рецептора приводит к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов в результате сигнал-обусловленной мобилизации кальция из тубулярной системы в цитоплазму и активации фосфолипазы A_2, что ведет к запуску «арахидонового каскада» с образованием значительных количеств TXA_2, ведущих к интенсивной необратимой внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и, следовательно, к нарушениям в микроциркуляции. Агрегация тромбоцитов, в свою очередь, сопровождается реакцией освобождения из них биологически активных веществ, также оказывающих влияние на агрегацию тромбоцитов и микрочастиц-деривативов с прокоагулянтной активностью. Реакция освобождения происходит при мобилизации кальция в цитоплазму в необходимых для этого количествах. В процессе реакции высвобождения из тромбоцитов выделяются ADF и TXA_2, серотонин, которые сами по себе вызывают дальнейшую активацию тромбоцитов с гиперагрегацией и вазоконстрикцией, а также фактор PF4, β-тромбоглобулин (ингибирует действие простациклина — важнейшего естественного антиагреганта), фактор роста, vWF, фибронектин, тромбоспондин, а также лизосомальные ферменты.

Следует отметить, что регулятором внутритромбоцитарных реакций считается циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), от которого зависит переход кальция из цитоплазмы в тубулярную систему.

Как упоминалось, АФА, связанные с тромбоцитарными мембранами, также могут проявлять свои эффекты через активацию комплемента. Так, у пациентов с АФС и церебральной ишемией выявлено повышение уровней инактивированного терминального мембраноатакующего комплекса комплемента (C5b-9). Эти данные подтверждают возможную роль активации комплемента в патофизиологии АФС. Известно, что C5b-9 может бать причиной активации тромбоцитов. Более того, комплемент, активированный при наличии АФА, связанных с отрицательно заряженными фосфолипидами, может стать причиной активации тромбоцитов и в ряде случаев их деструкции.

Согласно рассмотренному ранее, предложенная гипотеза Арно о FcγRII-опосредованной активации также применима к комплемент-опосредованной активации тромбоцитов при АФС. Первое, необходима инициальная активация тромбоцитов (например, при небольшом локальном повреждении сосуда). Затем отрицательно заряженные фосфолипиды появляются на малой площади поверхности тромбоцитов, и АФА могут связываться с этими фосфолипидами или протеинами, соединенными с этими фосфолипидами. АФА, фиксированные на поверхности тромбоцитов, способны индуцировать активацию комплемента FcγRII независимым путем, приводя к большей активации тромбоцитов. Дополнительно действие C5b-9 может повышать миграцию ФС через слои мембраны тромбоцита, приводя к усилению связывания с АФА, формируя порочный круг.

Помимо протромботических эффектов АФА в отношении эндотелиоцитов и тромбоцитов, важную роль в патогенезе тромбофилии при АФС играют взаимоотношения АФА с другими клетками. К этим

клеткам, с которыми АФА связываются через β_2-GPI (а возможно и через другие кофакторы), относятся нейтрофилы, моноциты и клетки трофобласта.

В 1994 г. J. Arvieux и соавт. впервые описали β_2-GPI-опосредованное связывание анти-β_2-GPI-антител с ВА-активностью с нейтрофилами человека, что сопровождалось активацией и адгезией к эндотелиальному монослою. Помимо этого был отмечен протеолитический кливаж (отщепление) гепарансульфата от эндотелиальной мембраны. Наблюдаемые эффекты также зависели от связывания антител с FcγRII-рецепторами нейтрофилов. Авторы сделали заключение, что взаимодействие между нейтрофилами и эндотелиальными клетками в присутствии АФА ведет к протромботическим эффектам.

Аутоантитела при АФС способствуют и индукции TF-экспрессии на моноцитах. Поскольку моноциты также располагают FcγRII-рецепторами, возможно, что взаимодействие АФА с этими клетками также происходит за счет «оккупации» этих рецепторов. В качестве альтернативы, возможно, в этот процесс способна вовлекаться система комплемента, так как известно, что C5a индуцирует экспрессию TF на моноцитах.

5.5.2.4. Апоптоз и АФА

В последние годы появились данные о потенциальной роли апоптоза в патогенезе АФС и многих системных аутоиммунных заболеваний. Универсальным условием для апоптоза считается раннее перераспределение фосфолипидов мембран клеток или, иначе, т.н. потеря асимметрии фосфолипидных мембран. В физиологических условиях имеет место асимметрия фосфолипидных мембран, которая заключается в том, что отрицательно заряженные фосфолипиды локализованы на внутреннем листке плазматической мембраны, в то время как на наружной — нейтральные и положительно заряженные. После индукции апоптоза, фосфатидилсерин, главный мембранный анионный фосфолипид, перемещается с внутреннего слоя клеточной мембраны на внешний. Эта потеря мембранной асимметрии является очень ранней, характерной чертой клетки, подвергающейся апоптозу, и предшествует «пузырению» мембраны и конденсации хроматина.

Существуют по крайней мере два механизма, приводящие к потере мембранной асимметрии в ходе апоптоза. В нормальных условиях мембранная асимметрия фосфолипидов поддерживается аминофосфолипидной транслоказой. Этот энзим способствует транслокации ФС и на поздних стадиях фосфатидилэтаноламина (ФЭ) с внешней на внутреннюю поверхность клеточной мембраны АТФ-зависимым способом.

Ограниченные способности этого энзима подтверждают, что его главная роль состоит скорее в сохранении асимметрии липидов: ингибиция этой транслоказы в нормальных клетках не приводит к значительным потерям асимметрии. Итак, хотя апоптоз ассоциируется с разрегулированием активности аминофосфолипидной транслоказы, выглядит весьма маловероятным, что ингибиция только этой трасслоказы ведет к «переходу» фосфолипидов на внешний листок мембраны. Апоптоз также способствует активации неспецифической липидной скрамблазы, что приводит к двунаправленному трансмембранному движению всех классов липидов. Этот феномен скрамблинга (перемешивания) мембранных липидов имеет место и при активации тромбоцитов и эритроцитов.

Экспозиция ФС на поверхности активированных тромбоцитов важна для осуществления нормального гемостаза, о чем свидетельствует факт, что при синдроме Скотта, характеризующемся снижением PS-экспозиции, имеет место кровоточивость.

Вдобавок к своему прямому прокоагулянтному потенциалу в теназных и протромбиназном комплексах, ФС играет важную роль в инициальной фазе коагуляции, увеличивая каталитическую эффективность *комплекса тканевой фактор—фактор VIIa*. ФЭ также может участвовать в этой реакции при уменьшении запаса ФС.

Другое следствие экспозиции ФС и, возможно, ФЭ — развитие аутоиммунного ответа. В результате экспериментов апоптозные клетки показывают себя как первичные антигенные и иммуногенные источники, а аномалии при распознавании апоптозной клетки в начале или ходе процесса апоптоза приводят к немедленной индукции аутоиммунного процесса.

Удаление апоптозных клеток из организма осуществляется макрофагами. При активации макрофага в процессе иммунного ответа происходит выброс TNF-α — мощного активатора тромбопластина, также мощного активатора свертывания. Макрофаг распознает апоптозную клетку тремя способами, причем тип распознавания зависит от вида клетки и от стадии процесса.

При 1-м типе взаимодействие макрофага и апоптозной клетки происходит через представленные на

мембране в норме N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин и галактозу, что позволяет им связываться с лектинами макрофагов.

При 2-м типе взаимодействия тромбоспондин, который синтезирует и выбрасывает в микроокружение макрофаг, скрепляет апоптозную клетку и макрофаг через α4β3-интегриновые рецепторы макрофага.

Третий путь имеет наибольшее отношение к АФС, он связан с переходом мембранного ФС с внутренней поверхности мембраны клетки на наружную в самом начале процесса апоптоза. Специфические рецепторы макрофагов распознают этот анионный фосфолипид, что позволяет им вступать в реакцию с апоптозной клеткой.

Однако при распознавании апоптозной клетки могут происходить ошибки. Как уже отмечалось, апоптоз характеризуется усилением процессов образования радикалов кислорода, наиболее активным из которых считается гидроксирадикал, способный напрямую повреждать макромолекулы, включая ДНК, протеины и липиды клеточной мембраны. Радикалы кислорода могут модифицировать как сами по себе фосфолипиды, так и конструкцию фосфолипид-протеинового комплекса двумя путями: прямой путь (через воздействие на аминокислоты β_2-GPI) и непрямой (за счет высокореактивных липидов и радикалов, полученных в результате пероксидации цепочек жирных кислот фосфолипидов). Чувствительность к пероксидации прямо пропорциональна количеству двойных карбоновых связей, т.е. количеству полиненасыщенных жирных кислот, которые являются излюбленными липидными мишенями для радикалов кислорода.

Модификации в результате воздействия радикалов кислорода на фосфолипиды и фосфолипид-протеиновые комплексы могут привести к образованию новых эпитопов, каждый из которых становится антигеном или иммуногеном. Однако новые анти- и иммуногены мембраны способны возникать не только в результате химических превращений в уже существующих эпитопах, но и в результате проявления критических эпитопов, в норме существующих внутри фосфолипидов и фосфолипид-протеиновых комплексов.

Итак, экспозиция анионных фосфолипидов, таких как ФС, на поверхности апоптозных клеток может приводить к специфическому взаимодействию с циркулирующими фосфолипидсвязывающими протеинами (как β_2-GPI). Окислительные изменения на поверхности апоптозных клеток приводят к анти- и иммуногенности соединенного с фосфолипидом мембраны апоптозной клетки β_2-GPI. Таким образом, потенциальная антигенная мишень для АФА — β_2-GPI, связанный с апоптозной клеткой.

При большинстве патологических состояний апоптоз может возникать в разное время в клетках разного типа. Об этом свидетельствует состав мембранных микрочастиц, выделяемых при апоптозе, и в особенности мембранные антигены, обладающие тенденцией взаимодействовать с мембранными протеинами, имеющими сродство к ФС (включая β_2-GPI, протромбин, PC и PS, аннексины) или к ФЭ (кининогены). Разнообразие неоэпитопов, образующихся в результате присоединения этих протеинов, которые могут выступать в роли белков-кофакторов при АФС, вместе с разнообразием типов клеток объясняют гетерогенность фосфолипидсвязывающих АФА. Следовательно, АФА могут указывать на наличие апоптоза. Некоторые АФА реактивны в отношении именно окисленных фосфолипидов.

Интересно, что те же самые факторы, которые указывались выше в качестве причины активации тромбоцитов при описании АФС, относятся также и к индукторам апоптоза (радиация, механическое повреждение, оксиданты, ксенобиотики, рецептор-медиаторные сигналы, TNF и ЛПНП, оксистеролы, аутоантитела, нуклеотиды, тепловой шок и пр.).

На основе всего рассмотренного ранее, мы считаем, что возможно существование непосредственной связи между процессом апоптоза и АФА, и, с нашей точки зрения, это происходит следующим образом.

Аннексин V, который обладает высоким сродством к ФС и в то же время проявляет свойства естественного антикоагулянта, считается своеобразным маркером апоптоза и теперь широко используется как проба на апоптоз клеток.

В физиологических условиях аннексин V связывается с апоптозными клетками, на поверхности которых экспонирован ФС, образуя «протективный щит» и препятствуя тем самым связыванию факторов свертывания с фосфолипидной матрицей и возможному чрезмерному прокоагулянтному эффекту.

АФА имеют свойство образовывать бивалентные комплексы с β_2-GPI или другими белками-кофакторами, могут конкурировать с аннексином V за ФС. Нарушая «аннексиновый щит» они способствуют «обнажению» фосфолипидов на поверхности клеточной мембраны и делают ее доступной для факторов свертывания, провоцируя прокоагулянтный ответ.

С одной стороны, АФА как аутоантитела сами могут индуцировать усиление апоптоза, с другой — воз-

можно, при чрезмерной активации процесса апоптоза аннексины не справляются с повышенными требованиями в связи с чрезмерной экстернализацией анионных фосфолипидов, в результате чего «незащищенные» фосфолипиды включаются в коагуляционный каскад. В свою очередь, активизация процесса апоптоза может вызывать увеличение образования АФА, тем самым замыкая порочный круг.

Таким образом, функция аннексина V состоит в своеобразной «защите» системы гемостаза от возможных негативных результатов физиологического апоптоза.

В заключение следует отметить, что во многих случаях в основе образования аутоантител лежит нарушение процесса апоптоза на различных уровнях организации организма: от клеточного до системного. Упрощенно картину образования АФА следующая.

Нарушение апоптоза во время формирования иммунной реакции может привести к развитию иммунного ответа, направленного против фосфолипид-белкового комплекса. Снижение количества апоптических процессов, которое наблюдалось в экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний, ведет к меньшей экстернализации анионного ФС. Во время реализации толерантности к собственным антигенам сниженное количество образованных фосфолипид-белковых комплексов, а также их неизбежная модификация и возможное нарушение фагоцитоза ведут к моноклональной активации Т- и В-лимфоцитов против этих эпитопов. Важно подчеркнуть, что необязательно появляются новые эпитопы, их должно быть просто меньше некой пороговой величины, при которой иммунная система распознает их как свои. Активация В-лимфоцитов ведет к генерации аутоантител, направленных против фосфолипид-белковых комплексов.

Может развиться обратная картина — увеличенный уровень апоптоза. Это способствует повышению количества ФС и фосфолипид-белковых комплексов, а следовательно, большей их модификации с появлением новых, не известных иммунной системе, эпитопов. Макрофаги, не распознающие новые эпитопы, переключаются на путь иммунного фагоцитоза, что приводит к активации Т-лимфоцитов и генерации антифосфолипидных аутоантител.

Как только появляются первые АФА, и в том, и в другом случае формируется порочный круг: связываясь с неизменными новыми фосфолипид-белковыми комплексами на поверхности апоптозных клеток, они потенцируют формирование иммунной реакции, а также сдвигают коагуляционный гомеостаз в прокоагулянтную сторону.

5.5.2.5. Участие системы комплемента в патогенезе АФС

В последнее время все больше внимания уделяется изучению роли процессов воспаления в патогенезе тромбозов и репродуктивных потерь, связанных с АФС. К одному из участков реакций воспаления относится система комплемента. Система комплемента представляет собой важнейший фактор гуморального иммунитета, в состав которой входят более 30 глобулинов плазмы крови. Система комплемента активируется при образовании комплекса антиген—антитело и призвана защитить организм от воздействия чужеродных агентов. Комплемент участвует в лизисе микробных и других клеток (например, опухолевых), анафилаксии; ряд его компонентов обладают хемотаксической активностью, активируют моноциты, нейтрофилы, эндотелиальные клетки, способствуют запуску провоспалительных реакций и формированию тканевых повреждений.

Механизм активации системы комплемента представляет собой каскад ферментативных реакций, подобный коагуляционному каскаду. Существуют классический и альтернативный пути активации комплемента. Оба эти пути заканчиваются активацией компонента С3, который, в свою очередь, активирует компонент С5. В результате на мембранной поверхности образуется мембраноатакующий комплекс С5b—С9, который повышает проницаемость мембраны и вызывает лизис клетки. Для активации комплемента по классическому пути необходимо образование комплекса антиген—антитело. К нему присоединяется компонент С1, который распадается на субъединицы С1q, С1r, С1s. Далее на мембране клетки или на бактериальной поверхности происходит последовательная реакция усиливающегося каскада. Под действием компонента С1s активируются компоненты С4, а затем С2 с образованием конвертазы компонента С3 — С4b2a. Кроме того, классический путь комплемента может активироваться под действием С-реактивного белка и сывороточного амилоида В при их взаимодействии с компонентами ядра клеток, подвергающихся процессам некроза или апоптоза.

Альтернативный путь активации комплемента не требует присутствия антитела. При этом активированные компоненты комплемента непосредственно связываются с патогеном. В физиологических условиях наблюдается постоянный спонтанный гидролиз

компонента С3. Продукт гидролиза С3b связывается на поверхности антигена с фактором В (протеином, гомологичным компоненту С2). Фактор D расщепляет фактор В с образованием конвертазы компонента С3 — С3bBb, которая стабилизируется при помощи фактора Р (пропердина).

Продукты протеолиза компонентов комплемента (например, С3а, С3b, С5а, С5b) обладают высокой биологической активностью.

Компонент С3а — анафилотоксин — связывается с рецепторами на лейкоцитах и участвует в активации воспалительного каскада.

Продукты дальнейшего расщепления компонента С3b взаимодействуют с β_2-интегринами, присутствующими на поверхности лейкоцитов и участвующими в воспалительных и иммунных реакциях.

Компонент С5а — мощный хемоаттрактант и анафилотоксин — привлекает нейтрофилы и моноциты в зону воспаления, активирует ЭК. Действие компонента С5а опосредовано через его мембранный рецептор С5aR.

Существует целый ряд мембранных и плазменных регуляторов комплемента, предотвращающих разрушение собственных тканей организма под действием системы комплемента. К наиболее важным из них относятся факторы, способные инактивировать фактор С3, т.е. фактор, участвующий как в альтернативном, так и в классическом пути комплемента. Среди ингибиторов компонента С3 различают два мембранных протеина — фактор ускорения распада (DAF), который инактивируют конвертазу С3 и блокирует дальнейшую активацию комплемента, и мембранный кофакторный протеин (MCP), инактивирующий компоненты С3b и С4b. Протеин CD59 и PS ингибируют формированием мембраноатакующего комплекса. Кроме того, существуют плазменные ингибиторы комплемента, такие как С1-ингибитор, фактор Н (ингибирует С3) и С4-связывающий протеин.

Участие системы комплемента в патогенезе синдрома потери плода при АФС. Данные последних экспериментальных исследований свидетельствуют о важной роли системы комплемента в генезе репродуктивных потерь, развитии внутриутробной задержки развития плода, формировании тканевых повреждений. У мышей мембраноассоциированный белок Crry является ингибитором комплемента и выполняет функцию, сходную с человеческими протеинами DAF и MCP — инактивирует компоненты С3 и С4. Значение адекватного ингибирования системы комплемента для нормального течения беременности было показано в опыте с мышами, имеющими неактивный ген Crry [Kim Y.U. et al., 1995]. Эмбрионы с генотипом Cryy-/- погибали внутриутробно в 100% случаев. В условиях циркуляции АФА наблюдается постоянная активация системы комплемента, механизмы защиты оказываются несостоятельными, что приводит к формированию воспалительных процессов и тканевого повреждения у плода. В опытах на мышах было показано, что пассивный перенос человеческих АФА IgG вызывает активацию комплемента, тогда как при ингибировании системы комплемента удается предотвратить потери плода и внутриутробную задержку роста плода [Girardi O. et al., 2003]. Более того, введение мышам ингибиторов компонента С3 препятствовало отложению комплемента в децидуальной оболочке и позволяло предотвратить акушерские осложнения. Роль системы комплемента в генезе репродуктивных потерь подтверждается также в эксперименте с мышами, имеющими мутантный ген С3: несмотря на введение им АФА потерь плода или задержки роста плода у таких животных не наблюдалось [Holers V.M. et al., 2002]. Ведущую роль в развитии тканевых повреждений у плода может играть активация воспалительного ответа, который индуцируется в условиях активации лейкоцитов при взаимодействии компонента С5а со своими рецепторами С5aR на клеточной поверхности. Так, после введения АФА у погибших плодов выявляется массивная лейкоцитарная инфильтрация. Блокада рецепторов С5aR позволяет предотвратить осложнения беременности у мышей при введении АФА [Girardi G. et al., 2003].

Возможный патогенез репродуктивных потерь у пациенток с АФС можно представить следующим образом. В плацентарном кровотоке происходит активация системы комплемента под действием АФА. Компонент С5а способствует привлечению моноцитов, нейтрофилов, тучных клеток, из которых высвобождается большое количество медиаторов воспаления, включая хемокины, цитокины, протеолитические ферменты, свободные радикалы кислорода. Протеазы, секретируемые клетками воспаления, непосредственно расщепляют С5 и способствуют дальнейшей активации комплемента. В результате этих процессов происходит активация процессов воспаления, коагуляции и развитие тканевых повреждений плаценты и плода (рис. 5.9).

Участие системы комплемента в патогенезе тромбозов при АФС. Активация комплемента играет также роль в развитии тромбоэмболических осложнений при АФС вследствие активации провоспалитель-

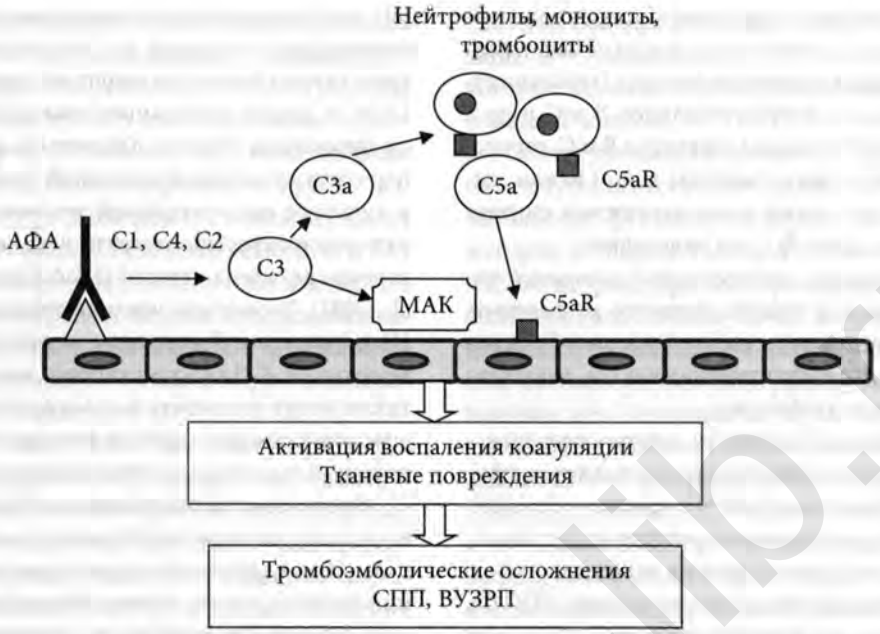


Рис. 5.9. Участие системы комплемента в патогенезе осложнений АФС:
АФА — антифосфолипидные антитела; ВУЗРП — внутриутробная задержка роста плода;
МАК – мембраноатакующий комплекс; СПП — синдром потери плода

ного и протромботического фенотипа. Так, компоненты комплемента C3a и C5a при взаимодействии со своими рецепторами могут активировать эндотелий как непосредственно, так и опосредованно за счет активации тромбоцитов и фагоцитов. У крыс блокада рецептора C5aR позволяла предотвратить тромбообразование и аккумуляцию лейкоцитов [Kondo C. et al., 2001]. C5a стимулирует экспрессию PAI-1 в тучных клетках и базофилах, выброс TNF-α из лейкоцитов, который активирует экспрессию TF на эндотелии и моноцитах, и наконец, C5a непосредственно активирует выброс TF из ЭК.

Таким образом, эффекты комплемента отражают тесную взаимосвязь процессов воспаления и коагуляции.

Роль системы комплемента в развитии тромботических осложнений у пациентов с АФС подтверждается в ряде экспериментальных исследований. Так, у мышей с мутантным геном C5 введение АФА не вызывает развитие тромбофилии [Pierangel S.S. et al., 2003].

Мембраноатакующий комплекс также способен индуцировать провоспалительные и прокоагулянтные пути при взаимодействии с мембранными G-белками. Вероятно, большинство клеток организма в физиологических условиях устойчивы к литическому эффекту мембраноатакующего комплекса и большее значение играет именно активация клеток (моноцитов, эндотелиоцитов), индуцированная мемран-атакующим комплексом. Как уже упоминалось выше, мембраноатакующий комплекс регулируется при помощи CD59. Было показано, что CD59 препятствует тромбообразованию на гломерулярном эндотелии, а после введения моноклональных антител к CD59 активируется образование мембраноатакующего комплекса и наблюдается формирование тромбоцитарных тромбов и отложение фибрина [Nangaku M. et al., 1998].

Хотя патогенетические механизмы АФС крайне разнообразны, система комплемента играет важную роль в развитии двух основных проявлений этого синдрома — тромботических осложнений и репродуктивных потерь. Ингибиторы системы комплемента показали свое положительное влияние в качестве профилактики тромбозов и потерь плода в условии эксперимента и, возможно, окажутся эффективными и у человека.

5.5.2.6. Патогенез тромбоза при инфекционно-обусловленном АФС

На сегодняшний день доказано, что одним из стимулов, вызывающих аутоиммунную активацию системы иммунитета, является инфекционный фактор. Многие инфекции как острого, так и латентного

течения способствуют в организме возникновению тромбофилического состояния вследствие непосредственного поражения эндотелия сосудов (герпесвирусы, ВИЧ, аденовирус, вирусы гепатитов В и С и др.), развитию АФС (ВИЧ, вирусы гепатитов В и С, герпесвирусы, вирус кори, энтеровирусы и др.) и/или иммунологических патологий из-за нарушения синтеза цитокинов и активации fg12 на эндотелии.

Патогенез развития аутоиммунных состояний при инфекционном процессе может состоять из 4 звеньев.

1. Прямого поражения микробами лимфоцитов или антигенпрезентирующих клеток, ведущего к иммунному дисбалансу:
   - стимуляции экспрессии в норме неэкспрессированных (спрятанных) аутоантигенов;
   - стимуляции иммунитета против экспрессируемых, но в норме непатогенных аутоантигенов (например, против молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), протеина теплового шока и др.).
2. Непрямого влияния микробов (без поражения аутоиммунных клеток-мишеней):
   - поликлональной активации аутореактивных клеток или аутоантител под влиянием вирусного или бактериального антигена или суперантигена с образованием иммунных комплексов, нарушением элиминации аутоантигенов, нарушением генерации регуляторных Т-клеток с помощью антигенпредставляющих клеток;
   - инфекционно-вызванных нарушений в цепи идиопатическо-антиидиопатического взаимодействия (антиидиопатический иммунитет к клеткам хозяина, которые взаимосвязаны с инфекционным агентом);
   - феномена молекулярной мимикрии между инфекционным агентом и клеткой хозяина.

В качестве *примера прямого воздействия инфекции* при развитии аутоиммунных болезней может служить развитие миокардита под влиянием вируса Коксаки В3. Непосредственное поражение кардиомиоцитов приводит к выставлению на поверхности мембран антигенных эпитопов, в норме недоступных для воздействия иммунной системы. В случае инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ), происходит непосредственное поражение им В-клеток через комплементарный рецептор 2-го типа (CD21), что вызывает поликлональную активацию В-клеток и развитие мононуклеоза. В дальнейшем эта инфекция может стать латентной и выявляться внутри пораженных В-лимфоцитов у больных ревматоидным артритом и СКВ. Вирусы могут непосредственно вызывать нарушение регуляции молекул ГКГС и других иммунных молекул вне зависимости от цитокинов. Вирусы Коксаки В4 и эпидемического паротита становятся причиной поражения β-клеток в культуре поджелудочной железы эмбрионов и нарушают экспрессию молекул человеческого лейкоцитарного антигена класса I (HLA I класса) [Rubin L.J. et al., 2002]. Реовирусы усиливают экспрессию молекул HLA I класса в β-клетках и индуцируют экспрессию молекул HLA II класса в тиреоидных клетках. Вирусы также могут усиливать и способствовать клеточному апоптозу, вызывая нарушение клиренса или изоляции потенциально иммуногенных молекул.

Протеины теплового шока (ПТШ) синтезируются в клетках, подвергшихся стрессу, включая и инфекцию. Они взаимодействуют с другими клеточными протеинами, чтобы совместно осуществлять защитную функцию клетки путем транспорта, активации/инактивации и деградации. ПТШ имеют выраженные иммуногенные функции. Они могут повреждать внутриклеточный процессинг белков и приводить к выработке потенциально иммуногенных пептидов или формировать иммунные комплексы с клеточными протеинами, высвобождаемыми при вирусной инфекции. При некоторых аутоиммунных заболеваниях отмечается повышенный уровень ПТШ-антител и ПТШ-реактивных Т-клеток. Например, при синдроме Шегрена выявляется сочетание аутоантител к рибонуклеопротеинам совместно с вирусами или ПТШ.

При развитии аутоиммунных заболеваний на фоне вирусной инфекции в инициации процесса важную роль играет *молекулярная мимикрия* антигенов вируса, общих с антигенами тканей хозяина. При этом антитела, направленные против поверхностных вирусных гликопротеинов, становятся аутоантителами к собственному поверхностному белку организма. Это подтверждает предложенную в 1985 г. Fujinami и Oldstone модель молекулярной мимикрии вирусов и специфичных аутоантигенов для развития аутоиммунитета. Иммунный ответ на эти антигены может разрушать иммунорегуляторный процесс, в норме предотвращающий аутореактивные ответы.

Примером тому служит доказанный феномен мимикрии цитомегаловируса (ЦМВ) и специфичного поверхностного клеточного протеина CD13 (аминопептидаза N). CD13 присутствует на всех ЦМВ-чувствительных клетках, и патогенез подавления вирусной инфекции заключается как раз в выработке

специфичных антител к этому белку. Во время сборки нуклеокапсидов вируса в комплексе Гольджи CD13 встраивается в его поверхностные структуры. Еще один показательный пример этого феномена — развитие аутоиммунного гепатита 2-го типа на фоне персистирующей вирусной инфекции (вируса гепатита С — HCV), когда антигены HCV мимикрируют под молекулы цитохромов P450 (CYP) 2D6, 2A6 и 2A7 и микросомальные протеины печеночных клеток, что приводит к инфильтрации печени аутореактивными цитотоксическими Т-лимфоцитами и выработке специфичных противопеченочно-почечных микросомальных аутоантител.

Перекрестные иммунные ответы могут формироваться как на гуморальном (антитела), так и клеточно-обусловленном (Т-клетки) уровне, либо на обоих. Антитела могут распознавать как структурные детерминанты в клеточной стенке, так и линейные последовательности аминокислот, т.е. пептиды. В связи с этим антитела, соединяясь с этими антигенами, вызывают разрушение клетки либо путем активации комплемента, либо путем антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ). Клеточный поверхностный протеин является ключевой молекулой, при связи с которой антител запускается активация комплемента и лизис клетки. Таким же образом клетки, имеющие в своем составе эти детерминанты, погибают через Fc-обусловленное связывание с Т-киллерами.

Как известно, в механизме возникновения классического Т-клеточного иммунного ответа на инфекционный антиген участвуют белковый антиген, молекула ГКГС, которая представляет антиген на поверхности клетки, и αβ-Т-клеточный рецептор (αβ-TCR). Т-клетки связываются с пептидом только с помощью молекулы ГКГС. Затем Т-клетки приобретают специфичность путем связывания молекулы антитела с Fc-рецептором на своей поверхности. А при связи с Т-киллерами через активированные Fc-рецепторы запускаются АЗКЦ и лизис клетки. В дальнейшем, при повреждении или лизисе клетки внутриклеточные протеины (до этого спрятанные внутри клетки) становятся доступными для воздействия антител с последующей активацией комплемента и синтезом медиаторов воспаления.

Такой же механизм наблюдается при апоптозе клеток, инициатором которого могут быть различные вирусы и бактерии. Следствием запуска воспалительного ответа считается нарушение экспрессии на пораженных клетках молекул ГКГС и молекул адгезии. В дальнейшем клетки, подвергшиеся лизису или апоптозу, привлекают в очаг воспаления макрофаги, которые вызывают дальнейшую активацию аутореактивных Т-клеток.

Сейчас доказано участие CD4-лимфоцитов в развитии аутопатологии. Во-первых, CD4-Т-лимфоциты выполняют функцию хелперов для синтеза антител, которые непосредственно становятся аутоантителами. Во-вторых, при экспериментах на мышах было выявлено, что болезнь может непосредственно передаваться с помощью CD4-клеток. При заражении мышей аутоиммунным энцефаломиелитом с помощью миелина или пептидов миелина происходило развитие иммунного ответа против миелина. Т-клетки, изолированные в дальнейшем из лимфатических узлов, и активированные *in vitro* со специфическим аутоантигеном к миелину, могли перенести заболевание при введении их здоровым мышам. CD8-лимфоциты в этом эксперименте защищали животных от агрессии CD4-клеток. Однако CD8-клетки также могут играть роль в развитии аутоиммунных болезней, например участвуют в генезе некоторых видов диабета в эксперименте на мышах. При этом заболевание, инициированное вирусной инфекцией, вызывается с помощью цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ). При развитии воспаления в поджелудочной железе, она становилась местом сосредоточения ЦТЛ, которые были выделены и имели фенотип CD8.

Суперантигены — это бактериальные, микоплазменные, вирусные или ретровирусные протеины, которые активируют значительную часть Т-клеток путем параллельного связывания молекул HLA II класса на антигенпрезентирующих клетках, в частности В-клетках, с их неполиморфными изменчивыми концами цепей β, Vβ или TCR. При распознавании одного или нескольких Vβ суперантигены могут активировать в среднем 1:10 Т-клеток или в 100 тыс. раз больше Т-клеток, чем может активировать обычный пептидный антиген, представленный молекулой HLA II типа. В отличие от Т-клеточных митогенов суперантигены специфичны, но не ограничены молекулами HLA II класса. Кроме того, они могут стимулировать CD4- и CD8-лимфоциты без связывания с HLA II класса.

Суперантигены имеют малый размер от 20 до 30 кДа и в отличие от классических HLA-зависимых антигенов не нуждаются в дополнительном внутриклеточном процессинге до малых частиц. Они являются на сегодняшний день самыми мощными из известных Т-клеточных митогенов с очень высокой степенью аффинности. Активация большого

количества Т-клеток под их воздействием приводит к быстрому нарушению Т-клеточной пролиферации (анергии), которая иногда может быть восстановлена с помощью экзогенно вводимого IL-2. Кроме активации Т-клеток суперантигены также могут вызывать поликлональную активацию В-клеток, несущих молекулы HLA II класса в составе своих мембран.

Таким образом, в отличие от молекулярной мимикрии суперантигены не влияют на экспрессию перекрестных эпитопов, но, усиливая значительное количество иммунных клеток, способны активировать клетки, потенциально опасные для развития аутоиммунитета. Также суперантигены могут вызвать или увеличить экспрессию аутоантигенов или перекрестных антигенов [Fitzmaurice D.A. et al., 2002]. Среди суперантигенов можно привести следующие: например, стафилококковый энтеротоксин вызывает кишечную инфекцию и шок (синдром токсического шока); стрептококковый М-протеин и пирогенный экзотоксин — ревматическую лихорадку, псориаз и шок; *Mycoplasma arthritidis* — артриты и шок у мышей; эндогенный ретровирус — опухоли у мышей.

Патогенез *развития и поддержания аутоиммунного состояния при инфекционном процессе* **зависит от цитокинов**, синтезируемых в избыточном количестве в очаге воспаления и приводящих к потери толерантности к собственным аутоантигенам и деструктивной активации аутореактивных клеток. Все иммунные ответы в организме модулируются под воздействием цитокинов, которые влияют на клеточную пролиферацию, выживание, дифференциацию, представление антигенов и др.

К синтезу цитокинов способны как $CD4^+$-, так и $CD8^+$-лимфоциты, однако $CD4^+$ синтезируют их в гораздо большем количестве. В зависимости от преобладания цитокинового профиля $CD4^+$-Т-клетки дифференцируются на две большие группы: цитотоксические, определяющие клеточный иммунитет, Т-хелперы типа 1 (Th_1), или стимулирующие рост и гуморальный иммунитет Т-хелперы типа 2 (Th_2). Когда первичные Т-клетки впервые выходят из тимуса, они секретируют цитокины как Th_1-, так и Th_2-пути, и на стадии созревания носят название Th0. После их активации антигеном они превращаются в клетки памяти и приобретают специфичность, характерную для того или иного типа Т-клеток.

Th_1- и Th_2-клетки не отличаются друг от друга по фенотипу, но различны по характеру цитокиновой секреции. Th_1-клетки вырабатывают такие цитокины, как интерферон-гамма (IFN-γ), интерлейкины-2 и -3 (IL-2, IL-3), факторы некроза опухоли (TNF, ФНО) -альфа и -бета и др. Th_2-клетки вырабатывают в основном IL-3–6, -9–10, -13–14, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), лейкемия-ингибирующий фактор (ЛИФ). Th_1- и Th_2-клетки находятся в постоянном антагонизме друг к другу: цитокины, выделяемые Th_1-лимфоцитами, подавляют Th_2-цитокины, и наоборот.

Развитие аутоиммунных состояний связано с нарушением секреции (избыточной выработки) или регуляции выработки цитокинов (снижение секреции факторов супрессии). И аутоиммунные болезни могут быть поделены на группы в зависимости от преобладания Th_1- или Th_2-иммунного ответа. Th_1-ответ характерен для органно-специфичных аутоиммунных состояний (экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа). А для аллергических реакций с избыточной продукцией IgE и активацией тучных клеток больше характерен Th_2-иммунный ответ. При некоторых аутоиммунных болезнях (СКВ, ревматоидный артрит) наблюдается активация обоих (Th_1 и Th_2) иммунных ответов. Кроме того, доказана роль некоторых цитокинов (IL-10) в сверхстимуляции В-клеточного клона лимфоцитов с выработкой аллоиммунных аутоантител.

5.5.3. Патогенез инфекционно-обусловленного АФС

Патогенез развития АФС при наличии бактериальных инфекций связан с содержащимися в стенке грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов антигенных комплексов.

В условиях эксперимента иммунизация кроликов липополисахаридным комплексом *Salmonella typhimurium* вызывала β_2-GPI-зависимое образование аКЛ и ВА, а также поликлональную активацию В-клеточного иммунитета у наблюдаемых животных. Механизм патогенетического влияния липополисахаридов (ЛПС) на развитие аутоагрессии заключается в том, что под действием активируемых им TNF-α и IL-1 развивается апоптоз эндотелиоцитов, способствующий окклюзионной васкулопатии и выработке аутоантител. Кроме того, ЛПС вызывает активацию комплемента с высвобождением анафилотсинов C3a и C5a, что приводит к активации тромбоцитов и нейтрофилов с тем же эффектом.

Эндотоксинемия также имеет прямое отношение к чрезмерной экспрессии TF моноцитами, что способствует запуску и поддержанию тромботического

процесса. Тромбогенные свойства различных бактерий определяются также содержащимися в их стенке рецепторами для различных белков плазмы. Так, в клеточной стенке *St. aureus* Hawiger и соавт. (1982) нашли рецептор для γ-цепей фибриногена, названный клампинг-фактором (ClfA). При взаимодействии бактерий и фибриногена происходит мгновенное склеивание бактериальных клеток. Это сродство настолько велико, что реакция происходит даже при наличии низкой концентрации фибриногена.

В последних исследованиях, проведенных D.N. Eidhin и соавт. (1999), был выявлен новый адгезин для α- и β-цепей фибриногена, названный клампинг-фактором B (ClfB) [Cojocaru I.M. et al., 2003]. Эта способность бактерий связываться как с локализованными на стенках сосудов, так и находящимися в свободном состоянии тромбами способствует не только местному, но и генерализованному распространению инфекционного процесса в организме.

Патогенез развития АФС при наличии вирусных инфекций связан с феноменом молекулярной мимикрии антигенов вирусов, общих с антигенами тканей хозяина.

Также при развитии АФС выработка АФА также может быть спровоцирована β_2-GPI-подобными-фосфолипидсвязывающими продуктами многих известных вирусов и бактерий. Некоторые вирусы (например, ЦМВ, вирус простого герпеса — ВПГ) способны напрямую поражать эндотелиоциты, что приводит к развитию васкулитов, тромбозов, тромбоцитопении и, возможно, является пусковым моментом развития атеросклероза. Способность вирусов вызывать апоптоз клеток с возникновением на поврежденных мембранах очагов, богатых анионными фосфолипидами (ФС) вследствие повышенного образования IL-1 и TNF-α, обеспечивает связь с ними различных кофакторов с образованием антигенных мишеней с последующей выработкой на них аутоиммунных антител (антифосфотидилсерины — аФС).

Интересно изучение **типа и кофакторной активности продуцируемых АФА** у больных различными инфекциями, а также их роли в развитии тромботических и акушерских осложнений.

Многие исследователи полагают, что в сыворотке больных инфекционными заболеваниями присутствуют главным образом антитела, реагирующие с фосфолипидами в отсутствие кофактора (β_2-GPI), поэтому они как бы не имеют тромбогенного значения, и их роль остается пока неразгаданной. Также не была выявлена кофакторная связь АФА у больных с инфекционными заболеваниями с протромбином, аполипопротеином A1 или аннексином V. Антипротромбиновые антитела в исследованиях Roubey RAS (1996) обнаружили лишь у 20% больных с наличием ВА на фоне инфекционных заболеваний, тогда как на фоне СКВ эти антитела отмечались в 70% случаев.

Наиболее полно изучена роль ВИЧ-инфекции в генезе развития АФС и ассоциированных с ним тромбозов. В основном в литературе представлены сообщения об отсутствии связи ВИЧ с АФС, а наличие АФА объясняется их истинно аутоиммунной природой вследствие чрезмерной активации В-клеточного иммунитета и дисрегуляции иммунной системы.

Другим объяснением отсутствия тромбогенного действия АФА при ВИЧ-инфекции считается возможная связь ВИЧ-1 с Т-клеточным апоптозом, вызванным аФС класса G, так как ФС выявляются в большом количестве на мембранах апоптичных лимфоцитов, их постоянная экспрессия стимулирует выработку антител, которые путем взаимодействия с макрофагами обеспечивают фагоцитоз поврежденных клеток через механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности. Тем не менее, не доказывая кофакторной зависимости АФА, ряд ученых отмечают повышенное тромбообразование при ВИЧ-1-инфекции. Объяснением этому может служить низкая кофакторная активность с высоким порогом чувствительности возможных выполняемых тестов и чрезмерное потребление кофакторов при выраженной активности АФС, что приводит к ложноотрицательным результатам исследований.

Интересна также гипотеза о наличии β_2-GPI-подобных фосфолипидсвязывающих белков в составе мембран некоторых вирусов, что, однако, не было продемонстрировано на примере ВИЧ. Единственный доказанный механизм тромбообразования на фоне ВИЧ и других инфекций — снижение активности естественных антикоагулянтов PC и PS в результате выработки специфичных аутоантител к этим белкам, которые также могут выступать в роли кофакторов для АФА в механизме развития тромбозов у больных различными инфекционными заболеваниями. Также в литературе встречаются сообщения о приобретенном дефиците PS и кофактора гепарина II у больных ВИЧ-инфекцией.

Существуют и другие точки зрения. Так, на фоне некоторых вирусных и бактериальных инфекций, в частности парвовирусной инфекции и лепры, что доказано рядом исследователей, вырабатываемые АФА требуют присутствия кофактора β_2-GPI для

связи с фосфолипидом. Но даже опираясь на мнение тех исследователей, которые убеждены в отсутствии кофакторной зависимости АФА у больных инфекционными заболеваниями, нельзя не отметить повышенную частоту различных тромботических осложнений у таких больных.

Таким образом, при вирусной инфекции кофакторами АФА могут быть не наиболее распространенные из них (β_2-GPI или протромбин), а другие белки, считающиеся важнейшими антикоагулянтами, такие как аннексин V, PC, PS, тромбомодулин и др.

Отмечается среди исследователей и наблюдение о наличии значительной схожести между некоторыми вирусными и микробными агентами и β_2-GPI. В эксперименте иммунизация интактных мышей микробными пептидами, схожими по антигенной структуре с β_2-GPI, вызывала выработку анти-β_2-GPI-антител (84 и 43 — новый).

Роль **аннексина V** (плацентарного антикоагулянтного протеина-1) велика в генезе СПП у больных АФС при наличии вирусной инфекции.

Снижение его на поверхности ворсинок приводит к развитию тромбозов и инфарктов плаценты. Дело в том, что трофобласт — это единственная ткань в организме, которая длительно экспонирует на своей поверхности анионные фосфолипиды, так как слияние клеток и рост синцития продолжается почти всю беременность. При этом антикоагулянтная роль аннексина V заключается в способности связываться с прокоагулянтными фосфолипидами, тем самым предотвращая их прокоагулянтную функцию. Поэтому во время физиологической беременности, несмотря на длительную экстернализацию анионных ФС на поверхности трофобласта, не происходит постоянного тромбообразования.

На фоне инфекционного процесса возможна выработка аутоантител к этому белку, что вызывает апоптоз в культуре ЭК *in vitro*. Они вытесняют аннексин V с поверхности эндотелиоцитов и клеток трофобласта. При этом некоторые антитела к аннексину V обладают ВА-активностью. При развитии АФС АФА нарушают межмолекулярные связи аннексина V, удаляют его с поверхности трофобласта и используют в качестве кофактора при связывании с фосфолипидами. Это приводит к гиперкоагуляции и потери беременности. И по мере увеличения срока гестации процессы тромбообразования в сосудах плаценты становятся все более значимыми.

Кроме того, при соприкосновении экспрессированных ФС поврежденных мембран возможен непосредственный запуск ими внутрисосудистого свертывания без участия АФА.

Способность вирусов вызывать изменение *конформации* некоторых фосфолипидов с ламеллярной на *гексагональную* обеспечивает связь с ними ВА, имеющих тропность к гексагональным фосфолипидам без присутствия кофактора. И хотя гексагональные фосфолипиды не были обнаружены в мембранах живых клеток, возможно, что некоторые из них (ФЭ) под влиянием вирусной инфекции приобретают эту форму до возникновения апоптоза, в частности при активации эндотелия тромбоцитами. Именно связи ВА с ФЭ придается роль в подавлении активности PC у больных АФС, так как ФЭ является фосфолипидом, поддерживающим активацию PC тромбомодулин-тромбиновым комплексом. Это было доказано в исследованиях по укорочению время свертывания крови у больных с наличием ВА с использованием ФЭ-липосом.

Также K.L. Hassell (1994) выявил выраженную корреляцию между наличием антител к гексагональным ФЭ и низким уровнем свободного PS у ВИЧ-инфицированных мужчин.

Помимо отличия кофакторной зависимости АФА при инфекционной патологии и АФА при аутоиммунных заболеваниях также наблюдается расхождение в их *функциональной активности*. При изучении влияния выделенных аКЛ у пациентов с АФС и сифилисом на активацию и агрегацию тромбоцитов было обнаружено, что в присутствии низких концентраций активаторов тромбоцитов (тромбин, АДФ или коллаген) повышенная агрегация тромбоцитов отмечалась в крови больных АФС, а не больных сифилисом. В другом исследовании АФА при АФС, а не при сифилисе, ингибировали превращение протромбина в тромбин (протромбиназная активность) в реакции при использовании липосом, состоящих из ФС и фосфатидилхолина (ФХ).

При изучении *спектра АФА* на фоне инфекционных заболеваний наблюдается преобладание антител к отрицательно заряженным фосфолипидам (КЛ, ФС) по сравнению с нейтральными фосфолипидами (ФЭ, ФХ) всех трех представленных классов (IgG, -M, -A). Некоторые авторы подчеркивают роль именно IgM аКЛ в генезе развития тромбозов у больных различными инфекциями, активность которых не кофакторозависима.

Интересны сообщения о том, что причиной невынашивания беременности у больных АФС при наличии инфекционной патологии считаются антитела

к ФС и ФЭ класса М, которые, обладая способностью к адгезии, способствуют слиянию клеток и превращению цитотрофобласта в синцитиотрофобласт. В условиях эксперимента *in vitro* аФС и аФЭ (но не аКЛ) ингибировали нормальное формирование синцития. Это приводило к потерям беременности на ранних сроках гестации. Другие авторы придают значение лишь аКЛ класса G, считая их единственно возможно задействованными в генезе развития потерь беременностей у больных АФС.

В генезе тромбозов при АФС на фоне инфекции важную роль играет **активация эндотелиоцитов** под влиянием АФА и микробных частиц. Культивированные ЭК, инкубированные с АФА, экспрессируют повышенный уровень молекул адгезии. Тромбогенные эффекты АФА опосредуются через ICAM-1, VCAM-1 и Р-селектин.

Некоторые микробы (вирусы) и АФА могут повреждать естественную тромборезистентность эндотелиоцитов. Вирусы, являясь эндотелиотропными, непосредственно инфицируют эндотелий и способствуют развитию в нем воспалительной реакции, повышенной выработке цитокинов и формированию тромботических бляшек. *Происходит это следующим образом.*

1. Ингибируются антикоагулянтные/антитромботические свойства сосудистого эндотелия под влиянием непосредственного действия вирусов, а также эффекторов воспаления (TNF-α и др.), выделяемых при повреждении эндотелия АФА.

В норме эндотелиоциты синтезируют и экспрессируют на своей поверхности сложный комплекс гепарансульфат—протеогликана (ГСПГ), играющего важную роль в связывании и активации антитромбина III (АТ III), отвечающего за инактивацию нескольких факторов свертывания (тромбин и активированные факторы IX, X, XI и XII). Некоторые вирусы (например, герпесвирусы) уменьшают синтез и экспрессию ГСПГ эндотелием, а также снижают экспрессию эндотелиоцитами тромбомодулина, что ведет к уменьшению тромбомодулинзависимой активации РС, и способствует повышенному тромбинообразованию. АФА IgG могут непосредственно связываться с PC/PS, используя их в качестве кофактора.

2. Вирусы и АФА способны индуцировать прокоагулянтные/протромботические свойства эндотелия путем изменения пространственной конфигурации фосфолипидов мембран, усиления экспрессий TF на поверхности эндотелиоцитов и протромбиназы (fg 12) и IL-8 пораженным эндотелием. Так, ВПГ-инфицированные эндотелиальные клетки в присутствии очищенного протромбина, факторов Va и Xa, продуцируют в 2–3 раза больше тромбина, чем неинфицированные эндотелиоциты. Увеличение тромбинообразования, в свою очередь, приводит к повышению агрегации тромбоцитов и снижению простациклинсинтетической функции эндотелия.

Также была предположена роль ВПГ в транзиторном повышении экспрессии TF на поверхности эндотелиоцитов, который в норме не синтезируется этими клетками, но может быть индуцирован эндотоксинами или цитокинами. Так, в ВПГ-инфицированных клетках по сравнению с интактными его экспрессия повышается в 3–4 раза, причем она не зависит от активности вируса и в равной степени встречается и при наличии вирусов с нарушением репликации. Анти-β_2-GPI-антитела IgM и поликлональные анти-β_2-GPI-антитела также способны усиливать продукцию TF на белковом и мРНК-уровне в условиях эксперимента *in vitro.*

Некоторые вирусы, например ЦМВ, способны запускать коагуляционный каскад на своей поверхности, так как содержат необходимые прокоагулянтные фосфолипиды в составе своих мембран.

3. Вирусные частицы и АФА могут нарушать экспрессию молекул адгезии (vWF, Р- и Е-селектина), что приводит к увеличенному связыванию эндотелиоцитами различных клеток-эффекторов воспаления, которые путем секреции цитокинов приводят к «переключению» антикоагулянтных свойств эндотелия на прокоагулянтные.

Р-селектин считается цитоплазматическим протеином, обнаруженным на мембранах телец Вебел—Палада неделящихся ЭК. На фоне стимуляции тромбином, гистамином или белками системы комплемента эти тельца быстро транслоцируются, и их мембраны оказываются включенными в плазматические мембраны клеток, что проявляется их наружной экспрессией. Помимо Р-селектина тельца Вебел—Палада также содержат в своем составе vWF. Повреждение клеток инфекционными агентами и АФА приводит к высвобождению этих факторов.

Р-селектин — основной рецептор для моноцитов, а vWF способствует адгезии тромбоцитов. Основным рецептором для X фактора на эндотелиальных и гладкомышечных клетках считается клеточный протеазный рецептор-1 (EPR-1: *effector cell protease receptor*).

Прикрепление клеток-эффекторов воспаления и тромбоцитов к поверхности эндотелия приводит к высвобождению большого количества цитокинов

и медиаторов воспаления этими клетками, что в дальнейшем поддерживает коагуляционный каскад.

4. Гликопротеины некоторых вирусов (например, ВПГ, GPC, GPE) способны непосредственно осуществлять адгезию X фактора, гранулоцитов и абсорбировать на своей поверхности различные иммунные комплексы. ВПГ-инфицированные эндотелиоциты экспрессируют на своей поверхности Fc- и C3b-рецепторы. При этом вирусный гликопротеин E выполняет функцию Fc-Rp, а гликопротеин C действует как комплементарный C3bi-Rp. Антитела к ВПГ при этом выполняют функцию моста между GPE (Fc-Rp) и гранулоцитами. А GPC ВПГ образует комплекс с фактором X на поверхности инфицированной клетки, что приводит к активации этого фактора и синтезу тромбина, который, в свою очередь, играет значительную роль в нарушении экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов и способствует повышенному связыванию моноцитов.

5. Также вирусы могут снижать синтез t-PA и PAI-1 пораженным эндотелием.

6. Антитела к протромбину обнаруживаются примерно у 60% лиц с наличием АФА, и более $^2/_3$ антипротромбиновых антител класса IgG обладают активностью ВА. Моноклональные и поликлональные IgG с антипротромбиновой активностью усиливают связывание протромбина с клетками эндотелия, увеличивают синтез тромбина на поверхности эндотелиоцитов и укорачивают время коагуляционных тестов.

7. Важной функцией эндотелия считается его участие в регуляции сосудистого тонуса. Эндотелий синтезирует ряд медиаторов, таких как простагландин I_2 (простациклин) (PGI_2) в качестве вазодилататора, и эндотелин и тромбоцит-активирующий фактор в качестве вазоконстрикторов. Вазоконстрикция усугубляет состояние тромбоза. Анти-β_2-GPI-антитела *in vitro* усиливают экспрессию препроэндотелина-1.

Кроме герпесвирусов, *in vitro* доказана роль и других инфекционных агентов, в частности некоторых энтеровирусов (Коксаки B4, полиовирус 1-го типа), вирусов гепатита A и C, *Chlamydia pneumoniae,* аденовируса 7-го типа, вирусов кори и свинки, вируса парагриппа 3-го типа и эховируса 9-го типа, риккетсий и лептоспир в генезе развития локальных тромбозов и атеросклероза.

Несколько лучше других в литературе рассмотрен патогенетический механизм запуска тромботической васкулопатии и развития атеросклероза *Chlamydia pneumoniae* — возбудителя, способного к длительной персистенции, в т.ч. в эндотелиоцитах. Во время персистенции хламидия экспрессирует большое количество протеина HSP60, индуцирующего секрецию TNF-α и матриксных металлопротеиназ макрофагами, имеющих прямое отношение к развитию артериального воспаления и атеросклероза. А лептоспира способна вызывать повреждение эндотелия сосудов и способствовать при этом конформационной перестройке поверхностных фосфолипидных мембран.

Развитие АФС у больных инфекционными, особенно вирусными, заболеваниями не вызывает сомнения. Способность микроорганизмов и продуцируемых под их влиянием цитокинов развивать апоптоз клеток с возникновением на поврежденных мембранах очагов, богатых анионными фосфолипидами, обеспечивает связь с ними различных кофакторов с образованием антигенных мишеней. При этом если эту роль не выполняют наиболее распространенные из них (β_2-GPI, протромбин или аннексин V), то ими вполне могут служить и другие белки, такие как PC, PS, тромбомодулин, фосфолипаза A_2 или кининоген. При этом больные могут иметь антитела как к одному, так и к нескольким белкам плазмы крови. Кроме того, при соприкосновении с экспрессированными ФС поврежденных мембран, возможен непосредственный запуск внутрисосудистого свертывания без участия АФА. Способность вирусов вызывать изменение конформации некоторых фосфолипидов с ламеллярной на гексогональную обеспечивает связь с ними ВА, имеющих тропность к гексагональным фосфолипидам без присутствия кофактора.

5.5.4. Патогенез акушерских осложнений при АФС

Как было рассмотрено ранее, патогенез практически всех клинических проявлений АФС, включая акушерские осложнения, универсален и осуществляется через нарушение микроциркуляции, гемостаза и патологию сосудистой стенки. Однако именно при беременности возникает уникальная, комплексно функционирующая система трех эндотелиальных поверхностей — фетоплацентарного эндотелия, эндотелия сосудов матки и эндотелия трофобласта, выстилающего межворсинчатое пространство. И проявляться эти нарушения могут на всех сроках беременности, начиная с момента зачатия.

АФА многосторонне, напрямую или опосредованно, влияют на процесс имплантации и ранние эмбриональные стадии. К 21-му дню после овуляции ворсины трофобласта уже достаточно васкуализированы и можно констатировать факт установления

маточно-плацентарного кровотока. Именно с этого момента начинается активный контакт с плазмой матери, а значит, и циркулирующими АФА.

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания PAI-1, TF и снижение t-PA и u-PA, снижение металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора эндотелина-1. Эти механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса предотвращают образование геморрагий при инвазии трофобласта.

Со своей стороны эмбрион синтезирует t-PA и u-PA и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации.

К напоминаемому можно добавить, что их синтез ингибируется хорионическим гонадотропином. Эмбрион выделяет также некоторое количество простагландинов. Дозированное разрушение матрикса происходит с помощью ферментов, секретируемых эмбрионом. Клетки эндометрия не фагоцитируются и не разрушаются, а как бы отодвигаются посредством контактного ингибирования. Освободившееся место занимает эмбрион. Влияя на синтез PAI-1 и TF (повышая их экспрессию), АФА усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что может вести к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта.

АФА напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта. Инвазия трофобласта в спиральные артерии связана с продукцией ацетилглицеринового эфира фосфатидилхолина, процесс которого нарушается при наличии АФА.

Также, как было отмечено ранее, весьма весомым фактором представляется снижение уровня IL-3 у беременных с АФС. IL-3 принадлежит к семейству лимфокинов, синтезируемых активированными CD4- и Т-клетками, и относится к активному фактору роста трофобласта, способствует имплантации и развитию плаценты, а также оказывает регуляторное действие на фибринолитические процессы в эндометрии (за счет активации урокиназы, превращающей плазминоген в плазмин). Аспирин считается сильным индуктором продукции цитокинов и в особенности IL-3, что частично объясняет его эффективность в малых дозах для лечения АФС.

Возникает вопрос, почему тромбообразование не происходит на протяжении всей физиологической беременности. Ответ на этот вопрос дает гипотеза «аннексинового щита».

Ко всему приведенному еще раз дополним, что исследования последних лет показали, что в процессе дифференцировки трофобласта одновременно с экстернализацией фосфолипидов происходит выработка аннексина V, естественного антикоагулянта, с высокой специфичностью связывания с фосфолипидами. Сродство аннексина V к отрицательно заряженным фосфолипидами в 1 тыс. раз сильнее, чем протромбина или фактора Ха. Он покрывает фосфолипиды по типу ковра, оказывая местный антикоагулянтный эффект, что препятствует тромбинообразованию во время беременности. АФА в присутствии β_2-GPI нарушают локальную антикоагулянтную активность аннексина V. При этом возможны следующие механизмы снижения поверхностной концентрации аннексина V. Так, АФА:

- блокируют транспорт аннексина V на поверхность апикальной мембраны трофобласта;
- удаляют аннексин V с поверхности трофобласта с последующим его протеолитическим разрушением.

Как было рассмотрено ранее, АФА нарушают эти связи и удаляют аннексин V с гораздо большей поверхности, чем способны покрыть сами, оставляя места для связывания с протромбином.

Помимо тромботических механизмов, патогенез акушерских осложнений при АФС обусловлен и нетромботическими эффектами АФА:

- изменяются адгезивные характеристики предимплантационого эмбриона;
- нарушается слияние синцития;
- снижается глубина инвазии трофобласта;
- подавляется продукция ХГ, стимулирующего выработку в плаценте ответственного за поддержание беременности плацентарного прогестерона.

Эти механизмы также позволяют объяснить неудачные попытки искусственного оплодотворения и пересадки эмбриона у женщин с АФА.

Далее мы отметим, что тромбирование сосудов плаценты и, как следствие, прерывание беременности возможно на различных сроках. Но до сегодняшнего дня исследователей не перестает *интересовать вопрос,* почему местом реализации тромбоза в одном случае является плацента, а в других — сосуды сердца, мозга, сетчатки; что считается фактором, определяющим локализацию тромботического процесса, и, самое главное, обусловливает эпизодический характер процесса.

Многочисленные гистологические исследования плацент от пациенток с АФС представляют собой достаточно пеструю картину. Классифицировать эти морфологические повреждения достаточно сложно. Условно их можно подразделить на три варианта [Levy R.A. et al., 1998].

1. Первичные повреждения маточно-плацентарных сосудов с вторичным повреждением ворсин плаценты. Сюда включают фибриноидный некроз и/или атероз и отсутствие или незавершение физиологической конверсии основных спиральных сосудов. Последний диагноз ставится в случае, когда отсутствует или не завершено эндоваскулярное разрушение трофобластом мышечных и соединительнотканных компонентов децидуальных спиральных артерий, имеющее место при нормальной беременности. При неполноценной конверсии мышечные и соединительнотканные компоненты остаются в стенках сосудов, и сосуды похожи на спиральные сосуды поздней лютеиновой фазы. Вторичные повреждения ворсин включают инфаркты, фиброз конечных ворсин, гиповаскулярные и аваскулярные конечные ворсины.

2. Повреждения, связанные с патологией свертывания: тромбоз спиральных сосудов, избыточное отложение фибрина на поверхности трофобласта и в межворсинчатом пространстве и тромбоз основных сосудов плода и хориона.

3. Повреждения по типу хронического воспалительного процесса: маточно-плацентарный васкулит (мононуклеарная инфильтрация стенок сосудов), плотные децидуальные инфильтраты плазматическими клетками, мононуклеарная инфильтрация ворсин хориона и межворсинчатого пространства.

Плаценты от пациенток, получавших различную терапию во время беременности, также гистологически не нормальны: отмечаются бессосудистые конечные ворсины, маточно-плацентарный васкулит, единичные тромбы, а также избыточное отложение фибриновых масс на поверхности трофобласта.

Таким образом, АФС — иммунная приобретенная тромбофилия, в основе которой лежат нетромботические и тромботические эффекты АФА, обусловливающие развитие системных поражений.

Изучение спектра АФА у пациенток с синдромом потери плода. Мы провели исследование по изучению спектра АФА (суммарные АФА к ФС, ФЭ, ФХ, кардиолипину) и антител к кофакторам фосфолипидов: аннексину V, протромбину, β_2-GPI у пациенток с СПП.

Нами было обследовано 426 женщин с СПП в анамнезе и 89 детей, рожденных у пациенток с данной патологией. Контрольную группу составили здоровые беременные (150 чел.) и дети (50).

Основополагающими критериями для отбора материала были СПП, отягощенный акушерско-гинекологический, а также тромботический семейный анамнез.

Согласно намеченному алгоритму, проводился анализ наследственного анамнеза (n = 275). Так, отягощенный семейный тромбогеморрагический анамнез составлял 47,1%, а семейный акушерский — 54,4%.

Анализ акушерского анамнеза показал, что ранние преэмбрионические потери и бесплодие были у 82 (29,8%) пациенток, ранние преэмбрионические потери и СПКЯ в анамнезе — у 21 (7,6%), самопроизвольный выкидыш — у 140 (50,9%), антенатальная гибель плода — у 53 (19,3%), синдром задержки развития плода — у 54 (19,6%), гестоз — у 32 (11,6%), ПОНРП — у 12 (4,3%).

С *синдромом потери плода в анамнезе* были 275 пациенток, которых разделили на четыре клинические группы:

I (n = 82/29,8%) — пациентки с преобладающими ранними преэмбрионическими потерями (из них неудачи ЭКО — 57%);

II (n = 110/40%) — беременные с ранними выкидышами (до 16 нед.);

III (n = 30/10,9%) — беременные с поздними выкидышами (от 16 до 22 нед.);

IV (n = 53/19,3%) — беременные с доминированием антенатальной гибели плода.

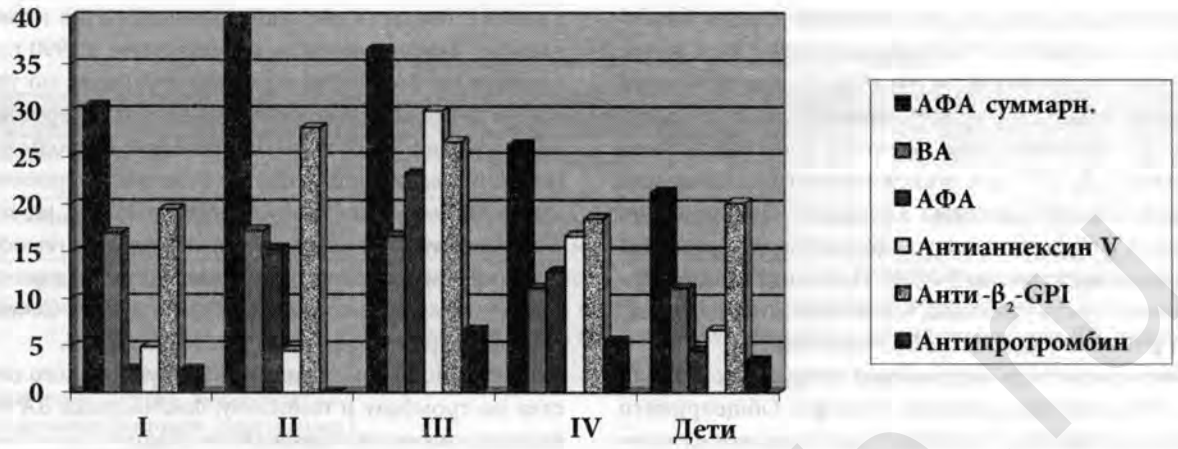
У пациенток ***I группы,*** с ранними преэмбрионическими потерями (n = 82/29,8%) и неудачами ЭКО в 57% (n = 47), по результатам обследования, АФС выявили у 25 (31%) пациенток. Спектр АФА в этой группе следующий: ВА — 14 (18%), АФА — 2 (2%), анти-β_2-GPI — 4 (4%), антитела (АТ) к аннексину V — 16 (20%), АТ к протромбину — 2 (2%).

У беременных ***II группы,*** с ранними выкидышами (до 16 нед.) (n = 110/40%), АФС наблюдался у 44 (40%) пациенток. Спектр АФА при этом представлен следующими результатами: ВА — 19 (17,2%), АФА — 17 (15,4%), анти-β_2-GPI — 5 (21,8%), АТ к аннексину V — 31 (28,1%), АТ к протромбину не обнаружены.

У пациенток ***III группы,*** с поздними выкидышами (от 16 до 22 нед.) (n = 30/10,9%) АФС обнаружили у 11 (36,6%) человек. Спектр АФА при этом таков: ВА — 5 (16,6%), АФА — 7 (23,3%), анти-β_2-GPI — 5 (16,6%), АТ к аннексину V — 8 (26,6%), АТ к протромбину — 2 (6,6%).

У пациенток ***IV группы,*** с антенатальной гибелью плода в анамнезе (внутриутробная гибель пло-

akusher-lib.ru



I – пациентки с ранними преэмбриоическими потерями
II — пациентки с ранними выкидышами (до 16 нед.)
III — пациентки с поздними выкидышами (16–22 нед.)
IV — пациентки с антенатальной гибелью плода (до 16 нед.)

Рис. 5.10. Спектр АФА у пациенток с СПП в анамнезе и у их детей:
АФА — антифосфолипидные антитела; ВА — волчаночный антикоагулянт; СПП — синдром потери плода

да после 22 нед.) (n = 53/19,3%) АФС выявили у 14 (26,4%) беременных. Спектр АФА при этом следующий: ВА — 6 (11,3%), АФА — 7 (13,2%), АТ — анти-β_2-GPI — 9 (16,9%), АТ к аннексину V — 10 (18,6,%), АТ к протромбину — 3 (5,6%).

Всего у пациенток с СПП в анамнезе (n = 275) АФС отметили в 94 случаях (36,5%), при этом спектр АФА был следующим: ВА — 44 (16%), АФА — 33 (12%), анти-β_2-GPI — 23 (8,3%), АТ к аннексину V — 65 (23,6%), АТ к протромбину — 7(2,5%). При обследовании детей (n = 89), рожденных от матерей с циркуляцией АФА, последние обнаружены в 19 (21,3%) наблюдений с особенной закономерностью: антитела у детей выявлялись при условии высоких титров у их матерей (рис. 5.10).

При анализе результатов исследования мы сделали следующие выводы: У пациенток с СПП в анамнезе и у их детей в высоком проценте случаев выявляются АФА. Титр антител у детей коррелирует с уровнем АФА в материнской крови. В спектре антител у пациенток с СПП в анамнезе преобладают антитела к аннексину V. Вероятно, такое большое значение антител к аннексину V у пациенток с СПП объясняется разрушением защитного «аннексинового щита» на поверхности трофобласта при циркуляции этой подгруппы антител. У пациенток с СПП, в т.ч. с ранними преэмбриоическими потерями, в структуре антител к кофакторам превалируют антитела к аннексину V.

5.6. Диагностика АФС

Своевременная диагностика АФС считается основой предотвращения акушерских и тромботических осложнений. Однако она не всегда доступна и проста, а потому требует глубокого понимания вопросов общей патологии и гемостазиологии.

Лабораторная диагностика АФС не может быть отнесена к рутинным методам и требует строгой стандартизации, на что обращают внимание ведущие исследователи этой проблемы во всем мире.

Методом выбора при определении аКЛ, по общему признанию, считается твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), при этом возможно определение идиотипов IgG, IgM, IgA. Поскольку аКЛ связываются с фосфолипидами через β_2-GPI, уже разработаны тест-системы, позволяющие прямо определять концентрацию анти-β_2-GPI-антител. Как уже говорилось выше, определение анти-β_2-GPI более предпочтительно, нежели антител непосредственно к аКЛ.

ELISA для АФА (кардиолипиновый анализ) предназначен для количественного измерения уровня АФА в сыворотке больных с использованием микротитровых плат, покрытых кардиолипином или иным отрицательно заряженным фосфолипидом. В качестве фосфолипида используется преимущественно кардиолипин, но применяются и другие отрицательно заряженные фосфолипиды, такие как фосфатидилсерин,

akusher-lib.ru

проявляющий сходную реактивность. Среды блокируются альбумином бычьей сыворотки или иным подходящим реагентом, затем добавляется сыворотка больного, разведенная, как правило, в бычьей сыворотке. Разбавитель для сыворотки больного должен содержать β_2-GPI для максимального связывания антител с фосфолипидами антигенов. Большинство тестовых реагентов в настоящее время содержат известные концентрации β_2-GPI. После инкубационного периода среда промывается и АФА определяют по маркированным IgG- и IgM-антителам.

Результаты теста выражаются в единицах mpl или GPL. Один mpl эквивалентен 1 мг IgG. Общепринято результаты анализа оценивать как «высокопозитивные» (более 60 mpl U/ml или более 80 GPL), «среднепозитивные» (20–80 GPL или 20–60 mpl U/ml) или «низкопозитивные» (менее 20 GPL или mpl U/ml). Результаты менее 10 GPL или mpl U/ml рассматриваются как отрицательные. Соответствие между данными разных лабораторий для высокопозитивных и отрицательных результатов на IgG и IgM составляет 90%, для среднепозитивных и никопозитивных результатов — более 75%.

В настоящее время разработаны тест-системы для определения антипротромбиновых антител, учитывая, что протромбин выступает в роли кофактора для ВА.

Однако ряд исследователей сообщают, что ВА и высокий титр АКА в большей степени отражают высокий риск тромбозов, нежели анти-β_2-GPI-антитела или антипротромбиновые антитела. В связи с этим рекомендуется следующая последовательность лабораторных исследований [Brandt et al., 1996] (табл. 5.15).

Выявление ВА основано на удлинении фосфолипидзависимых коагуляционных реакций. Однако в связи с отсутствием стандартизации этих исследований и неоднозначными результатами в 1990 г. субкомитет по ВА Международного общества по тромбозу и гемостазу рекомендовал основные принципы обнаружения ВА. Эти диагностические подходы на сегодняшний день применяются в специализированных лабораториях гемостаза; с сентября 1997 г. их стали использовать и в лаборатории патологии гемостаза при кафедре акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ММА им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой профессор А.Д. Макацария).

Согласно рекомендациям Международного общества по тромбозу и гемостазу, *диагностика ВА складывается из трех этапов* (табл. 5.16):

Первый этап включает скринирующие исследования, основанные на удлинении фосфолипидзависимых коагуляционных тестов. С этой целью применяются такие тесты, как АЧТВ с минимальным содержанием фосфолипидов, который намного более «чувствителен» к присутствию ВА, нежели обычный АЧТВ; протромбиновое время с разведенным тканевым тромбопластином (dPT), время разведенного яда гадюки Рассела (dRVVT) (схема 5.3), каолиновое время.

Однако на основании удлинения скрининг-тестов судить о наличии ВА невозможно, поскольку удлинение может быть результатом циркуляции других антикоагулянтов, таких как специфические ингибиторы факторов свертывания, продукты деградации фибрина/фибриногена, парапротеины, а также дефицита факторов свертывания крови или наличия в плазме гепарина или варфарина.

Второй этап — коррекционная проба, подразумевает уточнение генеза удлинения скрининг-тестов.

Таблица 5.15

Лабораторная диагностика АФС. Подозрение на АФС (необъяснимые тромбозы, ТИА, потери плода, болезнь коронарных артерий и др.)

Исследования, проводимые	Определение показателей
В первую очередь	аКЛ (IgG, -A, -M) ВА (время с разведенным ядом гадюки Рассела — dRVVT) Нейтрализация гексагональным фосфолипидом β_2-GPI (IgG, -A, -M)
Во вторую очередь (при отрицательных тестах на волчаночный коагулянт и антитела к кардиолипину)	Антифосфатидилсерин (IgG, -A, -M) Антифосфатидилинозитол (IgG, -A, -M) Антифосфатидилхолин (IgG, -A, -M) Антифосфатидилэтаноламин (IgG, -A, -M) Антифосфатидилглицерол (IgG, -A, -M)

Таблица 5.16

Лабораторная диагностика волчаночного антикоагулянта (ВА)

Лабораторные тесты	Комментарий
Скрининг-тесты	Фосфолипидзависимые коагуляционные тесты (АЧТВ, dPT, dRVVT) должны быть удлинены
Коррекционные пробы	Присутствие антикоагулянта демонстрируется, если время свертывания остается удлиненным после смешивания нормальной и исследуемой плазмы
Подтверждающая проба (фосфолипидзависимость антикоагулянта)	ВА дифференцируется от других коагуляционных ингибиторов при коррекции времени свертывания в присутствии избыточных концентраций ФЛ. Для этой процедуры применяют ФЛ, такие как лизаты тромбоцитов, ФЛ-липосомы, гексагональные ФЛ
Исключение других коагулопатий, исследование факторов свертывания	

Примечание. Специальное внимание должно уделяться правильности проведения исследований, в частности, необходимо исключить в исследуемой плазме наличие остаточных тромбоцитов (тромбоцит-контаминация). АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ФЛ — фосфолипиды; dPT — разведенный тканевой тромбопластин; dRVVT — время разведенного яда гадюки Рассела.

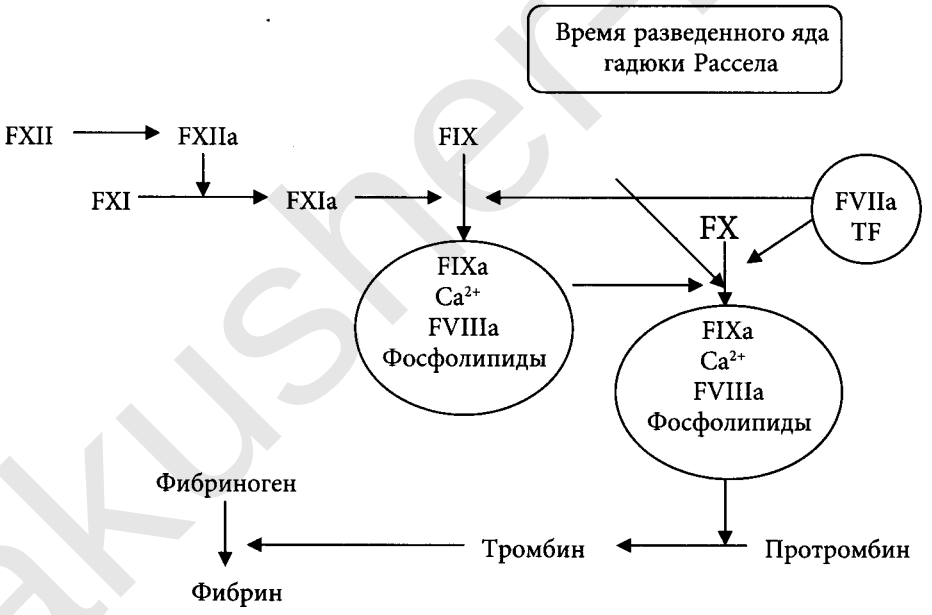


Схема 5.3. Волчаночный антикоагулянт нарушая фосфолипидзависимые реакции коагуляции, удлиняет АЧТВ и в меньшей степени протромбиновое время

С этой целью исследуемая плазма смешивается с нормальной. Укорочение времени свертывания свидетельствует о дефиците факторов свертывания. Если же время не корригируется, а в ряде случаев даже удлиняется, это свидетельствует об ингибиторной природе удлинения скрининг-тестов.

Третий этап — подтверждающая проба, цель которой состоит в выяснении природы ингибитора (специфический или неспецифический). Если при добавлении в исследуемую плазму избытка фосфолипидов время укорачивается — это свидетельство наличия ВА, если нет — в плазме присутствуют специфические ингибиторы факторов свертывания крови.

Поскольку чем меньше содержание фосфолипидных матриц (а следовательно, тромбоцитов) в исследуемой плазме, тем чувствительнее скрининг-тест,

akusher-lib.ru

необходимо исключить наличие остаточных тромбоцитов в бедной тромбоцитами плазме, особенно если тестируется замороженная плазма.

К сожалению, различные тесты обладают разной чувствительностью, и еще не разработан метод исследования, который стал бы «золотым стандартом» при детекции ВА. Поэтому если первый же скринирующий тест на ВА отрицателен, это еще не свидетельствует об отсутствии ВА: необходимо использовать как минимум еще два скринирующих теста. Лишь если 3 скринирующих теста на ВА отрицательны, можно судить об отсутствии в плазме ВА.

Чувствительность АЧТВ к наличию или отсутствию ВА в большой степени зависит от используемых реагентов. У многих пациентов с тромбозами и ВА может быть в норме АЧТВ (даже при применении новейших, объявленных более «чувствительными» реагентов), поэтому АЧТВ не всегда считается реальным скрининговым тестом на ВА.

Если имеется подозрение на ВА, то применяется более точный тест — dRVVT, ставящийся немедленно вслед за АЧТВ. Уже разработан модифицированный dRVVT, при котором яд разводится до получения «нормального» времени 23–27 с, вслед за этим разводят фосфолипид до минимального уровня, способного «держать» этот интервал. Пролонгация времени свертывания не будет корригироваться в смеси плазм пациента и нормальной; эта система определяет как IgG, так и IgM ВА. dRVVT — наиболее чувствительный из всех анализов на ВА. Подтверждение ВА при таких исследованиях состоит в нейтрализации фосфолипидами (укорочение) пролонгированного теста.

Практически большинство врачей и лабораторий исследуют больных на ВА после начала антитромботической терапии. Если пациент на варфарине и dRVVT у него пролонгировано, а затем нейтрализуется подходящим фосфолипидом, то подтверждается ВА. Однако если пациент на гепарине и dRVVT пролонгировано, нейтрализация тромбоцитарными фосфолипидами не достоверна, так как большое количество PF4 (антигепариновый фактор) ингибирует эффекты гепарина, корригируя тест.

Например, коммерческие экстракты тромбоцитов (BioData Corporation) для процедуры нейтрализации содержат около 100 МЕ/мл PF4. Нормальный свежезамороженный экстракт тромбоцитов человека, часто применяемый для «тромбоцитарной или фосфолипидной процедуры нейтрализации» в клинических лабораториях, содержит около 95МЕ/мл PF4, что более чем достаточно для нейтрализации гепарина, укорочения пролонгированного времени свертывания и ложнопозитивных результатов dRVVT и процедуры нейтрализации на ВА. Практически, таким образом, использование dRVVT является наиболее чувствительным тестом для определения ВА, нейтрализация этого теста фосфолипидами нетромбоцитарного происхождения, особенно цефалином (Bell-Alton), который не содержит PF4, делает этот тест наиболее специфичным.

ВА имеет высокое сродство к фосфолипидам в гексагональной композиции, таким как фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилэтаноламин (ФЭ), что имеет место после повреждения мембран при инфекциях, интерлейкином-1 и пр., приводящих к изменению ламеллярной формы в гексагональную, тогда как аКЛ обладают аффинностью к ламеллярным фосфолипидам в двухслойной (ламеллярной) композиции. Поэтому тест нейтрализации фосфолипидами гексагональной формы считается наиболее достоверным подтверждающим тестом.

Когда пациенты с тромбозами или повторными прерываниями беременности подозреваются на наличие АФА, при наличии отрицательных тестов на аКЛ и ВА, необходимо проводить дополнительные исследования на анти-β_2-GPI и антитела к фосфатидилсерину (ФС), ФЭ, фосфатидилглицерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилхолину ELISA-методом (АФА ELISA).

Многие пациенты будут иметь подгруппы АФА (антифосфатидилинозитол, антифосфатидилэтаноламин, антифосфатидилглицерин, антифосфатидилинозитол, антифосфатидилхолин или анти-β_2-GPI при отсутствии аКЛ (всех подтипов) или ВА). По данным R. Bick, такая картина встречается при ТГВ/ТЭЛА с синдромом антифосфолипидных тромбозов (тип 1) у 7% больных, при тромбозах коронарных сосудов, периферических артерий (тип 2) — у 15% пациентов, цереброваскулярных и ретинальных тромбозах (тип 3) — у 15 и 22% (тип 5).

Поскольку выявление ВА не всегда легкая задача, имеет смысл придерживаться определенного алгоритма исследований. Ниже приводится алгоритм процедуры определения ВА при использовании разных форм фосфолипидзависимых скринирующих тестов (схемы 5.4, 5.5).

Мы считаем крайне важным правильную интерпретацию результатов исследования и исключение ложноположительных результатов. Поэтому необходимо учитывать, что:

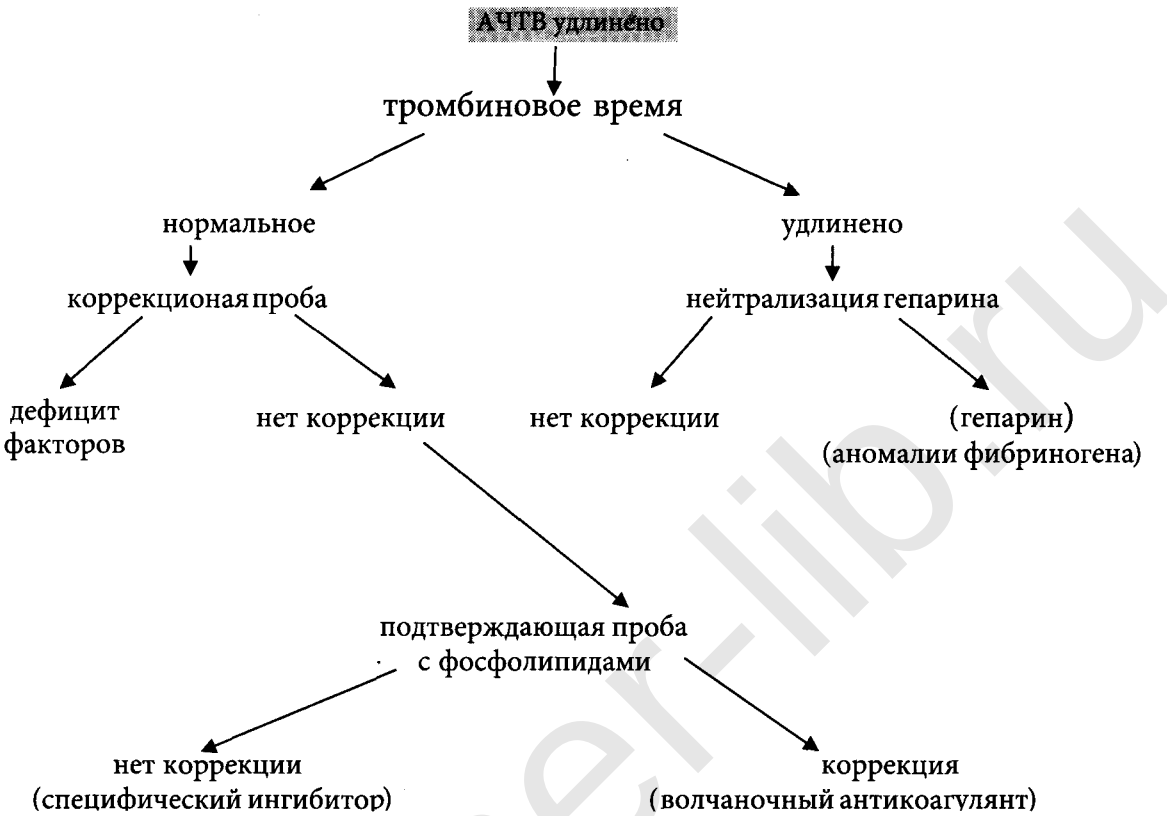


Схема 5.4. Алгоритм определения ВА с использованием АЧТВ

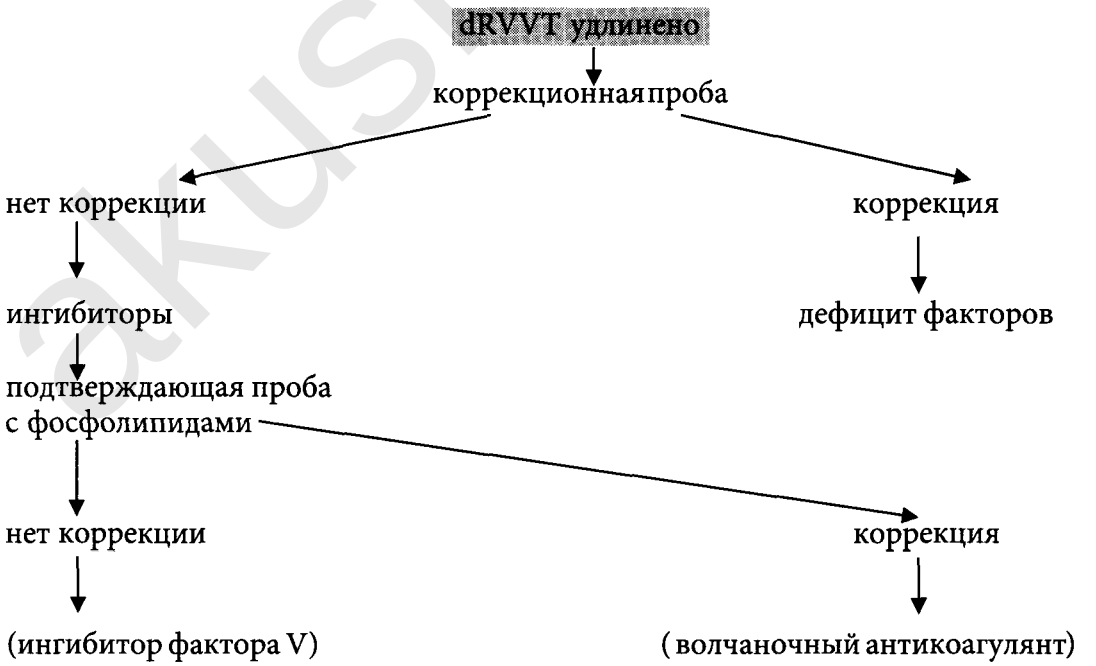


Схема 5.5. Алгоритм определения ВА с помощью времени разведенного яда гадюки Рассела

akusher-lib.ru

1) удлинение АЧТВ и каолинового времени может иметь место при:
   - приеме прямых и непрямых антикоагулянтов;
   - дефиците факторов внутреннего пути свертывания;
   - циркуляции специфических и неспецифических антикоагулянтов;
   - дефиците витамина К как следствия мальабсорбции и/или длительной антибиотикотерапии;
   - механической желтухе;
   - коагулопатии потребления;
   - гиперфибринолизе;
2) удлинение dRVVT возможно при:
   - циркуляции ВА;
   - циркуляции ингибитора фактора V;
   - дефиците факторов V, X и I;
   - приеме прямых и непрямых антикоагулянтов;
3) удлинение протромбинового времени в тесте с разведенным тромбопластином возможно при:
   - приеме прямых и непрямых антикоагулянтов;
   - дефиците факторов внешнего пути свертывания;
   - циркуляции специфических и неспецифических антикоагулянтов;
   - дефиците витамина К;
   - механической желтухе;
   - коагулопатии потребления.

Время разведенного яда гадюки Рассела удлинено при циркуляции ВА, циркуляции ингибитора фактора V и дефиците факторов V, X и I.

Проведение 2-го этапа, направленного на выявление ВА, также имеет свои особенности. До этой процедуры необходимо подтвердить, что гепарина в исследуемом образце нет; обычно для идентификации гепарина успешно применяется тромбиновое время. Когда наличие гепарина исключено, возможно проведение процедуры «смешивания», которая заключается в добавлении к плазме больного нормальной плазмы в соотношении 4:1. Эта процедура выявляет большинство ингибиторов. Процедура «смешивания» может применяться в большинстве тестов, включая АЧТВ, активированное время рекальцификации (АВР) и dRVVT.

При смешивании нормальной плазмы с плазмой больного наблюдается коррекция АЧТВ (уменьшение) как минимум на 5 с в случае дефицита факторов. В случае наличия ингибиторов АЧТВ способно незначительно укорачиваться, что осуществимо при наличии специфического ингибитора к определенному фактору, так как этот ингибитор может нейтрализовать фактор свертывания нормальной плазмы, однако это больше характерно при соотношении плазмы больного и нормальной плазмы 1:1. В большинстве же случаев (особенно при соотношении 4:1) АЧТВ не меняется или, что очень редко, даже удлиняется, т.н. люпус-кофакторный эффект, причина которого пока не известна.

Таким образом, соотношение плазмы больного и нормальной плазмы 1:1 может использоваться для относительной дифференциации между специфическим ингибитором (АЧТВ несколько укорачивается) и ВА (АЧТВ не меняется).

Особое внимание нужно обратить на источник «нормальной плазмы», так как наличие резидуальных (остаточных) тромбоцитов в ней может вести

Таблица 5.17

Характеристика маркеров тромбофилии и внутрисосудистого свертывания крови

Методы	Характеристика и значение метода
Комплекс тромбин—антитромбин	Ранний маркер тромбофилического состояния и начала внутрисосудистого свертывания крови. Снижение свидетельствует об эффективности терапии
F1+2 — фрагменты протромбина	Образуются при протеолитическом расщеплении протромбина, активированного Ха-фактором. Косвенный маркер образования тромбина позволяет судить о наличии ДВС-синдрома и тромбофилии. При эффективной терапии гепаринами их количество уменьшается или исчезает
Продукты деградации фибрина-фибриногена (ПДФ)	Образуются в результате гиперпротромбинемии и репаративного фибринолиза. Маркер текущего ДВС-синдрома или тромбофилии. При гепаринотерапии уровень снижается или ПДФ исчезает
D-димер	Характеризует перекрестную полимеризацию фибрина в процессе внутрисосудистого свертывания крови. Один из наиболее специфических тестов диагностики ДВС-синдрома, тромбофилии и тромбоза. Уменьшение и исчезновение свидетельствует об эффективности терапии гепаринами

к коррекции удлиненного скрининг-теста, что способно симулировать дефицит факторов свертывания. Кроме того, важно инкубировать смесь плазм по крайней мере в течение 60 мин, а предпочтительнее 120 мин. Если эти условия не соблюдаются, то в 15—20% случаев ВА не обнаруживается.

Положительные результаты скрининг-тестов позволяют в дальнейшем при выявлении тромбофилического состояния считать его с большой вероятностью обусловленным АФС. Наибольшее значение здесь играют тесты на обнаружение молекулярных маркеров тромбофилии и внутрисосудистого свертывания крови, как D-димер, тест склеивания стафилококков, комплекс тромбин—антитромбин (ТАТ), фрагменты F1+2 протромбина (табл. 5.17).

Таким образом, еще раз подчеркиваем, что лабораторная диагностика АФС не может быть отнесена к рутинным методам и требует строгой стандартизации, на что обращают внимание ведущие исследователи этой проблемы во всем мире.

5.7. Принципы терапии АФС

На протяжении длительного времени с момента открытия триады Вирхова основными факторами риска тромбоэмболических осложнений традиционно считались травмы, оперативные вмешательства, пожилой возраст, онкологические заболевания, иммобилизация. Это принесло определенные позитивные результаты в разработке диагностики и лечения тромбозов.

Однако учет этих факторов не всегда раскрывал причину тромбоза; кроме того, были и неудачи лечения, частые рецидивы заболевания. Несмотря на подробное изучение механизмов развития тромбозов, причина половины из них оставалась неизвестной.

Большой прогресс был достигнут после открытия и изучения наследственных и генетических форм тромбофилии и их роли в патогенезе тромбоэмболических осложнений. Если учесть, что дефекты антикоагулянтной системы (дефицит PC, PS) при ВТ выявляются в 20% случаев, FV Leiden — в 20%, АФС — у 25% пациентов, синдром липких тромбоцитов — у 14%, то тромбофилия, т.е. исходное состояние хронической гиперкоагуляции выявляется у 80–90% пациентов с венозными и в немного меньшем проценте случаев при артериальных тромбозах [Bick R.L. et al., 2006]. Таким образом, теперь нам известна причина и патогенез тромбоэмболий, которые мы раньше называли идиопатическими. Это позволяет разрабатывать патогенетически обоснованное лечение и профилактику тромбоэмболических осложнений.

Учитывая то, что АФА обнаруживаются у 2–6% доноров крови (т.е. среди здорового населения) и у 30–40% пациентов с СКВ, проблема АФС остается одной из важнейших в медицине [Asherson R.A. et al., 2002].

Несмотря на большой интерес к сложностям при АФС, общепринятые международные стандарты по лечению пациентов с различной клинической картиной АФС отсутствуют. Это связано с очень малым числом проспективных рандомизированных исследований по проблеме профилактики и лечения у пациентов с АФС, неоднородности клинической картины заболевания, разнообразием пусковых факторов, разными подходами к диагностики АФС.

Клиническая картина АФС крайне разнообразна. Условно по клиническим проявлениям выделяют шесть вариантов течения АФС [Bick R.L. et al., 2006]:

1) венозные тромбозы (ТГВ, ТЭЛА);
2) артериальные тромбозы (кроме церебральных тромбозов);
3) тромбозы/ишемия сетчатки или головного мозга;
4) тромбозы смешанной локализации;
5) акушерские осложнения (СПП, тромбоэмболии, тромбоцитопения);
6) бессимптомная циркуляция АФА.

Рассмотрим более подробно принципы терапии состояний, обусловленных АФС.

5.7.1. Терапия венозных тромбоэмболических осложнений при АФС

Тромбоэмболические осложнения считаются одним из критериев АФС, причем характерны как венозные, так и артериальные тромбозы практически любых локализаций. Наиболее часто в клинической практике встречаются ТГВ, ТЭЛА, инсульт, транзиторные ишемические атаки (ТИА). При наличии АФА риск тромбозов значительно увеличивается. Так, у пациентов с СКВ без циркуляции АФА риск тромбозов составляет 10%, а при наличии АФА тромбоэмболические осложнения наблюдаются в половине случаев [Bick R.L. et al., 2006].

Тактика в остром периоде тромбозов у пациентов с АФС не отличается от общепринятой в общей популяции. Основная проблема состоит в выборе антикоагулянтов для длительной терапии после эпизода венозного тромбоэмболизма (ВТЭ). В связи с хроническим состоянием гиперкоагуляции у пациентов

с АФС риск рецидива тромбозов у них гораздо выше, чем в общей популяции. Данные одного из проспективных исследований свидетельствуют о развитии рецидива тромбоза в течение 4 лет у 29% пациентов с циркуляцией антикардиолипинов по сравнению с 14% у пациентов без АФА при приеме варфарина (МНО 2,0–2,85) в течение 6 мес. после эпизода тромбоза; при этом летальность в группе пациентов с высоким титром антикардиолипинов была значительно выше, чем у пациентов без АФА и составила 15 и 6% соответственно [Schulman S. et al., 1998]. У пациентов с АФС риск рецидива тромбоза при отсутствии антикоагулянтной терапии достигает 10–29% в год [Galli M. et al., 2003].

Относительно длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями и АФС на сегодня остается целый ряд нерешенных вопросов: 1) оптимальная длительность антикоагулянтной терапии; 2) интенсивность антикоагуляции при применении непрямых антикоагулянтов; 3) эффективность и безопасность длительного применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и новых антикоагулянтов (индапаринукса — пентасахарида с избирательной анти-Ха-активностью, и ксимелагатрана — перорального прямого ингибитора тромбина).

С момента открытия АФС взгляды на проблему связанных с ним тромбоэмболических осложнений существенно изменились.

В 1995 г. в своей работе M. Khamashta и соавт. указывают на необходимость пожизненной антикоагулянтной терапии с применением варфарина в высоких дозах (целевое МНО > 3,0). Авторы свидетельствуют о высокой частоте прогрессирования и рецидивов тромбозов у пациентов с АФС и неэффективности обычных уровней антикоагуляции (МНО 2,0–3,0). В ретроспективном исследовании M. Khamashta и соавт. (1995) при наблюдении в течение 6 лет 147 пациентов с эпизодом артериального или венозного тромбозов в анамнезе частота рецидивов за период исследования составила 53%, а в аналогичном исследовании M.H. Rosove и R.M. Brewer (1992) при наблюдении в течение 5 лет 70 пациентов — 69% случаев.

По сравнению с аспирином, низким уровнем антикоагуляции при применении варфарина или отсутствием лечения, только в группе пациентов, где применялся варфарин в высоких дозах (МНО > 3,0), наблюдался минимальный риск рецидивов (частота рецидивов составила 0,015 на одного больного в год в исследовании M. Khamashta; в исследовании M.H. Rosove при таком уровне антикоагуляции рецидивы отсутствовали). Общая частота рецидивов составила 1,3 на одного пациента в год, что значительно превышает таковую в общей популяции (0,05–0,35 на одного больного в год). При этом частота геморрагических осложнений у наблюдаемых с таким высоким уровнем антикоагуляции не была высокой (6 эпизодов тяжелых кровотечений на 100 пациентов год).

Возможно, это объясняется участием в исследовании более молодых людей (по сравнению, например, с больными с фибрилляцией предсердий), а также, как было показано в дальнейшем, с более низким уровнем антикоагуляции на практике, чем предполагалось при планировании исследования. Это связано с тем, что ВА может удлинять протромбиновое время, существует вероятность получения высоких значений МНО у пациентов с реально низким уровнем антикоагуляции при использовании тромбопластинового реагента с высокой чувствительностью. Интересно, что у пациентов с рецидивами тромбозов уровень МНО был менее 3,0, но не ниже 2,0 (т.е. соответствовал признанному на сегодня терапевтическому уровню МНО).

Однако данные ретроспективные исследования не лишены методических недостатков, которые не позволяют экстраполировать их результаты на всех пациентов с АФС. Это связано с разнородностью больных, включением их как с первичным, так и со вторичным АФС, разной длительностью терапии и периода наблюдения, отсутствием контрольной группы, неучетом дополнительных факторов риска тромбозов (генетические формы тромбофилии) и других проявлений АФС (акушерские осложнения, тромбоцитопения).

Более поздние проспективные рандомизированные исследования свидетельствуют о том, что для профилактики рецидивов тромбозов достаточно поддерживать стандартные значения МНО (2,0–3,0). Частота рецидивов тромбозов при поддержании МНО на уровне 2,0–3,0 составляет 1,5%, что соответствует таковой у пациентов без АФА [Crowther M.A. et al., 2003; Finazzi G. et al., 2005]. Кроме того, при более высокой интенсивности антикоагуляции значительно повышается риск геморрагических осложнений. Так, было показано, что при увеличении значений МНО с 2,0–3,0 до 3,1–4,0 риск тяжелых жизнеугрожающих кровотечений возрастает в 2 раза [Fitzmaurici D.A. et al., 2002].

Частота геморрагических осложнений у пациентов с ВА не превышает 1% в год. Однако существует ряд

клинических ситуаций, когда риск геморрагических осложнений у пациентов с АФС может значительно возрастать, например при выраженной тромбоцитопении или гипопротромбинемии.

Таким образом, согласно последним рекомендациям, у пациентов с АФС следует поддерживать МНО на уровне 2,0–3,0 [Crowther M.A. et al., 2005]. И все же вопрос об интенсивности антикоагулянтной терапии для пациентов с различными проявлениями АФС однозначно не решен, что требует строго индивидуального подхода в каждом конкретном случае. Возможно, более высокий уровень антикоагуляции оправдан у пациентов с тяжелым течением АФС, например при рецидивирующих тромбозах.

Другая важная проблема — вопрос о длительности антикоагулянтной терапии у пациентов с АФС. Имеются данные о высоком риске рецидива тромбозов после отмены варфарина.

В ретроспективном исследовании R. Derksen и соавт. (1993) во время терапии варфарином (МНО 2,5–4,0) рецидивов не наблюдалось, однако после прекращения приема антикоагулянта тромбозы развились у 50% пациентов в течение 2 лет, а через 8 лет — у 75%. Это свидетельствует о необходимости длительной терапии у больных с тромбоэмболическими осложнениями и АФС. В связи с таким высоким риском рецидива польза от длительной и даже пожизненной антикоагулянтной терапии может превосходить ее риск.

Для разработки научно обоснованной тактики ведения пациентов с АФС необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования. До получения их результатов лечение пациентов с АФС должно прежде всего основываться на индивидуальном подходе с учетом таких дополнительных факторов риска тромбоза, как:

- наличие ВА (высокий риск рецидива в течение 3–6 мес. после отмены варфарина);
- высокий титр АФА (менее 40 GPL);
- сопутствующие заболевания и другие проявления АФС (сетчатое ливедо, акушерские осложнения, тромбоцитопения);
- наличие генетических форм тромбофилии.

В этих случаях показана длительная или даже пожизненная антикоагулянтная терапия. При этом польза при применении антикоагулянтной терапии превышает связанный с ней риск. После первого эпизода тромбоза прием антикоагулянтов нужно продолжать не менее одного года [Buller H.R. et al., 2004]. При отсутствии рецидивов тромбозов и новых клинических симптомов АФС в течение 12 мес. у пациентов с единственным эпизодом тромбоза в анамнезе возможна отмена антикоагулянтов и переход на аспирин. При этом перед отменой антикоагулянтной терапии обязательно повторное контрольное определение маркеров АФС; при сохранении повышенных титров АФА риск рецидива тромбозов продолжает оставаться высоким, что требует продолжения приема антикоагулянтов [Giron-Gonzalez J.A. et al., 2004].

При определении длительности антикоагулянтной терапии перед клиницистами встает целый ряд *важных вопросов*, на которые до сих пор не всегда удается найти убедительный ответ: можно ли предсказать и предотвратить рецидив тромбоза? Всем ли пациентам с АФС и первым тромботическим эпизодом показана пожизненная антикоагулянтная терапия; всегда ли потенциальная польза от применения антикоагулянтов выше, чем связанный с ними риск? Существуют ли маркеры, при помощи которых можно определить необходимость в дальнейшей антикоагулянтной терапии?

В последние время все большее внимания уделяется изучению роли маркеров тромбофилии (прежде всего D-димера, а также F1+2, TAT) в качестве прогностических факторов развития рецидивов тромбозов. Показано, что через 3 мес. после отмены варфарина повышенный уровень D-димера со специфичностью более 96% свидетельствует о высоком риске рецидива тромбоза [Palareti G. et al., 2002].

В процессе дальнейшего изучения проблемы АФС было показано, что у 50–65% пациентов наблюдается резистентность к варфарину [Bick R.L. et al., 2006]. Кроме того, прогрессирование или рецидив тромбоза на фоне терапии варфарином может указывать на наличие АФС; в такой ситуации определение АФА обязательно. Также метод контроля терапии варфарином (определение МНО) не всегда пригоден у пациентов с АФС. Нередко мы наблюдаем значительные колебания этого показателя, причем МНО может значительно превышать нормальные терапевтические значения при реально низком уровне коагуляции. Этот феномен обусловлен удлинением протромбинового времени у пациентов с ВА, что значительно затрудняет контроль терапии варфарином, снижает ее эффективность и безопасность.

Согласно нашим данным, у пациентов с АФС крайне важно для контроля эффекта варфарина применять маркеры тромбофилии — D-димер, F1+2, TAT. Определение маркеров тромбофилии помогает выделить пациентов, входящих в группу высокого риска

Таблица 5.18

Тактика ведения пациентов со стабильным течением АФС на фоне применения варфарина

Тактика	Возможные показания, комментарии
Отмена варфарина или переход на низкие дозы аспирина (81–325 мг/сут)	Стабильное течение АФС в течение 1 года и более после эпизода тромбоза на фоне терапии варфарином, при тромбозе, связанном с временными факторами риска (операция, травма). Низкий уровень АФА, ВА отсутствует. Отсутствие других факторов риска тромбозов (как генетических, так и приобретенных). Отсутствие сопутствующих заболеваний. При артериальном тромбозе в анамнезе предпочтение следует отдавать переходу на аспирин. В течение нескольких дней при отмене варфарина необходимо назначение гепарина

рецидива тромбоэмболических осложнений. Так, повышенный уровень D-димера, F1+2 и ТАТ во время терапии варфарином у пациентов с онкологическими заболеваниями и тромбозом в анамнезе считается важным прогностическим фактором рецидива тромбозов [Cosmi B. et al., 2005].

Контроль маркеров тромбофилии во время терапии варфарином позволяет корректировать дозу препарата, кроме того, повышение маркеров тромбофилии еще до развития повторного тромбоза может свидетельствовать о необходимости поиска альтернативных методов профилактики в связи с высоким риском рецидива.

При недостаточной эффективности варфарина (в частности, у пациентов с рецидивирующими тромбозами или повышенными маркерами тромбофилии на фоне терапии варфарином) возможно проведение комбинированной терапии непрямыми антикоагулянтами (МНО > 3,0) и антитромбоцитарными препаратами (аспирин, дипиридамол, гидроксихлорохин). Такая терапия возможна у молодых пациентов с низким риском кровотечений. При высоком риске кровотечений (тяжелая тромбоцитопения, гипопротромбинемия) такой комбинации следует избегать.

По нашему мнению, вследствие высокой частоты резистентности к варфарину у пациентов с АФС препаратом выбора для длительной профилактики рецидивов тромбозов у таких пациентов является НМГ. При стабильном течении заболевания и отсутствии рецидивов в течение 12 мес. при терапии НМГ возможен переход на аспирин (табл. 5.18).

Крайне важно помнить о том, что глюкокортикоиды, хотя и снижают титр АФА, не способны предотвратить развитие тромбозов у пациентов с АФС. Глюкокортикоиды применяются только по строгим показаниям при одновременном наличии аутоиммунных заболеваний (например, СКВ). Так, недавно было показано, что высокие дозы глюкокортикоидов относятся к независимым факторам риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с СКВ и ВА [Calvo-Alen et al., 2005].

Таким образом, с современных позиций диагноз «тромбоз», за которым может скрываться целый ряд аномалий системы гемостаза, не может полностью удовлетворять клинициста. Диагноз тромбоза подобен диагнозу анемии, когда, помимо характерных клинических симптомов, для врача важны результаты лабораторных и инструментальных исследований для определения причины анемии (железодефицитная, B_{12}-дефицитная анемия и т.д.) и назначения патогенетически обоснованного лечения. Точно так же и при развитии тромбоза необходимо определить его причину и назначить специфическую терапию.

Еще раз подчеркнем, что у пациентов с тромбоэмболическими осложнениями, особенно у пациентов молодого возраста, с отягощенным семейным анамнезом, при тромбозах неясной этиологии, а также при указании на осложненное течение беременности, крайне важны исследования на предмет генетических форм тромбофилии и АФС. Это позволяет определить дальнейший прогноз, выбрать тактику лечения и определить его длительность. Так, выявление АФА у пациента с тромбозом свидетельствует о необходимости длительной антикоагулянтной терапии с применением НМГ и, желательно, отказ от длительной антикоагулянтной терапии варфарином, резистентность к которой наблюдается более чем у половины пациентов.

5.7.2. Терапия артериальных тромбозов при АФС

АФА считаются признанным фактором риска преждевременного развития атеросклероза и артериальных тромбозов. В среднем окклюзия коронарных сосудов развивается у 6% пациентов с АФС [Lockshin M.D. et al., 2003].

В проспективном исследовании R. Brey и соавт. (2001) при наблюдении за пациентами с аКЛ в течение

20 лет было показано, что риск инсульта у исследуемых пациентов в течение 15 лет превысил таковой в общей популяции в 2,2 раза, через 20 лет — в 1,5 раза; риск инфаркта миокарда — в 1,8 и 1,5 раза соответственно. Уменьшение различий с увеличением длительности наблюдений связано с появлением дополнительных факторов риска артериальных тромбозов у пациентов без циркуляции АФА и свидетельствует о связи АФС с развитием артериальных тромбозов у молодых пациентов.

В недавнем проспективном исследовании WARSS APASS в течение 2 лет при оценке частоты рецидивов инсультов при применении аспирина (325 мг/сут) и варфарина (МНО 2,2) не было выявлено статистических различий между двумя методами профилактики как у пациентов с циркуляцией АФА, так и без нее (частота рецидива во всех группах составила примерно 10%) [Redman A.R., Allen L.C., 2002]. Частота кровотечений в группах также не различалась. Таким образом, было показано, что выявление АФА у пациентов с инсультом не определяет прогноз заболевания и выбор терапии и что аспирин (325 мг/сут) так же эффективен и безопасен, как и варфарин (МНО 2,0), для профилактики повторных эпизодов.

Однако вследствие ряда ограничений применить выводы, полученные в этом исследовании, ко всей популяции пациентов с АФС не представляется возможным. Так, средний возраст пациентов в исследовании WARSS APASS составил 63 года; в большинстве случаев в исследуемой группе выявлялись низкие титры АФА, а определение ВА не соответствовало международным рекомендациям, т.е. критерии диагноза АФС не были четкими, что могло привести к гипердиагностике. Возможно, худшие исходы наблюдались у пациентов с одновременным наличием ВА и антикардиолипинов. Кроме того, одинаковая эффективность варфарина и аспирина у таких пациентов может быть связана с недостаточной эффективностью низких доз

Таблица 5.19

Рекомендации по вторичной профилактике артериальных и венозных тромбозов у пациентов с АФС

Клинические проявления АФС	Терапевтическая тактика
1. Венозные тромбозы	Варфарин (МНО 2,0–3,0) или НМГ (предпочтительно!) не менее 12 мес.
Стабильное течение заболевания в течение 12 мес., отсутствие рецидивов, проба на ВА отрицательная, низкие титры АФА, тромбоз в анамнезе был связан с временными факторами риска тромбозов, отсутствуют генетические формы тромбофилии, маркеры тромбофилии отрицательные (D-димер, F1+2, ТАТ).	
Да ↓ Переход на аспирин в низких дозах (81–150 мг/сут)	Нет ↓ Оптимальная терапия не известна. Пожизненная антикоагулянтная терапия НМГ или варфарином (МНО > 3)
Рецидив венозного тромбоэмболизма несмотря на терапию варфарином	Обязательное исследование на наличие АФА и генетических форм тромбофилии. Замена варфарина на НМГ при наличии АФА или варфарин (МНО > 3) +/– аспирин, дипиридамол
2. Артериальные тромбозы	
Ишемический инсульт	Аспирин 325 мг/сут пожизненно или варфарин (МНО 2,2) — одинаковая эффективность и безопасность
Ишемический инсульт у пациентов с фибрилляцией предсердий, при наличии ВА, при высоком титре АФА, у молодых пациентов с тяжелым течением АФС, пациентов с СКВ	Варфарин (МНО 2,0–3,0) + аспирин (160–325 мг/сут) пожизненно
Инфаркт миокарда	Варфарин (МНО 2,0–3,0) + аспирин (160–325 мг/сут) пожизненно
Артериальные тромбозы других локализаций	Варфарин (МНО 2,0–3,0) + аспирин (81 мг/сут) пожизненно. Является ли интенсивная антикоагуляция (МНО > 3) более эффективной, не известно

Примечание: АФА — антифосфолипидные антитела; АФС — антифосфолипидный синдром; ВА — волчаночный антикоагулянт; МНО — международное нормализированное отношение; НМГ — низкомолекулярный гепарин; СКВ — системная красная волчанка; ТАТ — (комплекс) тромбин—антитромбин; F1+2 — фрагменты 1+2 протромбина.

akusher-lib.ru

варфарина для профилактики инсультов у пациентов с АФС.

Таким образом, остается спорным, насколько результаты исследования WARSS APASS применимы у молодых пациентов с классическими проявлениями АФС [Ruiz-Irastorza G. et al., 2005].

При выборе терапии следует учитывать дополнительные факторы риска рецидивов: наличие ВА, высокие титры АФА, возраст пациента, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний. Например, известно, что частота рецидивов инсультов очень высока при СКВ и именно поражение ЦНС во многом определяет прогноз у таких пациентов [Ruiz-Irastorza G. et al., 2005]. У данной группы пациентов предпочтение следует отдавать более интенсивной антикоагулянтной терапии (варфарин + аспирин).

У пациентов с инфарктом миокарда и АФС для вторичной профилактики рекомендуется длительный прием варфарина в средних дозах (МНО 2,0–3,0) и аспирина (325 мг/сут) [van Es R.F. et al., 2002].

Крайне важны диагностика и контроль других факторов риска артериальных тромбозов: гипергомоцистеинемии, гиперфибриногенемии, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии. У таких пациентов требуется адекватный контроль артериальной гипертензии, настоятельно рекомендуется отказаться от курения и приема оральных контрацептивов. При гиперлипидемии перспективными препаратами являются статины, обладающие противовоспалительными и эндотелиопротективными свойствами. Гипергомоцистеинемия, как наследственная, так и приобретенная, может эффективно корригироваться при помощи фолиевой кислоты и витаминов группы В.

Рекомендации по терапии артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений суммированы в табл. 5.19.

5.7.3. Тактика при рецидивирующих тромбозах у пациентов с АФС

Ранее большинство экспертов рекомендовали добиваться более высоких значений МНО (3,0–4,0) при применении варфарина у пациентов с ВТЭ и АФС по сравнению со стандартными значениями МНО (2,0–3,0), которые следует поддерживать для профилактики рецидивов ВТЭ у больных при отсутствии АФА. Эти рекомендации основывались на двух ретроспективных исследованиях M.R. Khamashta и соавт. (1995) и M.H. Rosove и соавт. (1992), в которых было показано, что при обычной интенсивности антикоагуляции частота рецидивов тромбозов в течение года составляет 20%, тогда как при более интенсивном уровне антикоагуляции — 5%. Однако последние проспективные рандомизированные исследования свидетельствуют о том, что частота рецидивов тромбозов при поддержании МНО на уровне 2,0–3,0 наблюдается в 1,5% случаев, что соответствует таковой у пациентов без АФА [Crowther M.A. et al., 2003; Finazzi G. et al., 2005]. Кроме того, при более высокой интенсивности антикоагуляции значительно повышается риск геморрагических осложнений. Таким образом, согласно последним рекомендациям, у пациентов с АФС следует поддерживать МНО на уровне 2,0–3,0 [Crowther M.A. et al., 2005].

Однако единое мнение по данному вопросу отсутствует до сих пор. Так, у некоторых пациентов рецидивы тромбозов развиваются даже на фоне адекватной антикоагулянтной терапии. Такая клиническая ситуация представляет большие трудности для дальнейшего ведения больных.

Частота резистентности к стандартным дозам варфарина у пациентов с АФС достигает 50–65% и может быть связана с целым рядом причин: лекарственным взаимодействием, наличием дополнительных факторов риска тромбозов, как приобретенных (курение, применение эстрогенсодержащих препаратов, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, избыточная масса тела), так и наследственных (генетические формы тромбофилии, гипергомоцистеинемия).

Таким образом, важную роль в профилактике рецидивов тромбозов у пациентов с АФС играют изменение образа жизни (рациональное питание, снижение массы тела, отказ от курения), контроль артериального давления, отказ от применения оральных контрацептивов. Большое значение имеет определение содержания гомоцистеина в плазме крови, уровень которого можно очень эффективно контролировать с помощью таких простых, дешевых, безопасных и эффективных методов, как применение фолиевой кислоты и витаминов группы В.

Кроме того, у пациентов с АФА нередко отмечаются резкие колебания значений МНО, что считается фактором риска как геморрагических, так и тромбоэмболических осложнений.

Особого внимания требуют пациенты, получающие несколько препаратов одновременно. Например, азатиаприн снижает эффективность варфарина вследствие индукции синтеза печеночных ферментов.

Одним из возможных подходов к решению проблемы резистентности к варфарину считаются

добавление низких доз аспирина (81–325 мг/сут) к варфарину (МНО 3,0–4,0) или использование более высоких доз варфарина (МНО 4,0–5,0) с/без одновременного применения аспирина. Эффективность такого подхода для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов, резистентных к проводимой до этого терапии варфарином, не известна, однако при более интенсивном уровне антикоагуляции (более высоких значениях МНО), да еще и при одновременном применении аспирина значительно возрастает риск геморрагических осложнений.

Более предпочтительным при неэффективности варфарина считается переход на гепарин, желательно НМГ. Такой подход патогенетически обоснован и не связан с высоким риском геморрагических осложнений [Dentali F. et al., 2005].

При неэффективности варфарина возможно дополнительное назначение гидроксихлорохина. При применении данного препарата было показано уменьшение риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с СКВ [Petri M., 1998]. Кроме того, на животных моделях было показано уменьшение титра АФА при использовании гидроксихлорохина [Edwards M.H. et al., 1997].

Еще среди одного альтернативного подхода выделяют применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). Этот препарат показал свою эффективность у беременных пациенток при слабом ответе на терапию гепарином и аспирином [Branch D.W. et al., 2000] и у пациентов с КАФС. Один из механизмов действия препарата — снижение синтеза и увеличение катаболизма АФА. Обычно ВВИГ применяется в дозе 0,4 мг/кг в течение 2–5 дней.

При неэффективности варфарина возможно назначение плазмафереза. Предполагается, что данный метод позволяет удалить из кровотока АФА. Эффективность плазмафереза была показана у пациентов с КАФС. Обычно удаляется по 2–3 л плазмы 3 р./нед.

Вопрос о применении кортикостероидов спорный. С одной стороны, при КАФС кортикостероиды одновременно с антикоагулянтами, ВВИГ и плазмаферезом считаются терапией выбора. С другой стороны, кортикостероиды сами по себе не предотвращают развитие тромбозов [Asherson R.A. et al., 2002].

Таким образом, при неэффективности терапии варфарином предпочтение следует отдавать другим методам терапии.

Циклофосфамид относится к мощному иммуносупрессивному препарату. Применение циклофосфамида коротким курсом после плазмафереза или терапии ВВИГ уменьшает продукцию вновь образующихся АФА [Asherson R.A. et al., 1998].

Таким образом, из-за отсутствия на настоящий момент более эффективных методов лечения, применение глюкокортикоидов и циклофосфамида может быть показано у пациентов с тяжелым течением АФС при развитии жизнеугрожающих ситуаций.

У пациентов с АФС и рецидивирующими тромбоэмболиями, несмотря на антикоагулянтную терапию, может быть рекомендовано установление кава-фильтра. При этом особое внимание следует уделить подбору более эффективной схемы антикоагулянтной терапии, так как сам по себе кава-фильтр, естественно, не предотвращает тромбообразование.

В последнее время все больше обсуждаются эндотелиопротективные и противовоспалительные свойства статинов. Одним из эффектов статинов считается предотвращение активации эндотелиальных клеток под влиянием анти-β_2-GPI [Meroni R.L. et al., 2001]. Кроме того, холестеринснижающие препараты особенно актуальны у пациентов с АФС, которые в большей степени по сравнению с общей популяцией подвержены развитию атеросклероза. Способны ли статины предотвращать рецидивы тромбозов, пока не известно. Однако данный вопрос интенсивно изучается.

Предстоит также исследование эффективности и безопасности новых антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов у пациентов с АФС (клопидогрела, дипиридамила, гирудина, перорального ингибитора тромбина ксимелагатрана).

Согласно нашим данным, у большинства пациенток с тромбоэмболическими осложнениями одновременно выявляются АФА и генетические формы тромбофилии, что представляет собой наиболее неблагоприятное сочетание в отношении развития тромбозов и акушерских осложнений. Наличие генетических аномалий гемостаза значительно усугубляет состояние хронической гиперкоагуляции, обусловленное АФА, и может стать одной из основных причин неэффективности традиционной терапии. В такой ситуации из перечисленных альтернативных методов при неэффективности терапии варфарином препаратом выбора должен быть НМГ.

Возможные подходы к ведению пациентов при неэффективности стандартной терапии варфарином для вторичной профилактики тромбозов суммированы в табл. 5.20.

Таблица 5.20

Тактика ведения пациентов с АФС при неэффективности стандартной терапии варфарином

Причины неэффективности варфарина	1. Резистентность к варфарину: ♦ генетические факторы ♦ взаимодействие с другими лекарственными препаратами. 2. Резкие колебания международного нормализированного отношения (МНО), неадекватный контроль МНО. 3. Дополнительные факторы риск тромбозов: ♦ приобретенные (ожирение, курение, применение оральных контрацептивов, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия) ♦ генетические формы тромбофилии (мутации FV Leiden и протромбина G20210A, генетические полиморфизмы ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), тканевого активатора плазминогена (t-PA), дефицит протеинов C, S и др.) ♦ генетически обусловленная (мутация MTHFR C677T) или приобретенная гипергомоцистеинемия	
Возможные методы терапии при неэффективности варфарина	*Препараты*	*Комментарии*
	Высокие дозы варфарина (МНО 4,0–5,0)	Эффективность для профилактики тромбозов не доказана, повышение риска кровотечений
	Варфарин (МНО 3,0–4,0 или МНО 4,0–5,0) + + низкие дозы аспирина (81–325 мг/сут)	
	Замена варфарина на низкомолекулярный гепарин (НМГ)	Препарат выбора, особенно при сочетании АФС с генетическими тромбофилиями
	Внутривенный иммуноглобулин*	0,4 мг/кг/сут 2–5 дней
	Гидроксихлорохин*	
	Глюкокортикоиды*	Хороший эффект при терапии КАФС. Возможно применение при жизнеугрожающих состояниях
	Плазмаферез*	Хороший эффект при терапии КАФС
	Циклофосфамид*	Сильный иммунодепрессант. Отсутствие положительного эффекта при КАФС. Возможно применение при жизнеугрожающих состояниях
	Установка кава-фильтра + антикоагулянтная терапия	Показана при рецидивирующих венозных тромбозах несмотря на антикоагулянтную терапию
	Статины + антикоагулянтная терапия	Эндотелиопротективные, противовоспалительные свойства. Активно изучаются
Вторичная профилактика тромбозов у пациентов с АФС	1. Длительное применение варфарина (МНО 2,0–3,0) 2. Регулярный контроль МНО 1 раз/мес. и чаще при резких колебаниях МНО; при резких колебаниях МНО эффективность контроля варфаринотерапии повышается при определении маркеров тромбофилии (D-димер, комплекс тромбин—антитромбин (TAT), фрагменты 1+2 протромбина (F1+2)) 3. Изменение образа жизни (отказ от курения, снижение массы тела, рациональное питание) 4. Контроль артериального давления, уровня холестерина 5. Оральные контрацептивы и заместительная гормональная терапия абсолютно противопоказаны! 6. Фолиевая кислота и витамины группы B при гипергомоцистеинемии	

* В сочетании с варфарином (МНО 3,0–4,0).

5.7.4. Профилактика и лечение акушерских осложнений у пациенток с АФС

Акушерские осложнения у пациенток с АФС весьма разнообразны и проявляются гестозами, ПОНРП, ВУЗРП, СПП, бесплодием. Причем характерны как поздние потери морфологически здорового плода, так и ранние преэмбрионические потери, которые могут проявляться задержкой менструаций с последующими обильными кровянистыми выделениями, а также неудачи ЭКО. После одного спонтанного аборта риск повторной потери беременности составляет 15%, при двух — 25–30%, при трех и более — 35–40% [Hatasaka H.H., 1994]. У пациенток с СПП АФА выявляются в 10–15% случаев [Asherson R.A. et al., 2002].

Акушерские осложнения могут быть первым симптомом заболевания, когда на фоне физиологической гиперкоагуляции во время беременности создаются условия для развития клинических проявлений

хронического протромботического состояния, обусловленного циркуляцией АФА. Отсутствие адекватной профилактики в дальнейшем может привести к прогрессированию АФС, развитию повторных акушерских осложнений и тромбоэмболий.

5.7.4.1. Выбор препарата для профилактики осложнений беременности у пациенток с АФС

Глюкокортикоиды. Теоретическим обоснованием назначения глюкокортикоидов считается их противовоспалительная активность и снижение уровня АФА при использовании данных препаратов. Впервые для профилактики СПП глюкокортикоиды (в дозе 40 мг/сут и более) были применены около 20 лет назад для лечения женщин с привычным невынашиванием беременности, ложноположительной реакцией Вассермана и циркуляцией ВА [Lubbe W.F. et al., 1983]. Схема включала в себя также аспирин в дозе 75 мг/сут с целью подавления синтеза $ТХА_2$ для профилактики тромботических осложнений. Исследование проводилось на небольшой группе в 6 человек, из которых у четверых была диагностирована СКВ и трое имели тромботические эпизоды в анамнезе. Предложенная схема позволила выносить беременность 5 пациенткам.

За этим первым исследованием последовала серия работ, в которых использовались различные дозы и комбинации глюкокортикоидов и аспирина. Дозы глюкокортикоидов варьировали от 5 до 80 мг/сут. Аспирин чаще всего применялся в малых дозах, но встречались схемы с назначением 250–300 мг/сут. При такой тактике частота рождений живых детей достигала 65–70% [Asherson R.A. et al., 2002].

Однако уже в 1989 г. M. Lockshin и соавт. публикуют данные о неэффективности преднизолона у пациенток с СПП и АФС. Более того, было показано, что преднизолон не только не предотвращает репродуктивные потери, но и несет угрозу как для матери, так и для плода. Частота преждевременных родов при применении глюкокортикоидов достигает 65% [Cowcshock S. et al., 1996]; со стороны матери при приеме глюкокортикоидов увеличивается опасность развития гестозов, артериальной гипертензии, инфекционных осложнений, остеопороза, сахарного диабета. Особенно высокий риск у пациенток с гестозом в анамнезе с уже имеющейся артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом.

Кортикостероиды нарушают процесс коллагенообразования и ведут к истончению околоплодных оболочек и преждевременному излитию околоплодных вод. При этом надо учитывать риск развития восходящей инфекции на фоне подавленного длительным приемом препаратов иммунитета.

Прием кортикостероидов во время беременности считается независимым фактором, ведущим к рождению детей со сниженной массой тела, нарушенной адаптацией в раннем неонатальном периоде, а также на более отдаленных этапах развития. Длительное применение кортикостероидов ведет к реактивации вирусной инфекции и подавлению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у матери с нарушением стрессорной адаптации.

Другие хорошо известные ятрогенные осложнения — нарушение толерантности к глюкозе, катаракта, изменение настроения и депрессии, бессонница, кожные проявления — стрии и алопеция, язвы желудочно-кишечного тракта (риск усиливается при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВС).

Патогенез остеопороза и связанных с ним переломов, включая аваскулярный некроз, при приеме кортикостероидов многокомпонентный. Препараты нарушают функцию остеобластов, препятствуют их созреванию, а также повышают активность остеокластов. Вероятны нарушения по типу вторичного гиперпаратиреоидизма: повышение чувствительности к паратгормону и снижение абсорбции кальция из кишечника. Кроме того, риск остеопороза значительно повышается при одновременном применении гепарина и глюкокортикоидов во время беременности, поэтому такой комбинации препаратов следует избегать. Длительный прием кортикостероидов связан с высоким риском для матери и плода, который сохраняется даже при использовании меньших доз, чем требуется для подавления аутоиммунного процесса (0,3–0,8 мг/кг) с последовательным снижением дозы с середины II триместра.

Отсутствие эффективности глюкокортикоидов при СПП и АФС было показано и в дальнейших проспективных рандомизированных исследованиях при сравнении преднизолона (40 мг/сут) с комбинацией аспирина с гепарином (20 000 ЕД/сут) и с монотерапией аспирином [Cowcshock S. et al., 1992], преднизолона (20 мг/сут) в сочетании с аспирином по сравнению с монотерапией аспирином [Silver R.K. et al., 1993], преднизолона (0,5–0,8 мг/кг/сут) + аспирин по сравнению с плацебо [Laskin C.A. et al., 1997]. При одинаковой частоте рождения живых детей в группах, где применялся преднизолон, значительно с большей

частотой отмечались гестозы, ПОНРП, преждевременные роды.

Таким образом, *для профилактики осложнений беременности у пациенток с АФС глюкокортикоиды назначаться не должны. Исключение составляют пациентки с СКВ и иммунной тромбоцитопенической пурпурой.*

Аспирин. Аспирин блокирует фермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), что приводит к ингибированию синтеза из арахидоновой кислоты важнейшего стимулятора агрегации $ТХА_2$ в тромбоцитах и простациклина (PGI_2) в эндотелии. В связи с тем что аспирин считается необратимым ингибитором ЦОГ-1, снижение уровня тромбоксана наблюдается в течение всего времени жизни тромбоцитов в кровяном русле (примерно 10 дней), в то время как синтез PGI_2 в ЭК, которые в отличие от тромбоцитов имеют ядра, быстро восстанавливается.

Существует мнение, что, помимо антитромбоцитарного эффекта, аспирин обладает и другими механизмами противотромботического действия. Эти механизмы не относятся к ЦОГ-зависимым, зависят от дозы аспирина и обусловливают его антитромбоцитарную, антитромбиновую, фибринолитическую и противовоспалительную активность. Аспирин способен блокировать синтез циклооксигеназозависимых вазоконстрикторных факторов, которые усугубляют эндотелиальную дисфункцию в условиях повреждения эндотелия, что имеет место не только при атеросклерозе, но и при широком круге других заболеваний и патологических состояний (острый атероз при гестозе, эндотелиопатия вследствие гипергомоцистеинемии, циркуляция АФА, герпесвирусная инфекция и пр.). Аспирин снижает воспалительный ответ и способствует ингибиции прогрессирования атероза и атеросклероза, предотвращая окисление ЛПНП. Такие эффекты аспирина делают его очень привлекательным для длительной профилактики ССЗ у пациентов с АФС, учитывая более высокий риск развития атеросклероза и атеротромбоза при циркуляции АФА.

Благодаря своим многочисленным эффектам аспирин способствует улучшению микроциркуляции, препятствует микротромбообразованию в сосудистом ложе плаценты, создает благоприятные условия для инвазии трофобласта, развития плаценты и плода. В исследованиях на животных с экспериментально воспроизведенным АФС было показано, что применение высокоселективного ингибитора рецепторов $ТХА_2$ (BMS) способствует увеличению массы плаценты и плода, восстановлению количества тромбоцитов, снижению АЧТВ до нормы [Shoenfeld Y. et al., 2001].

Показано, что аспирин в низких дозах способствует синтезу IL-3 — важного гуморального фактора роста и развития плаценты. IL-3 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) способствуют формированию плаценты и росту плода. В исследованиях с экспериментально воспроизведенным АФС применение IL-3 позволяло предупредить потери плода и способствовало увеличению количества тромбоцитов [Fishman P. et al., 1993]. Такой же эффект наблюдался и при введении мышам с АФС ципрофлоксацина, обладающего свойствами стимулировать продукцию IL-3 и ГМ-КСФ [Blank M. et al., 1998].

Аспирин необратимо ингибирует ЦОГ, однако не влияет на липооксигеназу; при этом активируется метаболизм арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути. Увеличение продукции лейкотриенов при применении аспирина приводит к активации синтеза цитокинов, в т.ч. и IL-3.

Таким образом, одним из возможных механизмов действия аспирина считается индукция IL-3. Кроме того, имеются данные о непосредственном влиянии гепарина и аспирина на процессы апоптоза в трофобласте, что может определять эффект этих препаратов для профилактики осложнений беременности [Bose P. et al., 2005]. Все эти данные позволяют говорить о патогенетически обоснованном его применении для профилактики потери плода.

В ранних исследованиях при использовании только аспирина частота рождения живых детей у женщин с двумя и более потерями плода в анамнезе составила 70% [Balasch J. et al., 1993; Silver R.K. et al., 1993]. Вслед за этим последовал целый ряд исследований по профилактике акушерских осложнений с применением аспирина в различных дозах как в качестве монотерапии, так и в комбинации с различными препаратами: нефракционированным гепарином (НФГ), НМГ, глюкокортикоидами, ВВИГ. При этом эффективность терапии колебалась от 42 до 100% [Asherson R.A. et al., 2002].

Представляется достаточно сложным сравнивать все эти исследования, так как они включали очень маленькие группы пациентов, больные подбирались по неравнозначным критериям, количество предыдущих потерь плода, титры антител, а также время начала терапии варьировали в зависимости от исследования.

Следует учитывать, что большего эффекта удается достигнуть именно при комбинированной терапии аспирином и гепарином. Так, в исследовании W. Kutteh (1996) рождение живых детей наблюдалось у 44% женщин с АФС, принимавших на протяже-

нии беременности низкие дозы аспирина, и у 80% женщин при применении одновременно аспирина и НМГ. Согласно нашим данным, применение низких доз аспирина (75–81 мг/сут), начиная с фертильного цикла в составе комплексной терапии (НМГ, фолиевая кислота, антиоксидантны), позволяет значительно улучшить исходы беременности у пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС и предотвратить развитие таких осложнений, как гестозы, СПП, ПОНРП, тромбоэмболические осложнения, более чем в 90% случаев [Бицадзе В.О., 2003].

Наши данные согласуются и с результатами зарубежных исследований. В одном из последних была показана эффективность низких доз аспирина (81 мг/сут) в сочетании с НМГ, начиная с фертильного цикла для профилактики осложнений беременности у пациенток с СПП в анамнезе. Интересно, что из 351 пациентки, только у 8% не были обнаружены аномалии в системе гемостаза. Терапия оказалась безопасной и эффективной почти в 100% случаев [Bick R.L. et al., 2006].

У пациенток с АФС при беременности аспирин применяется в низких дозах — 75–100 мг/сут. Оптимальная доза аспирина не установлена: например, нет данных, что доза 75 мг/сут менее эффективна по сравнению с более высокими дозами.

Данные метаанализов свидетельствуют о безопасности аспирина во II и III триместрах беременности в дозе менее 150 мг/сут [Ginsberg J.S. et al., 1998]. Полностью безопасность аспирина в I и III триместрах до сих пор не доказана. Опасения вызывают также применение аспирина в III триместре, что может приводить к торможению родовой деятельности (вследствие ингибирования синтеза простагландинов), преждевременному закрытию артериального протока у плода, гиперплазии легочных сосудов и гипертензии в малом круге кровообращения. Однако, по последним данным рандомизированного исследования, при применении низких доз аспирина во II и III триместрах у плодов не выявлены увеличения частоты раннего закрытия артериального протока и изменений сердечно-легочной гемодинамики [Grab D., 2000]. В то же время в связи с длительным ингибированием функции тромбоцитов при применении аспирина, этот препарат не должен применяться после 36-й недели беременности. Подобная тактика позволяет снизить риск кровотечений во время родоразрешения и в послеродовом периоде.

Мы рекомендуем назначать пациенткам с АФС аспирин в низких дозах (75–81 мг/сут), начиная с фертильного цикла, затем во II и до середины III триместров беременности. Следует помнить, что аспирин выделяется с грудным молоком, что повышает риск возникновения кровотечений у ребенка вследствие нарушения функции тромбоцитов. Аспирин следует с осторожностью применять у пациентов с АФС при тромбоцитопатиях, выраженной тромбоцитопении и кровотечениях.

Нефракционированный и низкомолекулярный гепарины. Количество осложнений при применении кортикостероидов повлекло за собой поиски альтернативных подходов к терапии. Так, были опубликованы результаты исследований, показавшие, что при использовании преднизолона или гепарина исход беременностей одинаков и даже лучше на фоне терапии гепарином, а количество серьезных побочных эффектов меньше при применении гепарина. Отсюда использование гепарина в сочетании с малыми дозами аспирина (обычно 50–81 мг/сут) практически полностью заменило применение кортикостероидов при лечении беременных женщин с АФС. В исследованиях 90-х годов частота рождения живых детей у пациенток с СПП в анамнезе при применении гепарина или гепарина в комплексе с аспирином (60–100 мг/сут) составила 70–75% [Kutteh W.H., 1996; Backos M. et al., 1999]. Затем было доказано преимущество сочетания гепарина и малых доз аспирина по сравнению с лечением одним аспирином или только высокими дозами гепарина [Kutteh W.H., 1996].

Принцип назначения гепарина при АФС — это профилактика тромбофилии и ее последствий: как локально, на уровне плаценты, так и в системном кровотоке.

Широкое использование гепарина для лечения АФС при беременности требует оценки риска и преимуществ терапии, включая возможность кровотечения, остеопороза и гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Кровотечения при применении профилактических доз гепарина крайне редки, однако риск геморрагических осложнений может повышаться при одновременном применении аспирина, почечной недостаточности. Гепарин-индуцированный остеопороз и связанные с этим переломы встречаются у 1–2% женщин, длительно получавших лечебные, но не профилактические дозы гепарина (обычно более 15 000 ЕД/сут).

Патогенез остеопороза не до конца понятен. Субклиническое снижение костной плотности отмечается у 5% пациенток и полностью восстанавливается через 6–12 мес. после родов [Bick R.L. et al., 2006]. Для

профилактики остеопороза беременным женщинам, получающим гепарин, рекомендуется дополнительное потребление кальция (1,500 мг/сут кальция карбоната) и витамина D, а также упражнения с нагрузкой на осевой скелет, например прогулки. У беременных ГИТ регистрируется относительно редко. Возможно, это связано с общим снижением иммунитета, характерным для гестационного периода. В целом риск ГИТ при беременности при применении НФГ оценивается как средний (вероятность развития ГИТ 0,1–1%) [Warkentin T.E. et al., 2004].

НМГ более перспективный препарат, чем нефракционированный гепарин, практически полностью вытеснивший НФГ, особенно в случаях необходимости длительного применения антикоагулянтов (в т.ч. и при беременности у пациенток с АФС). Так, к *преимуществам НМГ по сравнению с НФГ* относятся:

- хорошая биодоступность и быстрое всасывание при подкожном введении;
- более предсказуемое антикоагулянтное действие;
- меньший риск геморрагических осложнений;
- отсутствие необходимости в регулярном лабораторном контроле в период лечения;
- длительность действия и возможность подкожного введения 1–2 р./сут;
- минимальный риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (менее 0,1%), так как НМГ практически не взаимодействует с тромбоцитами и PF4;
- меньший риск развития остеопороза.

Последние рандомизированные исследования свидетельствуют об одинаковой эффективности комбинации НМГ и аспирина по сравнению с НФГ и аспирином [Noble L.S. et al., 2005]. Учитывая значительные преимущества НМГ по сравнению с обычным, НМГ практически полностью вытеснил нефракционированный и является препаратом выбора для терапии и профилактики тромбоэмболических и акушерских осложнений, в т.ч. и у пациентов с АФС.

Согласно нашему опыту, НМГ — препарат выбора для профилактики и лечения гестозов, протекающих с хроническим ДВС-синдромом; при АФС, гипергомоцистеинемии и СПП; у больных с тромбозом в анамнезе и генетическими формами тромбофилии, а также для профилактики тромбоэмболических осложнений после операции кесарева сечения у беременных с высоким риском этих осложнений.

Варфарин. При выборе антикоагулянтного препарата следует прежде всего руководствоваться данными о его безопасности для плода. Большое преимущество варфарина состоит, безусловно, в его пероральном применении. Однако есть большой недостаток: варфарин проникает через плаценту и оказывает неблагоприятный тератогенный эффект в I триместре, а также увеличивает риск геморрагических осложнений как у матери, так и плода в конце беременности и в особенности во время родов.

Другая опасность, которая может подстерегать беременную, находящуюся на варфаринотерапии, — ургентные акушерские ситуации, в частности ПОНРП, которая может привести к смертельному кровотечению и гибели плода. Также в подобных ситуациях необходимо экстренное кесарево сечение, а (за исключением концентрата факторов протромбинового комплекса) восстановить быстро уровень витамин-К-зависимых факторов и полноценный гемостаз с помощью других методов невозможно. Это объясняется многими причинами: у витамина К отсроченный эффект (несколько часов); свежезамороженная плазма может быть необходима в больших количествах для восстановления достаточного уровня факторов свертывания, что может вызвать перегрузку объемом, учитывая повышенный объем циркулирующей крови (ОЦК) у беременных. Кроме того, такое лечение не будет эффективно при значительном дефиците витамин-К-зависимых факторов у плода: уровень последних возвращается к нормальному только через 7–9 дней после того, как мать прекратила принимать варфарин.

Однако даже если исход ургентной ситуации успешный, после операции кесарева сечения может понадобиться возврат к антикоагулянтной терапии с целью профилактики тромбоэмболизма. Здесь также могут быть трудности. Так, если применялись высокие дозы витамина К для инверсии эффекта варфаринизации, в течение нескольких последующих дней развивается резистентность к витамину К.

Неблагоприятные эффекты на плод связаны с тем, что оральные антикоагулянты (ОАК) проникают через плаценту и способствуют развитию характерной эмбриопатии, аномалий ЦНС и кровотечений плода. Кроме того, повышается и риск преждевременных родов и антенатальной гибели плода в результате дефекта гемостатической функции у плода и матери, что приводит к кровотечениям в области плаценты и, как следствие, ПОНРП.

В настоящее время все более укрепляется мнение, что риск варфарин-индуцированной эмбриопатии повышается при терапии высокими дозами и в период

беременности между 6-й и 12-й неделей. Однако геморрагические осложнения и нарушения функции нервной системы варфарин способен вызывать при любом сроке гестации.

Практическому врачу следует ориентировать женщин, получающих варфарин, о возможных осложнениях при его применении во время беременности. Однако нередко у женщин, получающих варфарин, беременность наступает неожиданно, и они невольно, сами того не подразумевая, будучи беременными, принимают варфарин. Конечно же, это не причина для прерывания беременности, поскольку до 5 нед. риск развития эмбриопатии чрезвычайно низок; в то же время с 6-й по 12-ю неделю следует заменить варфарин на гепарин; в случаях же, когда варфаринотерапия необходима, возобновлять ее можно лишь с 12-й и вплоть до 35–36-й недели, прикрыв дородовый и родовый периоды гепарином или НМГ.

Что же касается применения варфарина в послеродовом периоде, то многочисленные исследования по содержанию варфарина в материнском молоке, плазме новорожденных, а также исследования свертывающей активности продемонстрировали, что варфарин не проникает в материнское молоко и риск антикоагуляции у ребенка при грудном вскармливании отсутствует. Это позволяет применять варфарин после родов, когда необходима длительная, а у некоторых пациенток (например, с механическими протезами клапанов сердца) и пожизненная антикоагулянтная терапия.

Учитывая небезопасность варфарина для плода, повышенный риск геморрагических осложнений, применение варфарина во время берменности оправданно лишь в исключительных случаях (беременные с искусственными клапанами сердца, с высоким риском тромбоэмболических осложнений). Использование варфарина во время беременности у пациенток с АФС категорически не показано.

Внутривенный иммуноглобулин. Еще одним подходом к терапии невынашивания при АФС является применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). В 1985 г. B. McVerrry и соавт. продемонстрировали способность ВВИГ подавлять продукцию ВА у больных с тромбоцитопенией. В это же время возрос интерес к роли ВВИГ в лечении других аутоиммунных заболеваний, включая СКВ, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аллоиммунную тромбоцитопению новорожденных, синдром Кавасаки, миастению, а также при терапии различных иммунодефицитных состояний.

Механизм действия ВВИГ при АФС, вероятно, многофакторен.

Препарат γ-глобулина содержит антиидиотипические АТ, которые связывают аутоантитела к фосфолипидам у пациентов с АФС при помощи фрагмента F(ab)2 по дозозависимому механизму, нарушая таким образом патогенное воздействие АФА и ускоряя их выведение с помощью ретикулоэндотелиальной системы [Caccavo D. et al., 1994]. Однако быстрая нейтрализация АФА вследствие антиидиотипического взаимодействия приводит к быстрому уменьшению уровня АФА, но не объясняет длительного снижения титров АФА при применении ВВИГ. Вероятно, долгосрочные эффекты ВВИГ в отношении снижения уровня АФА связаны с подавлением АФА-продуцирующих клонов В-лимфоцитов. ВВИГ обладает такими свойствами, как блокирование рецепторов макрофагов, усиление Т-супрессорного ответа, уменьшение синтеза антител, регуляция активности комплемента. Согласно экспериментальному исследованию S. Pierangeli и соавт. (2001), применение ВВИГ приводит к подавлению АФА-индуцированной активации эндотелия, уменьшению титра АФА и прогрессированию тромбоза.

Однако если ВВИГ содержит антиидиотипические антитела, связывающие АФА, не содержит ли этот препарат антифосфолипидных антител? Не может ли применение АФА привести к обострению заболевания или индуцированию АФА при использовании ВВИГ по другим показаниям? Такие вопросы возникли у ученых после эксперимента M. Galli и соавт. (1991), в котором было показано, что нейтрализация ВА наблюдается не у всех пациентов при применении ВВИГ *in vivo*, тогда как ВА полностью нейтрализуется при добавлении ВВИГ к их плазме *in vitro*. Гипотеза была проверена в эксперименте на животных. При иммунизации животных ВВИГ, содержащим АФА, наблюдалось увеличение титров антител, развитие тромбоцитопении и удлинение АЧТВ, однако ни в одном случае клинические проявления АФС не наблюдались [Krause I. et al., 1998]. Возможно, низкая патогенность АФА в составе ВВИГ объясняется низкой аффинностью чужеродных АФА к тканям организма. Кроме того, в недавнем исследовании Y. Sherer и соавт. (2001) в пяти коммерческих препаратах ВВИГ не было обнаружено повышенных титров аКЛ, анти-β_2-GPI, антиядерных антител, антител к ДНК и ВА, что еще раз подтверждает безопасность ВВИГ.

Описано множество примеров успешного применения ВВИГ в комбинации с другими препаратами

(аспирином, гепарином, глюкокортикоидами), в основном при неэффективности других методов терапии.

Первое проспективное рандомизированное исследование по применению ВВИГ для профилактики СПП провели D. Branch и соавт. в 2000 г. При сравнении исходов для матери и плода при терапии гепарином и аспирином в низких дозах в одной группе и при добавлении к этой терапии ВВИГ (1 г/кг в течение 2 дней подряд 1 р./мес.) достоверных различий выявлено не было. Однако в группе, где применялся ВВИГ, с меньшей частотой развивалась ВУЗРП. При применении ВВИГ в фолликулярную фазу фертильного цикла и при наступлении беременности у 12 пациенток с 5 и более спонтанными абортами в анамнезе удалось добиться беременности у 10 пациенток и у 5 — рождения живого ребенка [Carp H.J. et al., 1996]. Сходные результаты получили K. Marzusch и соавт. (1996): при применении ВВИГ у 38 женщин с тремя и более спонтанными абортами в I триместре удалось добиться рождения живых детей в 81,4% случаев.

Описана также эффективность ВВИГ у больных АФС с неудачами ЭКО. Наиболее неблагоприятные исходы наблюдались у пациенток с антителами к ФЭ и ФС: даже при назначении комбинированной терапии гепарином и аспирином частота рождения живых детей после ЭКО составила 17%, тогда как при применении комбинации ВВИГ + гепарин + аспирин беременность закончилась рождением живых детей в 41% случаев [Sher G. et al., 1998].

Первые обзорные статьи, суммирующие данные отдельных сообщений и небольших сравнительных исследований по применению ВВИГ, свидетельствуют о хороших результатах использования ВВИГ у пациенток с АФС и СПП. При назначении ВВИГ в дозах 400 мг/кг/сут в течение 5 дней 1 р./мес. или 1 мг/кг/сут в течение 2 дней 1 р./мес., начиная с I или в начале II триместров беременности, наблюдалось значительное снижение титров аКЛ и ВА, при этом удавалось добиться рождения живого плода в 70–100% случаев (при этом у части пациенток применялись и другие методы профилактики: аспирин, гепарин) [Harris T.N. et al., 1998].

Интересно, что при сравнении ВВИГ с комбинированной терапией преднизолоном и аспирином у женщин с АФС и СПП частота рождения живых детей достоверно не отличалась (составила 76 и 78% соответственно), тогда как осложнения беременности (гестационный диабет, гипертензия) чаще развивались в группе пациенток, принимающих преднизолон (14% по сравнению с 5% в группе ВВИГ) [Vaquero E. et al., 2001]. Это исследование еще раз подтверждает, что глюкокортикоиды у пациенток с АФС связаны с бóльшим риском для матери и плода, чем с пользой.

В недавнем рандомизированном исследовании была показана большая эффективность комбинированной терапии аспирином и гепарином (84%) по сравнению с ВВИГ (57%) у пациенток с 3 и более спонтанными абортами в анамнезе и АФС [Triolo G. et al., 2003].

ВВИГ обычно хорошо переносится, но может вызывать транзиторное увеличение креатинина крови и не рекомендуется пациентам с нарушенной почечной функцией, так как способен спровоцировать острую почечную недостаточность. Нарушения функции почек возникают в основном при применении высоких доз ВВИГ вследствие повреждения проксимальных канальцев почек в условиях высокого уровня IgG, наблюдаемого после введения препарата. Осложнение описано в основном у пациентов с предшествующими терапии поражениями почек.

Один из серьезных недостатков ВВИГ — относительно кратковременный терапевтический эффект, что в ряде случаев требует повторного введения препарата. Как показывает практика, применение ВВИГ считается эффективным дополнительным средством в случаях, когда стандартная терапия не дает положительных результатов. Клинически выраженная и резистентная к кортикостероидам тромбоцитопения при АФС может быть одним из таких показаний.

Препараты натурального прогестерона. В патогенезе акушерских осложнений при АФС играют роль не только тромботические, но и целый ряд нетромботических эффектов АФА: изменение адгезивных характеристик эмбриона, нарушение слияние синцития, снижение глубины инвазии трофобласта, подавление продукции хорионического гонадотропина, который стимулирует синтез прогестерона, ответственного за поддержание беременности, разрушение защитного слоя аннексина V на поверхности плаценты [Di Simoni N. et al., 2000].

Вторичный дефицит прогестерона при АФС может играть важную роль в патогенезе невынашивания беременности у пациенток с АФС. Наиболее безопасным методом коррекции дефицита прогестерона у пациенток с АФС считается использование его натуральных препаратов.

Утрожестан — препарат натурального прогестерона, который получают из растительного сырья диоженина (экстрагируется из мексиканского растения

дикий Ямс). Микронизация прогестерона позволила повысить его биодоступность и эффективность, а также назначать натуральную форму прогестерона как перорально, так и вагинально.

С целью сохранения беременности при угрозе ее прерывания и для профилактики привычных выкидышей рекомендуется ежедневное интравагинальное применение Утрожестана по 2–3 капс./сут на протяжении 12 нед. В дальнейшем риск прерывания беременности из-за неполноценности желтого тела снижается, так как функция выработки прогестерона переходит к плаценте. Однако наш опыт свидетельствует, что длительный прием Утрожестана, вплоть до 28–30 нед. беременности, значительно снижает риск позднего выкидыша и преждевременных родов, что, по-видимому, связано в т.ч. и с токолитическими эффектами Утрожестана [Макацария А.Д. и др., 2005].

К показаниям для интравагинального применения Утрожестана, кроме невынашивания беременности, относятся также бесплодие, связанное с недостаточностью желтого тела, и необходимость поддержки лютеиновой фазы при выполнении вспомогательных репродуктивных технологий. С целью восполнения дефицита прогестерона в спонтанном или индуцированном менструальном цикле Утрожестан назначают по 2–3 капс./сут в 2 приема начиная с 17-го дня цикла в течение 10 дней. В случае задержки менструации или при наступлении беременности прием препарата следует возобновить. При использовании Утрожестана в циклах ЭКО его вводят в удвоенной дозе, начиная со дня инъекции хорионического гонадотропина до 12 нед. беременности.

Согласно нашему опыту, одновременное применение Утрожестана с НМГ, витаминами группы В, антиоксидантами и полиненасыщенными жирными кислотами, вплоть до 28–30 нед. беременности у пациенток с комбинированными формами тромбофилии, в т.ч. у женщин с эндокринными нарушениями, позволяет существенно повысить эффективность профилактики повторных репродуктивных потерь, гестоза, отслойки плаценты. При этом отмечается протективный эффект Утрожестана в ранние сроки беременности и токолитический — в поздние сроки, благодаря чему нам удается избежать назначения β-миметиков и связанных с ними побочных эффектов. Это считается решающим фактором выбора натурального прогестерона Утрожестана в качестве гормональной терапии выбора у пациенток как с АФС и гипергомоцистеинемией, так и с другими формами тромбофилии [Макацария А.Д. и др., 2005].

Гидроксихлорохин. Аминохинолиновые (противомалярийные) препараты могут быть эффективны для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с АФС. Гидроксихлорохин (плаквенил) обладает противовоспалительной, иммуносупрессивной активностью, ингибирует свободнорадикальные процессы и обладает антитромбоцитарными свойствами. Гидроксихлорохин ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, коллагеном и ристоцетином, снижает внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов, снижает уровень триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПНП, ЛПОНП, маркеров воспаления (IL-6, свободных рецепторов CD8 и IL-2) [Wallace D.J. et al., 1993; Tam L.S. et al., 2000]. Антитромботический эффект гидроксихлорохина был доказан и в экспериментах на животных: при применении препарата у мышей с индуцированным АФС наблюдались увеличение времени, необходимого для образования тромба, и уменьшение размера тромба [Edwards M.H. et al., 1997]. В исследованиях *in vitro* было показано, что гидроксихлорохин по дозозависимому механизму ингибирует экспрессию маркеров активации тромбоцитов GPIIb/IIIa (CD41a) и GPIIIa (CD61), индуцированную АФА и субоптимальными дозами пептидного агониста тромбиновых рецепторов [Espinola R.G. et al., 2002]. Таким образом, гидроксихлорохин блокирует основные механизмы активации и агрегации тромбоцитов.

Появились данные о безопасности применения гидроксихлорохина у беременных с СКВ [Parke A. et al., 1996]. У 8 пациенток, продолжающих принимать гидроксихлорохин во время беременности для профилактики обострения СКВ, наблюдалось 9 случаев рождения живых детей без врожденных аномалий развития. Отсутствие тератогенного эффекта было подтверждено и в других более крупных исследованиях [Buchanan N.M. et al., 1996; Khamashta M.A. et al., 1996].

Согласно недавнему проспективному исследованию, при сравнении пациенток с СКВ, не принимавших во время беременности гидроксихлорохин (n = 163), продолжающих его использовать (n = 56) и прекративших прием препарата (в период от 3 мес. до II триместра беременности, n = 38), частота СПП, преждевременных родов и аномалий плода в группах статистически достоверно не отличалась. Однако у женщин, прекративших прием гидроксихлорохина, чаще наблюдались обострения СКВ и развитие протеинурии, тромбоцитопении, требовались бóльшие дозы глюкокортикоидов [Clowse et al., 2006]. Авторы

свидетельствуют об отсутствии неблагоприятных эффектов гидроксихлорохина у плода и рекомендуют не прерывать лечение во время беременности при активном течении с СКВ в связи с возможным риском обострения заболевания.

По данным последнего систематического обзора 8 исследований по применению гидроксихлорохина во время беременности, у пациенток с СКВ и ревматоидным артритом, препарат является безопасным для плода [Vroom F. et al., 2006].

Помимо антитромбоцитарного эффекта гидроксихлорохина, описаны его гиполипидемические эффекты. Это свойство особенно важно в связи с повышенным риском развития атеросклероза у пациентов с СКВ и АФС. Кроме того, весьма привлекательным может оказаться свойство гидроксихлорохина нивелировать неблагоприятное влияние глюкокортикоидов на метаболические процессы.

Гиполипидемические свойства гидроксихлорохина могут оказывать благоприятный эффект с точки зрения профилактики атеросклероза, атеротромбоза и тромбоэмболических осложнений, т.е. в плане долгосрочного прогноза и у пациентов с СКВ [Petri M. et al., 1994; 1996].

Гидроксихлорохин рекомендуется назначать в качестве базисной противовоспалительной терапии при ревматоидном артрите и пациентам с СКВ при наличии кожных проявлений, поражении суставов и конституциональных нарушениях (слабость, снижение массы тела, лихорадка, анорексия). Его применение предотвращает развитие обострений СКВ.

Однако *гидроксихлорохин обладает рядом серьезных побочных эффектов:* со стороны опорно-двигательной и нервной систем (миопатия или нейромиопатия, приводящие к миастении и атрофии проксимальных групп мышц, сенсорные нарушения, снижение сухожильных рефлексов, мышечная слабость, головная боль, головокружение, нервозность, психоз, судороги), со стороны органов чувств (шум в ушах, тугоухость, фотофобия, нарушения остроты зрения и аккомодации, отек и помутнение роговицы, скотомы, при длительном применении больших доз — ретинопатия, атрофия зрительного нерва).

Перед началом и во время терапии необходимо проводить не реже 1 раза в 6 мес. офтальмологическое обследование. При возникновении неблагоприятных реакций со стороны зрения препарат следует немедленно отменить. Во время терапии рекомендуется контролировать состояние мышечной системы (сухожильных рефлексов). При выявлении отклонений от нормы препарат отменяют. Со стороны ССС возможны развитие АВ-блокады, снижение сократимости миокарда, гипертрофия миокарда, миокардиодистрофия. Не исключены также осложнения со стороны системы кроветворения: нейтропения, апластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия (у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). Поэтому во время терапии рекомендуется периодический контроль клеточного состава крови. К серьезным побочным влияниям относятся также возможные гепатотоксические и побочные эффекты со стороны кожных покровов (алопеция, фотосенсибилизация, сыпь, в т.ч. буллезная и генерализованная пустулезная и т.д.).

Гидроксихлорохин проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком. При беременности препарат должен применяться только по показаниям (СКВ, ревматоидный артрит), когда польза для матери превышает возможный риск для плода. При необходимости в дальнейшем применении препарата следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания (препарат может вызывать у плода или младенца повреждения ЦНС, ретинальное кровотечение и патологическую пигментацию сетчатки; обладает ототоксическим эффектом).

Плазмаферез. В мировой практике плазмаферез у пациентов с АФС используется только для лечения катастрофических форм, в т.ч. и сопровождающегося HELLP-синдромом, резистентного к другим видам терапии [Uthman I. et al., 2005]. При этом в основном используется непрерывно-проточный плазмаферез. В нашей стране показания к применению плазмафереза и плазмафильтрации значительно расширены (плазмаферез применяется при ранних и поздних гестозах, резус-сенсибилизации, вирусоносительстве, тяжелой экстрагенитальной патологии).

Возможный механизм работы этого метода при АФС — удаление аутоантител, цитокинов и других медиаторов, что нарушает взаимодействие между фосфолипид-протеиновыми комплексами и эндотелиальными клетками. Вероятно, эти эффекты объясняют успешное применение плазмафереза при КАФС. Дополнительно плазмаферез влияет на эритроциты и макрофаги, иммунокомпетентные клетки, повышая их функциональную активность, улучшает микроциркуляцию, реологические свойства крови.

Применение плазмафереза и плазмафильтрации для терапии невынашивания при АФС на сегодня не имеет достаточного обоснования с учетом соотношения стоимости и эффекта метода, доступности

процедуры, частоты осложнений. В качестве терапии выбора плазмаферез может использоваться лишь у пациентов с КАФС в рамках комбинированной терапии совместно с глюкокортикоидами и антикоагулянтами.

Возможными показаниями к применению плазмафереза считаются тяжелые жизнеугрожающие проявления при СКВ, резистентные к другим терапевтическим методам: тяжелое поражение почек, выраженная психоневрологическая симптоматика, КАФС в рамках СКВ, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура [Pagnoux C. et al., 2005].

5.7.4.2. Принципы профилактики акушерских осложнений у пациенток с АФС

Нами разработана тактика ведения пациенток с тромбофилией и АФС во время беременности. Если ранее антикоагулянты использовались только для профилактики и лечения ВТЭ, то в настоящее время благодаря изучению роли тромбофилий и АФС не только в патогенезе ВТ, но и широкого круга других заболеваний и патологических состояний, НМГ применяется в акушерстве с целью профилактики типично акушерских осложнений — привычного невынашивания беременности, фетоплацентарной недостаточности, СЗРП, тяжелого гестоза и ПОНРП у пациенток с АФС и/или генетическими формами тромбофилии. При этом одновременно осуществляется профилактика ВТЭ.

В настоящее время значительно расширились взгляды на патогенетическое влияние тромбофилии, что связано с изучением роли системы гемостаза и нетромботических эффектов тромбофилии еще на этапах имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта. Таким образом, патогенетически оправданным считается начало антитромботической терапии еще на этапе подготовке к беременности для обеспечения нормальных процессов имплантации эмбриона, инвазии трофобласта и плацентации, что предопределяет дальнейшее нормальное течение беременности. Это предотвращает развитие таких тяжелых акушерских осложнений, как гестозы, ВУЗРП, ПОНРП, которые клинически проявляются во II–III триместрах беременности, а фактически закладываются на ранних сроках.

Профилактика тромбоэмболических и акушерских осложнений у пациенток с АФС и генетическими формами тромбофилии заключается в предгравидарной подготовке с применением фолиевой кислоты (от 400 мкг/сут до 4 мг/сут при гипергомоцистеинемии и/или мутации MTHFR C677C), аспирина в низких дозах (75–81 мг/сут), натурального прогестерона, витаминов группы В, антиоксидантов (ω_3-полиненасыщенных жирных кислот), НМГ при повышенных маркерах тромбофилии. В дальнейшем во время беременности мы применяем натуральный прогестерон по показаниям, вплоть до 28–30-й недели беременности, аспирин в низких дозах — во II и до середины III триместров, Магне-B_6, поливитамины и НМГ — на протяжении всего периода гестации под контролем D-димера и как минимум в течение 10 дней после родов (табл. 5.21).

Мы имеем опыт ведения более 1 тыс. пациенток с генетическими тромбофилиями и АФС, у которых

Таблица 5.21

Рекомендации по профилактике тромбоэмболических и акушерских осложнений у пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС

Фертильный цикл	I триместр	II–II триместр	Послеродовый период
Аспирин (75–81 мг/сут) Витамины группы В Фолиевая кислота (400 мкг/сут — 4 мг/сут при гипергомоцистеинемии, мутации MTHFR C677T) НМГ при повышенных маркерах тромбофилии (D-димер, TAT, F1+2)* Омега-3 Натуральный прогестерон Гирудотерапия +/–	НМГ под контролем D-димера Фолиевая кислота Натуральный прогестерон Поливитамины для беременных	НМГ под контролем D-димера** Аспирин (75–81 мг/сут) до 38-й недели Фолиевая кислота Натуральный прогестерон (до 28–30-й недели) Поливитамины для беременных Магне-B_6 (с 12–14-й недели)	НМГ не менее 10 дней после родов Переход на варфарин по показаниям Мультивитамины для беременных и кормящих матерей

* Для профилактики остеопороза одновременно с НМГ рекомендуется назначать препараты кальция (в дозе 1500 мг/день).

** НМГ отменяется за 24 ч до кесарева сечения или с началом родовой деятельности и возобновляется через 6–8 ч после родоразрешения.

akusher.ru

мы с успехом применяли данную тактику. Ее эффективность, по нашим данным, у пациенток с СПП достигает 90%, с акушерскими осложнениями в анамнезе (гестоз, ВУЗРП) — 96%. Рецидива ВТЭ при беременности не было отмечено ни в одном случае.

Однако в мире однозначных рекомендаций по ведению пациенток с АФС во время беременности до сих пор не разработано. Это прежде всего относится к пациенткам с бессимптомной циркуляцией АФА без предшествующих акушерских и тромбоэмболических осложнений. Одни авторы придерживаются активной тактики ведения беременности с применением гепарина и аспирина, другие же больше склоняются в пользу динамического наблюдения за пациентками и назначению аспирина в низких дозах. Во многом разногласия связаны с тем, что влияние различных подклассов АФА и их титров на исходы беременности еще мало изучено, при этом предсказать развитие осложнений беременности бывает крайне трудно, а риск противотромботической терапии во время беременности у данной группы пациенток может таить в себе бóльшую угрозу, чем пользу.

Так, антитела к подгруппам фосфолипидов (в частности, анти-β_2-GPI и антител к аннексину V) играют бóльшую роль в патогенезе репродуктивных потерь, чем наличие ВА или антикардиолипинов [Kutteh W.H. et al., 1993]. Остается спорным вопрос о тактике ведения пациенток при отсутствии антител к подгруппам фосфолипидов и с низким титром антикардиолипинов (менее 20 GPL). То же относится и к пациенткам с низким титром АФА IgG и высоким титром АФА IgM, которые не проникают через плаценту и, вероятно, оказывают не столь значительное влияние на течение беременности. Так, было показано, что худшие исходы беременности наблюдались при высоких по сравнению со средними уровнями АФА даже при проведении терапии [Ogasawara A. et al., 1998]. В то же время при анализе факторов неблагоприятных исходов беременности у пациенток с АФА не было выявлено влияние низких и средних титров антикардиолипинов [Branch D.W. et al., 1992].

В таких случаях мы рекомендуем индивидуально оценивать факторы риска акушерских и тромбоэмболических осложнений. У данной группы пациенток мы считаем необходимым определение генетических форм тромбофилии.

Терапия в полном объеме показана пациенткам с тромбозами и акушерскими осложнениями в анамнезе даже при низком титре АФА на момент обследования, при наличии генетических форм тромбофилии, дополнительных факторов риска тромбозов (метаболический синдром, возраст старше 35 лет), заболевания, протекающие с хроническим ДВС-синдромом (например, сердечно-сосудистая патология, заболевания почек, хронические инфекции и т.д.). При наличии дополнительных факторов риска, с нашей точки зрения, активная тактика обязательна.

5.7.4.3. Тактика ведения пациенток с АФС при планировании ЭКО

АФС считается одной из наиболее частых причин бесплодия, поэтому в клинической практике такие пациентки часто прибегают к помощи искусственных методов зачатия. Кроме того, в связи с неблагоприятным влиянием АФА на процессы имплантации, инвазии трофобласта и плацентации, АФС относится к важнейшей причине неудач ЭКО, что нередко требует проведения повторного искусственного оплодотворения. По нашим данным, АФА выявляются у 35% пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО в анамнезе, общая частота тромбофилий (генетические + приобретенные) у таких пациентов превышает 80% [Баймурадова С.М., 2006].

Следует помнить, что при стимуляции овуляции уровень эстрадиола в плазме крови увеличивается в 10–20 раз, это может приводить к развитию тромбоэмболических осложнений у пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС. При индукции овуляции у женщин с АФС, постоянно принимающих варфарин, необходимо перейти на гепарин за 2 нед. до индукции, за 12–24 ч до забора яйцеклетки отменить гепарин и возобновить его прием через 6–8 ч после забора.

При подготовке пациенток с тромбофилиями к ЭКО мы придерживаемся следующей тактики. Подготовка к беременности начинается в фертильном цикле с учетом выявленных дефектов в системе гемостаза. До наступления беременности мы применяли гирудотерапию (до 12 сеансов). Состав секрета медицинской пиявки уникален; на сегодня известно более 60 его компонентов, главным из которых считается гирудин. *Пиявка обладает рядом преимуществ перед лекарственными препаратами:* считается натуральным средством; обладает сбалансированным антиагригантным, тромболитическим, антикоагулянтным эффектом; улучшает микроциркуляции и лимфоотток, обладает рефлекторным воздействием, в отличие от антикоагулянтных препаратов не вызывает кровотечений.

Одновременно под контролем маркеров тромбофилии (D-димер, ТАТ) назначались НМГ, фолиевая кислота до 5 мг/сут и витамины группы В при гипергомоцистеинемии и мутации MHFR C677T, антиоксиданты (омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты), низкие дозы аспирина.

Задача патогенетически обоснованной комплексной терапии на этапах подготовки к беременности — синхронизация процессов фибринообразования и фибринолиза, играющих огромное значение в период имплантации эмбриона и инвазии трофобласта, и борьба с целым рядом неблагоприятных эффектов АФА на процессы имплантации.

В результате проведенной терапии беременность самопроизвольно наступила у 69% пациенток с ранними преэмбриоными потерями и неудачами ЭКО в анамнезе (n = 77). На фоне массивной гормонотерапии в рамках программы ЭКО наблюдаются пораженная гиперкоагуляция и высокие концентрации маркеров тромбофилии.

У пациенток с трубным бесплодием, отсутствием обеих маточных труб и другими абсолютными показаниями к ЭКО (n = 24) мы придерживались следующей тактики.

1. Начало лечения за 3–4 нед. до ЭКО с применением НМГ в составе комплексной терапии, подбор которой осуществлялся с учетом выявленных дефектов гемостаза.
2. Продолжение антикоагулянтной терапии на фоне гормональной нагрузки в процессе программы ЭКО.
3. Контроль эффективности и корректировка дозы антикоагулянтной терапии при помощи маркеров тромбофилии (ТАТ, D-димер, F1+2, растворимые комплексы мономеров фибрина — РКМФ) каждые 2 нед., по показаниям — повторное определение уровня гомоцистеина и функции РС.
4. Продолжение антикоагулянтной терапии во время беременности и в послеродовом периоде.

Во время беременности наблюдались угрозы прерывания (в I триместре они составили 33%, во II половине — 8%), преждевременные роды (4%), гестозы легкой степени (16%) и ВУЗРП I степени (8%). Достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольно группой (n = 150) выявлены только по частоте гестозов и угроз прерывания беременности в I триместре. Во всех случаях беременность закончилась рождением живого ребенка. Тромбоэмболических осложнений не было отмечено ни в одном случае.

Таким образом, патогенетически обоснованная профилактика, начиная с фертильного цикла, позволила не только добиться наступления беременности, но и предотвратить акушерские осложнения у пациенток с тромбофилией, а также тромбоэмболические осложнения на фоне гормональной перегрузки в рамках программы ЭКО.

5.7.5. Терапевтическая тактика при бессимптомной циркуляции АФА

Спорным вопросом остается тактика пациентов с лабораторными признаками АФА без клинических проявлений заболевания. Четкие рекомендации по ведению таких пациентов на сегодняшний день отсутствуют. Лечение при бессимптомной циркуляции АФА не обязательно, однако следует помнить о том, что риск развития клинических проявлений заболевания у пациентов с только лабораторными признаками АФС в течение последующих 3 лет составляет 40%. У таких пациентов важно определить дополнительные факторы риска тромбозов, как приобретенные (ожирение, сахарный диабет, курение, применение оральных контрацептивов), так и генетические (тромбофилии).

Генетические формы тромбофилии считаются важным прогностическим фактором развития тромбоэмболических осложнений при бессимптомной циркуляции АФА. По данным R. Forastiero и соавт. (2001), клинические проявления АФА чаще развиваются у пациентов с одновременным наличием генетических аномалий гемостаза (мутаций FV Leiden, протромбина, MTHFR, PAI-1). Важную роль в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с АФС играет борьба с корригируемыми факторами риска. В условиях хронического состояния гиперкоагуляции, связанного с АФС, любой дополнительный стимул может стать причиной декомпенсации и развития клинической картины тромбозов. Однако эффективность устранения корригируемых факторов риска для профилактики прогрессирования АФС на настоящий момент не определена.

В связи с высоким риском акушерских и тромбоэмболических осложнений во время беременности у пациенток с циркуляцией АФА мы рекомендуем придерживаться активной тактики. Оценить состояние системы гемостаза, риск развития тромбоэмболических и акушерских осложнений и определиться с терапевтической тактикой еще до наступления беременности помогает определение маркеров тромбофилии

(D-димер, F1+2, TAT). В преконцепционный период назначаются низкие дозы аспирина, фолиевая кислота, витамины группы В, омега-3, натуральный прогестерон, НМГ при повышенных маркерах тромбофилии. Далее в течение всей беременности необходимо продолжить терапию.

Базовые препараты во время беременности — аспирин в низких дозах (75–81 мг/сут) и НМГ. По нашему мнению, наиболее информативно, с точки зрения прогноза и коррекции дозы НМГ во время беременности, определение молекулярных маркеров тромбофилии.

Антикоагулянтную профилактику продолжают в течение как минимум 10 дней после родов. В дальнейшем для профилактики осложнений АФС может быть эффективным длительное применение низких доз аспирина (75 мг/сут). Так, по данным D. Erkan и соавт. (2001), при наблюдении в течение 8 лет за женщинами с акушерскими осложнениями в анамнезе тромбоэмболические осложнения развились у 10% пациенток, принимавших низкие дозы аспирина, и в 59% случаев — при отсутствии профилактики. Следует помнить о том, что оральные контрацептивы у пациенток с АФС категорически противопоказаны.

5.7.6. Терапия при патологии клапанов сердца при АФС

Патология клапанов сердца у пациентов с АФС, по разным данным, выявляется с частотой от 35–50% [Hojnik M. et al., 1996] до 82% [Turel M. et al., 2000], при этом клинически значимые нарушения, требующие оперативного вмешательства, развиваются у 5% пациентов. По данным G. Nesher и соавт. (1997), аномалии клапанов обнаруживаются при первичном АФС в 36% случаев, при вторичном АФС на фоне СКВ — в 48% и при СКВ без признаков АФС — в 35%. Все пациенты с поражением клапанов при АФС входят в группу высокого риска по артериальным тромбоэмболическим осложнениям. У пациентов с АФС отмечается высокая летальность после операций на сердце (20%), а также в отдаленном периоде вследствие необходимости повторных операций и тромбоэмболических осложнений [Berkun Y. et al., 2004].

Наиболее часто наблюдается утолщение створок клапанов с формированием недостаточности или стеноза клапана. В 60% случаев поражаются створки митрального клапана, в 30% одновременно с митральным затрагивается и аортальный клапан, а в 8% — трикуспидальный. Повышенные титры антикардиолипинов коррелируют с более высокой частотой поражения клапанов сердца. В качестве основного механизма патогенеза рассматривается отложение на поверхности створок клапанов комплексов из антител и компонентов комплемента. При гистопатологическом исследовании в створках клапанов выявляются отложения фибрина, сосудистая пролиферация, фиброз и кальциноз.

Тактика ведения пациентов с АФС и патологией клапанов сердца представляет значительные трудности и окончательно не разработана. Патогенетически обоснованно применение антикоагулянтов и антиагрегантов, что особенно важно для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Однако антикоагулянтная терапия, вероятно, не способствует обратному развитию клапанных поражений. По данным исследования N. Espinola-Zavaleta и соавт. (1999), при повторном проведении чреспищеводной эхокардиографии через год после первого обследования при терапии аспирином (100 мг/сут) и/или варфарином (МНО > 3,0) в течение периода наблюдения 13 пациентов с первичным АФС состояние клапанов осталось прежним у 46% больных, а прогрессирование клапанных поражений отмечено у 54%.

В настоящий момент не существует ни одного систематического исследования об эффективности иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии при поражении клапанов сердца при АФС. Существуют данные об эффективности преднизолона (40–60 мг/сут) при остром развитии сердечной недостаточности у пациентов с митральной регургитацией и утолщением створок клапана. Терапия приводила к улучшению функций клапана за счет уменьшения регургитации и толщины створок клапана [Lockshin M.D. et al., 2003]. В то же время, по другим данным, терапия глюкокортикоидами при поражении клапанов не эффективна [Hojnik M. et al., 1996]. Возможно, применение глюкокортикоидов целесообразно при потенциально обратимых поражениях клапанов при их остром развитии, сопровождающихся нарушением гемодинамики. Имеются данные, что глюкокортикоиды способствуют исчезновению вегетаций, однако их применение может приводить к значительной рубцовой деформации и дисфункции клапана [Hojnik M. et al., 1996].

При отсутствии клинических проявлений у пациентов с аномалиями клапанов сердца при АФС рекомендуется постоянный прием аспирина для профилактики артериальных тромбоэмболий. У пациентов

Таблица 5.22

Рекомендации по ведению с поражением сердца и легких при АФС

Заболевание	Частота при		Тактика ведения
	первичном АФС	вторичном АФС	
Поражения клапанов	35–50%	35–50%	При бессимптомном течении — аспирин 75 мг/сут пожизненно. При тромбоэмболических осложнениях варфарин (МНО 2,0–3,0) или НМГ длительно. При остро развившейся сердечной недостаточности, потенциально обратимом поражении клапанов возможно применение глюкокортикоидов
Внутрисердечный тромб	Частота не определена		Оптимальная тактика не известна. Варфарин (МНО > 3) и/или оперативное вмешательство
Диастолическая дисфункция левого желудочка	Не определена	23–32%	Оптимальная терапия не известна
Хроническая легочная гипертензия	1–3%	4% клинически выраженная, 16% по данным чреспищеводной Эхо-КГ	Варфарин (МНО 2,0–3,0). Установка кава-фильтра при рецидивирующих ТЭЛА. Оксигенотерапия, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, дигоксин. Эпопростенол, бозентан при легочной гипертензии III–IV функционального класса

Примечание: АФС — антифосфолипидный синдром; МНО — международное нормализированное отношение; НМГ — низкомолекулярный гепарин; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; Эхо-КГ — эхокардиография.

с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе рекомендуется длительная терапия варфарином или НМГ (табл. 5.22).

5.7.7. Терапевтическая тактика пациентов с АФС и легочной гипертензией

Впервые связь между циркуляцией АФА и развитием легочной гипертензии обнаружили в 1983 г. R. Asherson и соавт. Клинические проявления легочной гипертензии развиваются у 1,8% пациентов со вторичным АФС на фоне СКВ и у 3,5% пациентов с первичным АФС [Vianna et al., 1994]. В то же время при более тщательном обследовании с применением чреспищеводной Эхо-КГ легочная гипертензия была выявлена у 16% пациентов с СКВ [Lockshin M.D. et al., 2003]. При хронической легочной гипертензии циркуляция АФА обнаруживается примерно у 10–50% пациентов [Espinosa G. et al., 2002].

Основным механизмом развития легочной гипертензии при АФС считается хроническая тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Кроме того, описаны такие патогенетические факторы, как активация тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов легких под действием АФА. Последние активируют ЭК, стимулируют экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1, IL-6), протромботических факторов (PAI-1, фактор активации тромбоцитов — PAF), эндотелина-1, мощнейшего вазоконстриктора и стимулятора пролиферации мышечных клеток сосудов.

Терапия у пациентов с хронической легочной гипертензией и АФС должна включать пожизненный прием антикоагулянтов для профилактики рецидивирующих тромбозов. При клинически явных рецидивах тромбоэмболий на фоне адекватной терапии варфарином возможна установка кава-фильтра.

Широко применяются при легочной гипертензии блокаторы кальциевых каналов, обладающие вазодилатирующими свойствами, оксигенотерапия, диуретики, дигоксин. Обычно для достижения клинического эффекта блокаторы кальциевых каналов необходимо назначать в дозах, в 5–10 раз превышающих дозы, используемые для лечения артериальной гипертензии.

Среди препаратов нового поколения для лечения легочной гипертензии выделяют аналоги простациклина. *Эпопростенол* позволяет увеличить сердечный выброс, повысить толерантность к физическим нагрузкам и улучшить выживаемость при хронической легочной гипертензии [Barst R.J. et al., 1996]. Недостатки препарата: необходимость ежедневного внутривенного введения через постоянный катетер, обязательна периодическая оценка состояния

гемодинамики при помощи инвазивных методов с целью контроля эффективности и профилактики передозировки препарата, его высокая стоимость. В процессе лечения подбирают дозу в зависимости от переносимости и эффективности эпопростенола. Возможно формирование толерантности к препарату, что требует увеличения его дозы. При прекращении приема препарата возможен эффект отмены с резким ухудшением состояния. Эпопростенол одобрен FDA для терапии у пациентов с хронической легочной гипертензией III–IV функционального класса.

Также известны рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по применению и других аналогов простациклина у пациентов с хронической легочной гипертензией: трепростенила (простаноид для подкожного применения) [Simonneau G. et al., 2002], берапроста (простаноид для перорального применения) [Galie N. et al., 2002], илопроста (ингаляционный простаноид) [Olschewski N. et al., 2002]. Через 12 нед. терапии проводилась оценка функционального класса сердечной недостаточности, переносимости физической нагрузки по тесту с 6-минутной ходьбой, параметров гемодинамики. В результате была показана умеренная эффективность препаратов, а результат от терапии сохранялся в течение 18 мес. в группе трепростенила и в течение года в группе берапроста. Пока ни один из этих препаратов не был одобрен FDA и не нашел широкого использования.

Недавно FDA одобрила применение антагониста рецептора эндотелина бозентана для лечения пациентов с хронической легочной гипертензией III–IV функционального класса [Rubin L.J. et al., 2002].

К сожалению, летальность у пациентов с хронической легочной гипертензией и АФС продолжает оставаться высокой. Однако описаны случаи выживаемости у таких пациентов в течение более 20 лет [Nagai H. et al., 1997].

5.7.8. Терапия при тромбоцитопении у пациентов с АФС

Тромбоцитопения выявляется примерно у 20–40% пациентов с АФС [Khamashta M.A., 2000]. В большинстве случаев у пациентов с АФС наблюдается умеренная тромбоцитопения (количество тромбоцитов не менее 50–100 × 10^9/л), не требующая специального лечения, однако в 10% случаев тромбоцитопения достигает критических значений (менее 50 × 10^9/л) и расценивается как тяжелая. Очень важно помнить о том, что тромбоцитопения не предупреждает развитие тромбозов при АФС. Так, даже при тяжелой тромбоцитопении у пациентов с АФС геморрагические осложнения развиваются лишь в 6% случаев, а тромбоэмболические — в 9% наблюдений [Khamashta M.A., 2000].

При количестве тромбоцитов более 50 × 10^9/л режимы антикоагулянтной терапии менять не следует. При тромбоцитопении менее 50 × 10^9/л в связи с риском кровотечений рекомендуется уменьшить дозу варфарина и начать терапию глюкокортикоидами (0,5–1 мг/кг/сут). Однако длительная ремиссия при терапии стероидами наступает лишь примерно в 15% (так же как и у пациентов с иммунной тромбоцитопенией без циркуляции АФА) [Stasi R. et al., 1994].

Одним из возможных методов терапии тромбоцитопении у пациентов с АФС считается применение ВВИГ. Назначение ВВИГ в дозе 0,4 мг/кг/сут в течение 5 дней или 1 мг/кг/сут в течение 2 дней подряд позволяет значительно уменьшить выраженность тромбоцитопении и остановить прогрессирующее снижение уровня тромбоцитов, в т.ч. и при тромбоцитопении у пациенток с АФС во время беременности. К сожалению, эффект ВВИГ часто не сохраняется на длительное время, что требует повторного введения препарата. В связи с риском осложнений терапии ВВИГ, в том числе и вследствие возможной передачи вирусных инфекций, препарат должен применяться в случае неэффективности глюкокортикоидов.

При резистентности к терапии глюкокортикоидами и ВВИГ эффективный метод лечения — спленэктомия, которая позволяет добиться устойчивого эффекта более чем у 70% пациентов. Однако оперативное вмешательство у пациентов с тяжелой тромбоцитопений на фоне АФС само по себе представляет высокий риск в отношении развития как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. Тактика при последних у пациентов с тромбоцитопении четко не определена. Наиболее обосновано применение глюкокортикоидов и свежезамороженной плазмы.

Кроме того, теоретически подходит при тромбоцитопении, сопровождающей АФС, применение целого ряда других препаратов, способных подавить активность тромбоцитов. Так, при применении варфарина снижается образование тромбина — мощного активатора тромбоцитов — и, следовательно, потребление тромбоцитов. Низкие дозы аспирина снижают способность тромбоцитов к агрегации и могут быть эффективны при тромбоцитопении, обусловленной наличием антител к тромбоцитарному гликопротеину IIb/IIIa, активирующих агрегацию [Alarcon-Segovia D.

et al., 1989]. Агрегация тромбоцитов снижается также под действием гидроксихлорохина.

5.8. Течение и прогноз АФС

Развитие тромбоэмболических осложнений, деменции, надпочечниковой недостаточности, поражение клапанов сердца, развитие легочной гипертензии и вовлечение почек позволяют говорить об АФС как о тяжелом синдроме с мультиорганным поражением.

При анализе течения СКВ у 1 тыс. пациентов в течение 10 лет было показано, что в первые 5 лет к главной причине смерти у этих пациентов относится обострение основного заболевания и инфекционные осложнения (28,9%), а в последующие 5 лет — тромбоэмболические осложнения (26,1%) [Cervera R. et al., 2003]. Влияние на прогноз заболевания оказывают также и дополнительные факторы риска тромбозов, в т.ч. и генетически обусловленные. Так, недавно была доказана роль мутаций FV Leiden и протромбина в развитии венозных тромботических осложнений у пациентов с СКВ и вторичным АФС [Brouwer J.L. et al., 2004]. Таким образом, один из важнейших факторов, определяющих исход у пациентов с СКВ и АФС, — тромбоэмболические осложнения. Пациенты с СКВ входят в группу высокого риска в отношении развития тромбоэмболических осложнений, причем риск этот значительно выше у пациентов с ВА и антикардиолипинами, т.е. при наличии маркеров АФС. Бóльший риск ВТ наблюдался при наличии ВА по сравнению с циркуляцией антикардиолипинов. Результаты недавнего метаанализа свидетельствуют об увеличении риска тромбозов у пациентов с СКВ в 2 раза при циркуляции антикардиолипинов и в 6 раз у пациентов с СКВ и ВА [Wahl D.G. et al., 1997].

Прогноз у пациентов с СКВ и АФС хуже по сравнению с пациентами с СКВ и без АФС. Установлено, что ВА — это один из факторов, уменьшающих выживаемость у пациентов с СКВ [Doria A. et al., 2006].

К выраженным симптомам АФС относятся венозные и артериальные тромбозы, тромбоцитопения, анемия, сетчатое ливедо, кожные язвы, легочная гипертензия, поперечная миелия. Наоборот, лимфопения не характерна для АФС, и при ее наличии следует заподозрить СКВ.

При анализе 62 пациентов с СКВ было показано, что симптомы АФС могут быть как первым возникновением СКВ, развиться после признаков СКВ, а также наблюдаться одновременно с клинической картиной СКВ. В среднем АФС проявляется в течение одного года после установления диагноза СКВ. Критерии, достаточные для подтверждения диагноза АФС и СКВ, устанавливаются в течение 0,2–3,9 лет. При вторичном АФС в 40% случаев тромбозы развиваются в течение первого года заболевания. Окклюзия церебральных сосудов в большинстве случаев относится к более поздним проявлениям.

Нередко симптомы СКВ присоединяются к первичному АФС. Возникновение АФС происходит с частотой 9,3 ± 3,8 на 1 тыс. пациентов в год [Asherson R.A. et al., 2002]. При этом наиболее вероятно развитие СКВ в течение первых 4 лет с момента появления симптомов АФС. В то же время авторы отмечают рад различий между первичным и вторичным АФС: более высокие титры АФА у пациентов с первичным АФС, специфическая клиническая картина для первичного и вторичного АФС (так для первичного АФС более характерны артериальные и ВТ и СПП, а для вторичного — гемолитическая анемия, тромбоцитопения, сетчатое ливедо, гипокомплементемия).

Однако при последнем пересмотре классификации термин *первичный и вторичный АФС* был подвергнут критике [Miyakis S. et al., 2006]. В настоящее время остается не ясным, считать ли АФС и СКВ двумя отдельными заболеваниями, служит ли СКВ фоном для развития АФС или СКВ и АФС относятся к проявлению одного и того же патологического процесса. Связь между АФА и СКВ требует дальнейших исследований. Однако на сегодня более важна диагностика сопутствующей иммунной патологии у пациентов с АФС, а не разделение АФС на первичный и вторичный.

При наблюдении за пациентами со вторичным АФС на фоне СКВ было отмечено, что наиболее часто сочетаются друг с другом следующие симптомы: тромбоцитопения и анемия (синдром Эванса, *син.* синдром Фишера—Эванса), тромбоцитопения и ВТ, ВТ и сетчатое ливедо, гемолитическая анемия и сетчатое ливедо. При наличии одного клинического симптома вторичный АФС в среднем развивается через 3 года. При наличии ВТ в анамнезе существует большая вероятность рецидива тромбоза именно в венозном русле, такая же закономерность характерна и для артериальных тромбозов, и что интересно, и для нетромботических проявления АФС, таких как гемолитическая анемия, СПП, поражение нервной системы. Возможно, это свидетельствует о различии патогенетических механизмов проявлений АФС или обусловлено разной специфичностью АФА.

Риск развития клинических проявлений АФС (тромбозов, осложнений беременности и т.д.) выше

у пациентов с постоянно высоким уровнем АФА по сравнению с пациентами с интермиттирующим повышением титров АФА. Содержание АФА зависит от активности патологического процесса и может снижаться при лечении. Снижение концентрации антикардиолипинов наблюдается при терапии глюкокортикоидами и другими иммунодепрессантами. Показано, что для подавления IgM нужны меньшие концентрации глюкокортикоидов, чем для уменьшения титров IgG [Alarcon-Segovia D. et al., 1989]. Однако эффективность иммуносупрессивной терапии для профилактики тромбозов у пациентов с вторичным АФС на фоне СКВ остается неизвестной. В то же время польза от снижения уровня АФА может не оправдывать риск, связанный с побочными эффектами такой терапии.

Следует отметить, что концентрация анти-β_2-GPI, IgM и IgG аКЛ может значительно снижаться в острой фазе тромбозов, что связано с потреблением этих антител в процессе тромбообразования и указывает на их непосредственное участие в патогенезе тромбозов. Таким образом, при получении отрицательных результатов анализов на наличие АФА в острый период тромбозов, анализ следует повторить еще раз через несколько недель. Снижение уровня АФА наблюдается также и у пациентов с СКВ при нефротическом синдроме, сопровождающемся значительной потерей белка. Точно также у пациенток с АФС анти-β_2-GPI может не обнаруживаться в крови при тяжелой форме гестоза, однако выявляться в высоких концентрациях в моче.

Наличие АФС не только влияет на выживаемость, но и утяжеляет течение симптомов, характерных для СКВ. При наблюдении в течение 2 лет за пациентами с СКВ с неврологической и психиатрической симптоматикой было показано, что более неблагоприятное течение заболевания, бóльшая площадь фокальных поражений белового вещества головного мозга и худший прогноз наблюдается у пациентов с АФС [Gulko R.S. et al., 1993]. Нарушение когнитивных функций под влиянием АФА обусловлено как микротромбозами, так и непосредственным воздействием АФА на ткани мозга. Кроме того, поражение почек при АФС, имеющее тромботическую природу, усугубляет течение волчаночного нефрита, а фиброз и атрофия ткани почек, связанные с ишемией коркового вещества почек, приводят к развитию злокачественной гипертензии и при отсутствии волчаночного нефрита. У 75% пациентов с АФС при поражении почек развиваются хроническая почечная недостаточность, а в 50% случаев — злокачественная гипертензия. АФА считаются фактором риска развития атеросклероза и могут способствовать увеличению заболеваемости и смертности от ССЗ.

Летальность у пациентов с первичным и вторичным АФС в течение 10 лет составляет 10%. При анализе течения первичного АФС в течение 10 лет было показано, что у 38% пациентов выявляются органные поражения, а у 20,5% пациентов отмечается значительное снижение работоспособности [Erkan D. et al., 2000].

Литература

Баймурадова С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии повторных потерь плода, обусловленных приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2006. — 260 с.

Бицадзе В.О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 268 с.

Громыко Г.Л., Зубжицкая Л.Б. Особенности течения и исходы беременностей у женщин с антифосфолипидным синдромом // Матер. Всерос. научн.-практ. конф. — Екатеринбург, 1999.

Калашникова Л.А. Нарушение мозгового кровообращения и другие неврологические проявления антифосфолипидного синдрома // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова. — 1997. — Т. 97. — № 10. — С. 63–73.

Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М. и др. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. — М.: Триада-Х, 2005. — 215 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.

Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром. — М.: РУССО, 2000. — 373 с.

Alarcon-Segovia D., Sanchez-Guerrero J. Correction of thrombocytopenia with small dose aspirin in the primary antiphospholipid syndrome // J. Rheumatol. — 1989. — V. 16 (10). — P. 1359–1361.

Amengual O., Atsumi T., Khamashta M.A. et al. Specificity of ELISA for antibody to β2–glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome // Brit. J. Rheumatol. — 1996. — V. 35. — P. 1239–1243.

Amengual O., Atsumi T., Khamashta M.A. et al. The role of the Tissue factor pathway in the hypercoagulable

state in patients with the antiphospholipid syndrome // Tromb. Haemost. — 1998. — V. 79 (2). — P. 276–281.

Amergual O., Atsumi T., Khamashta M.A. Auto antibodies against oxidized low density lipoprotein in antiphospholipid syndrome // Brit. J. Rheumatol. — 1997. — V. 36. — P. 964–968.

Amiral J., Larrivaz I., Cluzeau D. et al. Standartization of immunoassays for antiphospholipid antibodies with β_2-GPI and role of other phospholipids cofactor // Haemostasis. — 1994. — V. 24. — P. 191–203.

Aoki K.A., Dubkiewicz A.B., Matsuura E. et al. Clinical significance of beta-2-glycoprotein-1 — dependent anticardiolipin antibodies in the reproductive autoimmune failure syndrome: correlation with conventional antiphospholipid antibody detection system // J. Obstet. Gynecol. — 1995. — V. 172. — P. 926–931.

Arnout J. Antiphospholipid syndrome: diagnostic aspects of lupus anticoagulants // Thromb. Haemost. — 2001. — V. 86. — P. 83–91.

Arnout J. Detection of antiphospholipid antibodies // Thromb. Haemost. — 2003. — V. 68. — P. 1740–3340.

Arvieux J., Roussel B., Ponard D. et al. IgG_2 subclass restriction of anti-beta-2-glycoprotein-1 antibodies in autoimmune patients // Clin. Exp. Immunol. — 1994. — V. 95 (2). — P. 310–315.

Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome / Clinical and laboratory features of 50 patients // Medicine. — 1998. — V. 77 (3). — P. 195–207.

Asherson R.A., Cervers R., Piette J.C. et al. The antiphospholipid syndrome II. Autoimmune thrombosis. — Netherlands, 2002. — 457 p.

Asherson R.A., Khamashta M.A., Ordi-Ros J. et al. The «primary» antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features // Medicine. — 1989. — V. 68. — P. 366–374.

Asherson R.A., Mackworth-Young C.G., Boey M.L. et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus // Brit. Med. J. — 1983. — V. 287 (6398). — P. 1024–1025.

Backos M., Rai R., Baxter N. et al. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin // Brit. J. Obstet. Gynaecol. — 1999. — V. 106 (2). — P. 102–107.

Balasch J., Carmona F., Lopez-Soto A. et al. Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome // Hum. Reprod. — 1993. — V. 8 (12). — P. 2234–2239.

Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A. et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group // New Engl. J. Med. — 1996. — V. 334 (5). — P. 296–302.

Berkun Y., Elami A., Meir K. et al. Increased morbidity and mortality in patients with antiphospholipid syndrome undergoing valve replacement surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2004. — V. 127 (2). — P. 414–420.

Bevers E.M., Galli M., Barbui T. et al. Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin // Thromb. Haemost. — 1991. — V. 66 (6). — P. 629–632.

Bick R.L., Frenkel E.P., Backer W.F. et al. Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. — UK: Cambridge University press, 2006. — P. 604.

Blank M., George J., Fishman P. et al. Ciprofloxacin immunomodulation of experimental antiphospholipid syndrome associated with elevation of interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression // Arthritis Rheum. — 1998. — V. 41 (2). — P. 224–232.

Bose P., Black S., Kadyrov M. et al. Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — V. 192 (1). — P. 23–30.

Branch D.W., Peaceman A.M., Druzin M. et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — V. 182. — P. 122–127.

Branch D.W., Silver R.M., Blackwell J.L. et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience // Obstet. Gynecol. — 1992. — V. 80 (4). — P. 614–620.

Brandt J.T., Triplett D.A., Alving B. et al. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update // Thromb. Haemostas. — 1996. — V. 74. — P. 1185–1190.

Brey R.L., Abbott R.D., Curb J.D. et al. Beta-2-glycoprotein-1 dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the honolulu heart program // Stroke. — 2001. — V. 32 (8). — P. 1701–1706.

Brouwer J.L., Bijl M., Veeger N.J. et al. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus // Blood. — 2004. — V. 104 (1). — P. 143–148.

Buchanan N.M., Toubi E., Khamashta M.A. et al. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases // Ann. Rheum. Dis. — 1996. — V. 55 (7). — P. 486–488.

Buller H.R., Agnelli G., Hull R.D. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004. — V. 126 (3). — P. 401–428.

Caccavo D., Vaccaro F., Ferri G.M. et al. Anti-idiotypes against antiphospholipid antibodies are present in normal polyspecific immunoglobulins for therapeutic use // J. Autoimmun. — 1994. — V. 7 (4). — P. 537–548.

Calvo-Alen J., Toloza S.M., Fernandez M. et al. LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients // Arthritis Rheum. — 2005. — V. 52(7). — P. 2060–2068.

Carp H.J., Ahiron R., Mashiach S. et al. Intravenous immunoglobulin in women with five or more abortions // Amer. J. Reprod. Immunol. — 1996. — V. 35 (4). — P. 360–362.

Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients // Medicine. — 2003. — V. 82 (5). — P. 299–308.

Clowse M.E., Magder L., Witter F. et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy // Arthritis Rheum. — 2006. — V. 54 (11). — P. 3640–3647.

Cojocaru I.M., Cojocaru M., Musuroi C. et al. Study of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with ischemic stroke // Rom. J. Intern. Med. — 2003. — V. 41 (2). — P. 189–204.

Cosmi B., Legnani C., Cini M. et al. The role of D-dimer and residual venous obstruction in recurrence of venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in cancer patients // Haematologica. — 2005. — V. 90 (5). — P. 713–715.

Cowchock F.S., Reece E.A., Balaban D. et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1992. — V. 166 (5). — P. 1318–1323.

Cowchock S. Antibodies and pregnancy loss // New Engl. J. Med. — 1997. — V. 17. — P. 197–198.

Cowchock S. Prevention of fetal death in the antiphospholipid antibody syndrome // Lupus. — 1996. — V. 5 (5). — P. 467–472.

Crowther M.A., Ginsberg J.S., Julian J. et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome // New Engl. J. Med. — 2003. — V. 349(12). — P. 1133–1138.

Crowther M.A., Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome II. Optimal anticoagulant therapy for thrombosis // Thromb. Res. — 2005. — V. 115 (1–2). — P. 3–8.

Del Papa N., Guidali L., Spatola L. et al. Relationship between antiphospholipid and antiendothelial cell antibodies III: beta-2-glycoprotein I mediates the antibody binding to endothelial membranes and induces the expression of adhesion molecules // Clin. Exp. Rheumatol. — 1995. — V. 13 (2). — P. 179–185.

Dentali F., Manfredi E., Crowther M. et al. Long-duration therapy with low molecular weight heparin in patients with antiphospholipid antibody syndrome resistant to warfarin therapy // J. Thromb. Haemost. — 2005. — V. 3 (9). — P. 2121–2123.

Derksen R.H., de Groot P.G., Kater L. et al. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment // Ann. Rheum. Dis. — 1993. — V. 52 (9). — P. 689–692.

Di Simone N., Meroni P.L., de Papa N. et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta-2-glycoprotein I // Arthritis Rheum. — 2000. — V. 43 (1). — P. 140–150.

Doria A., Iaccarino L., Ghirardello A. et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus // Amer. J. Med. — 2006. — V. 119 (8). — P. 700–706.

Edwards M.H., Pierangeli S., Liu X. et al. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice // Circulation. — 1997. — V. 96 (12). — P. 4380–4384.

Erkan D., Yazici Y., Sobel R. et al. Primary antiphospholipid syndrome: functional outcome after 10 years // J. Rheumatol. — 2000. — V. 27 (12). — P. 2817–2821.

Espinola R.G., Pierangeli S.S., Gharavi A.E. et al. Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies // Thromb. Haemost. — 2002. — V. 87 (3). — P. 518–522.

Espinola-Zavaleta N., Vargas-Barron J., Colmenares-Galvis T. et al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome // Amer. Heart J. — 1999. — V. 137 (5). — P. 973–978.

Espinosa G., Cervera R., Font J. et al. The lung in the antiphospholipid syndrome // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — V. 61 (3). — P. 195–198.

Finazzi G., Marchioli R., Brancaccio V. et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of

recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS) // J. Thromb. Haemost. — 2005. — V. 3 (5). — P. 848–853.

Fishman P., Falach-Vaknine E., Zigelman R. et al. Prevention of fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome by in vivo administration of recombinant interleukin-3 // J. Clin. Invest. — 1993. — V. 91 (4). — P. 1834–1837.

Fitzmaurice D.A., Blann A.D., Lip G.Y. Bleeding risks of antithrombotic therapy // B.M.J. — 2002. — V. 325 (7368). — P. 828–831.

Forastiero R., Martinuzzo M., Adamczuk Y. et al. The combination of thrombophilic genotypes is associated with definite antiphospholipid syndrome // Haematologica. — 2001. — V. 86 (7). — P. 735–741.

Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2002. — V. 39 (9). — P. 1496–1502.

Galli M., Barbui T. Antiphospholipid antibodies and thrombosis: strength of association // Hematol. J. — 2003. — V. 4 (3). — P. 180–186.

Galli M., Comfurius P., Maassen C. et al. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor // Lancet. — 1990. — V. 335 (8705). — P. 1544–1547.

Galli M., Cortelazzo S., Barbui T. In vivo efficacy of intravenous gammaglobulins in patients with lupus anticoagulant is not mediated by an anti-idiotypic mechanism // Amer. J. Hematol. — 1991. — V. 38 (3). — P. 184–188.

Geva E., Yaron Y., Lessing J.B. et al. Circulating autoimmune antibodies may be responsible for implantation failure in in vitro fertilization // Fertil. Steril. — 1994. — V. 62 (4). — P. 802–806.

Ginsberg J.S., Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy // Chest. — 1998. — V. 114 (5). — P. 524–530.

Girardi G., Berman J., Redecha P. et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome // J. Clin. Invest. — 2003. — V. 112 (11). — P. 1644–1654.

Giron-Gonzalez J.A., Garcia del Rio E., Rodriguez C. et al. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals // J. Rheumatol. — 2004. — V. 31 (8). — P. 1560–1567.

Grab D., Paulus W.E., Erdmann M. et al. Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2000. — V. 15 (1). — P. 19–27.

Gulko P.S., Reveille J.D., Koopman W.J. et al. Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: clinical correlates, HLA associations, and impact on survival // J. Rheumatol. — 1993. — V. 20 (10). — P. 1684–1693.

Harris E.N., Pierangeli S.S. Utilization of intravenous immunoglobulin therapy to treat recurrent pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome: a review // Scand. J. Rheumatol. — 1998. — V. 107. — P. 97–102.

Hatasaka H.H. Recurrent miscarriage: epidemiologic factors, definitions, and incidence // Clin. Obstet. Gynecol. — 1994. — V. 37 (3). — P. 625–634.

Hojnik M., George J., Ziporen L. et al. Heart valve involvement (Libman–Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome // Circulation. — 1996. — V. 93 (8). — P. 1579–1587.

Holers V.M., Girardi G., Mo L. et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss // J. Exp. Med. — 2002. — V. 195 (2). — P. 211–220.

Ieko M., Sawada K., Koike T. et al. The putative mechanism of thrombosis in antiphospholipid syndrome: impairment of the protein C and the fibrinolytic systems by monoclonal anticardiolipin antibodies // Sem. Thromb. Hemost. — 1999. — V. 25 (5). — P. 503–507.

Jacob H., Xiao-Xuan Wn. Antibody-Mediated Disruption of the Annexin-V Antithrombotic Shield: a new Mechanism for Thrombosis in the Antiphospholipid Syndrome // Thromb. Hemost. — 1999. — V. 82 (2). — P. 649–656.

Joseph J.E., Donohoe S., Harrison P. et al. Platelet activation and turnover in the primary antiphospholipid syndrome // Lupus. — 1998. — V. 7. — P. 333–340.

Khamashta M.A., Buchanan N.M., Hughes G.R. The use of hydroxychloroquine in lupus pregnancy: the British experience // Lupus. — 1996. — V. 5 (1). — P. 65–66.

Khamashta M.A., Cuadrado M.J., Mujic F. et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome // New Engl. J. Med. — 1995. — V. 332 (15). — P. 993–997.

Khamashta M.A. Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome. — London: Springer-Verlag, 2000. — P. 474.

Khamashta M.A. Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome. — London: Springer-Verlag, 2006. — V. 15. — P. 181.

Kim Y.U., Kinoshita T., Molina H. et al. Mouse complement regulatory protein Crry/p65 uses the specific mechanisms of both human decay-accelerating factor

and membrane cofactor protein // J. Exp. Med. — 1995. — V. 181 (1). — P. 151–159.

Kondo C., Mizuno M., Nishikawa K. et al. The role of C5a in the development of thrombotic glomerulonephritis in rats // Clin. Exp. Immunol. — 2001. — V. 124 (2). — P. 323–329.

Krause I., Blank M., Shoenfeld Y. Anti-DNA and antiphospholipid antibodies in IVIG preparations: in vivo study in naive mice // J. Clin. Immunol. — 1998. — V. 18 (1). — P. 52–60.

Kutteh W.H., Lyda E.C., Abraham S.M. et al. Association of anticardiolipin antibodies and pregnancy loss in women with systemic lupus erythematosus // Fertil. Steril. — 1993. — V. 60 (3). — P. 449–455.

Kutteh W.H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — V. 174 (5). — P. 1584–1589.

Laskin C.A., Bombardier C., Hannah M.E. et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss // New Engl. J. Med. — 1997. — V. 337 (3). — P. 148–153.

Levy R.A., Avvad E., Porto L.C., Olivera J. et al. Placental pathology in antiphospholipid syndrome // Lupus. — 1998. — V. 7 (2). — P. 81–85.

Lockshin M., Tenedios F., Petri M. et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report // Lupus. — 2003. — V. 12 (7). — P. 518–523.

Lockshin M.D., Druzin M.L., Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1989. — V. 160 (2). — P. 439–443.

Lubbe W.F., Butler W.S., Palmer S.J. et al. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant // Lancet. — 1983. — V. 1 (8338). — P. 1361–1363.

Marzusch K., Dietl J., Klein R. et al. Recurrent first trimester spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a pilot study of treatment with intravenous immunoglobulin // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1996. — V. 75 (10). — P. 922–926.

McVerry B.A., Spearing R., Smith A. SLE anticoagulant: transient inhibition by high dose immunoglobulin infusions // Brit. J. Haematol. — 1985. — V. 61 (3). — P. 579–580.

Meroni P.L., Raschi E., Testoni C. et al. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti-beta2-glycoprotein I) antibodies: effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype // Arthritis Rheum. — 2001. — V. 44 (12). — P. 2870–2878.

Meroni P.L., Raschi E., Testoni C. et al. Antiphospholipid antibodies and the endothelium // Rheum. Dis. Clin. North Amer. — 2001. — V. 27 (3). — P. 587–602.

Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // J. Thromb. Haemost. — 2006. — V. 4 (2). — P. 295–306.

Nagai H., Yasuma K., Katsuki T. et al. Primary antiphospholipid syndrome and pulmonary hypertension with prolonged survival. A case report // Angiology. — 1997. — V. 48 (2). — P. 183–187.

Nangaku M., Alpers C.E., Pippin J. et al. CD59 protects glomerular endothelial cells from immune-mediated thrombotic microangiopathy in rats // J. Amer. Soc. Nephrol. — 1998. — V. 9 (4). — P. 590–597.

Nesher G., Ilany J., Rosenmann D. et al. Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment // Semin. Arthritis. Rheum. — 1997. — V. 27 (1). — P. 27–35.

Noble L.S., Kutteh W.H., Lashey N. et al. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin // Fertil. Steril. — 2005. — V. 83 (3). — P. 684–690.

Ogasawara M., Sasa H., Katano K. et al. Recurrent abortion and moderate or strong antiphospholipid antibody production // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 1998. — V. 62 (2). — P. 183–188.

Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group.Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension // New Engl. J. Med. — 2002. — V. 347 (5). — P. 322–329.

Oshiro B.T., Silver R.M., Scott J.R. et al. Antiphospholipid antibodies and fetal death // Obstet. Gynecol. — 1996. — V. 87 (4). — P. 489–493.

Pagnoux C., Korach J.M., Guillevin L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005 // Lupus. — 2005. — V. 14 (11). — P. 871–877.

Palareti G., Legnani C., Cosmi B. et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped // Thromb. Haemost. — 2002. — V. 87 (1). — P. 7–12.

Parke A., West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus // J. Rheumatol. — 1996. — V. 23 (10). — P. 1715–1718.

Petri M., Lakatta C., Magder L. et al. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudi-

nal data analysis // Amer. J. Med. — 1994. — V. 96 (3). — P. 254–259.

Petri M. Hydroxychloroquine: past, present, future // Lupus. — 1998. — V. 7 (2). — P. 65–67.

Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis // Lupus. — 1996. — V. 5 (1). — P. 16–22.

Pierangeli S.S., Espinola R., Liu X. et al. Identification of an Fc gamma receptor-independent mechanism by which intravenous immunoglobulin ameliorates antiphospholipid antibody-induced thrombogenic phenotype // Arthritis Rheum. — 2001. — V. 44 (4). — P. 876–883.

Pierangeli S.S., Harris E.N. Probing antiphospholipid-mediated thrombosis: the interplay between anticardiolipin antibodies and endothelial cells // Lupus. — 2003. — V. 12 (7). — P. 539–545.

Redman A.R., Allen L.C. Warfarin versus aspirin in the secondary prevention of stroke: the WARSS study // Curr. Atheroscler. Rep. — 2002. — V. 4 (4). — P. 319–325.

Rosove M.H., Brewer P.M. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients // Ann. Intern. Med. — 1992. — V. 117 (4). — P. 303–308.

Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // New Engl. J. Med. — 2002. — V. 346 (12). — P. 896–903.

Ruiz-Irastorza G., Egurbide M.V., Ugalde J. et al. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus // Arch. Intern. Med. — 2004. — V. 164 (1). — P. 77–82.

Schulman S., Svenungsson E., Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group // Amer. J. Med. — 1998. — V. 104 (4). — P. 332–338.

Sher G., Matzner W., Feinman M. et al. The selective use of heparin/aspirin therapy, alone or in combination with intravenous immunoglobulin G, in the management of antiphospholipid antibody-positive women undergoing in vitro fertilization // Amer. J. Reprod. Immunol. — 1998. — V. 40 (2). — P. 74–82.

Sherer Y., Wu R., Kraus I. et al. Antiphospholipid antibody levels in intravenous immunoglobulin (IVIg) preparations // Lupus. — 2001. — V. 10 (8). — P. 568–570.

Shoenfeld Y., Blank M., Sherer Y. Induction and treatment of the antiphospholipid syndrome-lessons from animal models // Europ. J. Clin. Invest. — 2001. — V. 31 (8). — P. 736–740.

Silver R.K., MacGregor S.N., Sholl J.S. et al. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1993. — V. 169 (6). — P. 1411–1417.

Simonneau G., Barst R.J., Galie N. et al. Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — V. 165 (6). — P. 800–804.

Stasi R., Stipa E., Masi M. et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura // Blood. — 1994. — V. 84 (12). — P. 4203–4208.

Tam L.S., Li E.K., Lam C.W. et al. Hydroxychloroquine has no significant effect on lipids and apolipoproteins in Chinese systemic lupus erythematosus patients with mild or inactive disease // Lupus. — 2000. — V. 9 (6). — P. 413–416.

Triolo G., Ferrante A., Ciccia F. et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies // Arthritis Rheum. — 2003. — V. 48 (3). — P. 728–731.

Turiel M., Muzzupappa S., Gottardi B. et al. Evaluation of cardiac abnormalities and embolic sources in primary antiphospholipid syndrome by transesophageal echocardiography // Lupus. — 2000. — V. 9 (6). — P. 406–412.

Uthman I., Shamseddine A., Taher A. The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome // Transfus. Apher. Sci. — 2005. — V. 33 (1). — P. 11–7.

Vaarala O. Antiphospholipid antibodies and myocardial infarction // Lupus. — 1998. — V. 7 (2). — P. 132–134.

van Es R.F., Jonker J.J., Verheugt F.W. et al. Antithrombotics in the Secondary Preventionof Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial // Lancet. — 2002. — V. 360 (9327). — P. 109–113.

Vaquero E., Lazzarin N., Valensise H. et al. Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin // Amer. J. Reprod. Immunol. — 2001. — V. 45 (3). — P. 174–179.

Vermylen J., Carreras L.O., Arnout J. Attempts to make sense of the antiphospholipid syndrome // J. Thromb. Haemost. — 2007. — V. 5. — P. 1–4.

Vroom F., de Walle H.E., van de Laar M.A. et al. Disease-modifying antirheumatic drugs in pregnancy:

current status and implications for the future // Drug Saf. — 2006. — V. 29 (10). — P. 845–863.

Wahl D.G., Guillemin F., de Maistre E. et al. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus-a meta-analysis // Lupus. — 1997. — V. 6 (5). — P. 467–473.

Wallace D.J., Linker-Israeli M., Metzger A.L. et al. The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE // Lupus. — 1993. — V. 2 (1). — P. 13–15.

Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia: Recognition, Treatment, and Prevention: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004. — V. 126. — P. 311–337.

Yasuda S., Tsutsumi A., Chiba H. et al. Beta-2-glycoprotein I deficiency: prevalence, genetic background and effects on plasma lipoprotein metabolism and hemostasis // Atherosclerosis. — 2000. — V. 152 (2). — P. 337–346.

akusher-lib.ru

ГЛАВА 6 СИНДРОМ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ (ДВС-СИНДРОМ)

6.1. История развития учения о ДВС-синдроме и его определение

Учение о ДВС-синдроме. Одним из первых сообщений о ДВС была работа Dupuy в 1834 г., в которой автор описал результаты действия внутривенных инъекций ткани мозга у животных. Животные погибли практически сразу, на аутопсии имели место распространенные сгустки в сосудах. Этот эксперимент дал название фактору, известному в настоящее время как тканевой фактор, запускающий системную активацию свертывания.

Экспериментальные данные о роли акушерской патологии были получены J.B. De Lee (1901), который, описывая случай смертельного кровотечения при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, объяснил ее состоянием временной гемофилии. Более подробное описание ДВС и патогенеза синдрома появилось лишь в 1950-х годах, когда стали более понятны механизмы коагуляции и доступна лабораторная диагностика.

Одно из первых описаний ДВС встречается в работе Walter H. Seegers (1950), предположившего, что тромбопластин может получать доступ к материнской циркуляции и способствовать геморрагическим проявлениям. Несколько ключевых моментов этой концепции легли в основу разработки первых патофизиологических основ возникновения ДВС. Автор заметил, что тромбопластин присутствовал во многих тканях и мог инициировать свертывающий механизм напрямую, активируя протромбин. Незадолго до этой работы W.H. Seegers и его коллега, Charles L. Schneider, заметили, что амниотическая жидкость и плацента содержат большое количество тромбопластина. При наблюдении за животными, которым вводили тромбопластин, было обнаружено, что инъекции тромбопластина вызывали полное прекращение тока крови в мелких сосудах. W.H. Seegers не только одним из первых дал определение ДВС и описал патофизиологический механизм синдрома, но и указал, что кровотечения и тромбозы — это основные клинические проявления ДВС.

Исследователем, заявившем об огромной роли ДВС-синдрома в акушерской практике, был американский ученый Donald G. McKay. В 1953 г. он опубликовал работу, в которой *впервые* предположил о существовании общих этиологических и патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития таких состояний, как эклампсия, билатеральный некроз коркового слоя почек, некроз гипофиза, и других остро возникающих осложнений беременности. До этого вышеуказанные осложнения рассматривались по отдельности, вне связи друг с другом. Целью исследования, проведенного D.G. McKay, являлось доказательство того, что ***в основе нарушений, приводящих к развитию осложнений беременности, лежит внутрисосудистое свертывание, отложение фибриновых депозитов, что, по мнению автора, вызвано механизмом, аналогичным феномену Санарелли—Шварцмана.***

К результатам данного исследования некоторые ученые вначале отнеслись скептически (Ch.L. Schneider).

akusher-lib.ru

Однако со временем, после более детального и пристального изучения выводов, сформулированных D.G. McKay, предложенные им концепции были признаны основополагающими в развитии учения о ДВС-синдроме в акушерстве.

Большой вклад в развитие учения о ДВС-синдроме внес американский ученый Robert M. Hardaway. В 1967 г. он провел и описал исследование о роли ДВС в экспериментальном (у животных) и клиническом (у людей) шоке, и выделил следующие причины ДВС.

1. Замедление капиллярного кровотока, вызванное следующими причинами: артериальная гипотензия, артериальная вазоконстрикция, внезапное одновременное раскрытие всех капилляров, раскрытие артериовенозных шунтов.
2. Гиперкоагуляция и повышение свертывающего потенциала крови, включающие в себя ацидоз, гемолиз, повышение уровня факторов свертывания и бактериальных токсинов и т.д.

R.M. Hardaway также описал клинические проявления ДВС, среди которых выделил следующие: тенденция к кровоточивости, снижение количества факторов свертывания из-за их массивного потребления, эндогенная активация фибринолизина, артериальная гипотензия. Автор отметил, что ДВС играет важную роль в развитии шоковых состояний (в основе шока, по мнению R.M. Hardaway, — снижение перфузии тканей). Для его возникновения необходимо следующее: парез капилляров и активация системы свертывания. Профилактика пареза капилляров должна предотвратить прогрессирование ДВС, для чего необходимо проведение инфузионной терапии и применение сосудорасширяющих средств.

Ch.L. Schneider разработал гипотезу, что ***в основе патофизиологических изменений при эклампсии и преждевременной отслойке плаценты лежит внезапное поступление в материнский кровоток децидуального или плацентарного тромбопластина.***

В начале 1950-х годов ***ДВС-синдром стал рассматриваться как общебиологическая проблема.*** D.G. McKay и Ch.L.Schneider внесли в развитие учения о ДВС-синдроме огромный вклад. Они предложили термин «синдром фибринирования» как патоморфологическую основу дальнейшего развития тромботических и геморрагических проявлений при преждевременной отслойке плаценты, эмболии околоплодными водами и эклампсии.

Также D.G. McKay разработал концепцию о полиэтиологичности ДВС-синдрома, считая его ***«промежуточным механизмом заболеваний»***, от выраженности которого зависит эффект заболевания на организм человека.

Позже D.G. McKay (1963) публикует монографию под названием «Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови как промежуточный механизм патогенеза болезней человека». Несмотря на значительный отрезок времени с момента первых научных обобщений D.G. McKay, предложенная им концепция продолжает оставаться основополагающей в трактовке роли синдрома ДВС в патогенезе различных по этиологии патологических состояний в клинике. Большой вклад в развитие учения о ДВС-синдроме внесла М.С. Мачабелли, впервые раскрывшая важнейшие молекулярные механизмы и связи, обратившая внимание на их причинно-следственный характер и объединившая все эти явления в отдельный синдром, который она назвала тромбогеморрагическим. Она также указала на общепатологическую значимость ДВС-синдрома как своеобразной неспецифической болезни и обосновала стадийность течения данного синдрома.

За последнее время произошло открытие других синдромов (антифосфолипидный синдром, различные варианты генетических тромбофилий: мутация фактора V Leiden, дефицит AT III, дефицит протеина С, мутация протромбина и пр.), кроме того, успехи в области биологии и медицины позволили совершенствовать представление о патогенезе ДВС.

Определение ДВС-синдрома. Учитывая многообразие различных механизмов, протекающих у пациентов с ДВС, единое определение синдрома в течение многих лет оставалось предметов дискуссий и споров. Недавно определение было предложено Международным обществом тромбоза и гемостаза. В этом определении центральная роль в патогенезе ДВС отводится эндотелиальным клеткам, клеткам крови и коагуляционным белкам плазмы. Определение звучит следующим образом: «*ДВС — приобретенный синдром, характеризующийся внутрисосудистой активацией коагуляции без специфической локализации и возникающий из-за различных причин. Он может развиться вследствие повреждения микрососудистого русла; при тяжелом повреждении ДВС может вызвать полиорганную дисфункцию*».

Необходимо учитывать несколько важных позиций, касающихся ДВС.

1. ДВС — это синдром, но не болезнь или симптом.
2. ДВС — ***промежуточный механизм*** заболеваний.
3. ДВС — это приобретенный синдром, который характеризуется активацией системы гемоста-

за, вплоть до превращения фибриногена в фибрин.
4. ДВС — это ***пусковой механизм, запускающий кругооборот факторов свертывания крови.***
5. ДВС характеризуется ускорением катаболизма.

6.2. Патогенез ДВС-синдрома

ДВС — это не только диссеминированное «распространение» процесса физиологического свертывания. ***ДВС-синдром — это пусковой механизм***, который обеспечивает ряд хорошо отрегулированных и сбалансированных взаимодействий между тромбоцитами, протеазами плазмы, ингибиторами протеаз, кофакторами ферментов и различными клетками, результатом чего является контролируемое формирование и, в дальнейшем, разрушение локализованного тромбоцитсвязанного фибринового геля. В большинстве случаев этот процесс ограничивается экстраваскулярным пространством. В случаях нарушения регуляции свертывания возникает ДВС, который характеризуется дисбалансом между протромботической и антитромботической активностью системы гемостаза и зависит от:

1) триггера;
2) ответной реакции организма;
3) коморбидного состояния.

ДВС характеризуется чрезмерной активацией свертывания и ускорением катаболизма факторов. Сегодня выглядит аксиоматично, что синдром сопровождает многие состояния и исчезает со многими из них. В табл. 6.1 представлены заболевания, при которых возможны развитие ДВС-синдрома как в фульминантной форме, так и в хронической.

Современное понимание основных патогенетических механизмов развития ДВС формировалось в течение последних десятилетий. Более четкое, усовершенствованное представление о патофизиологии ДВС в настоящее время значительно улучшило понимание клинической картины синдрома и способствовало развитию новых, усовершенствованных стратегий лечения.

Принятая в настоящее время концепция ДВС представлена на схеме 6.1.

ДВС представляет собой патологическое состояние, при котором развивается распространенная системная активация коагуляции, приводящая к обструкции мелких и средних сосудов. Эти тромботические отложения могут нарушать кровоснабжение органов и приводить к полиорганной недостаточности. Вследствие активации системы свертывания и других факторов, например нарушения синтеза тромбоцитов и белков системы коагуляции и их усиленного потребления или деградации, может возникнуть

Таблица 6.1

Заболевания/состояния, ассоциированные с развитием фульминантной формы и хронического ДВС-синдрома

Заболевание/состояние	Клинические проявления
Фульминантная форма	
Акушерские ситуации	Эмболия околоплодными водами, отслойка плаценты, эклампсия, выкидыш, задержка мертвого плода в матке
Внутрисосудистый гемолиз	Гемолитическая реакция на трансфузию, гемолиз, массивные трансфузии
Септицемия	Грамотрицательные (эндотоксин) и грамположительные (мукополисахариды) микроорганизмы
Виремия	ВИЧ, гепатиты, герпес, цитомегаловирус
Метастазы при раке	—
Лейкемия	Острые промиелоцитарная и миеломоноцитарная, другие
Ожоги	—
Синдром длительного сдавления (некроз тканей)	—
Травмы	—
Острые заболевания печени	Механическая желтуха, острая печеночная недостаточность
Сосудистые заболевания	—
Хронический ДВС	
Заболевания: сердечно-сосудистые, аутоиммунные, поражающие сосуды почек, гематологические, воспалительные	—

akusher.ru

ДВС

системная активация коагуляции

распространенный процесс отложения фибриновых депозитов

расходование (потребление) тромбоцитов и факторов свертывания

микроваскулярные тромбозы

кровотечения

Схема 6.1. Концепция патогенеза ДВС-синдрома

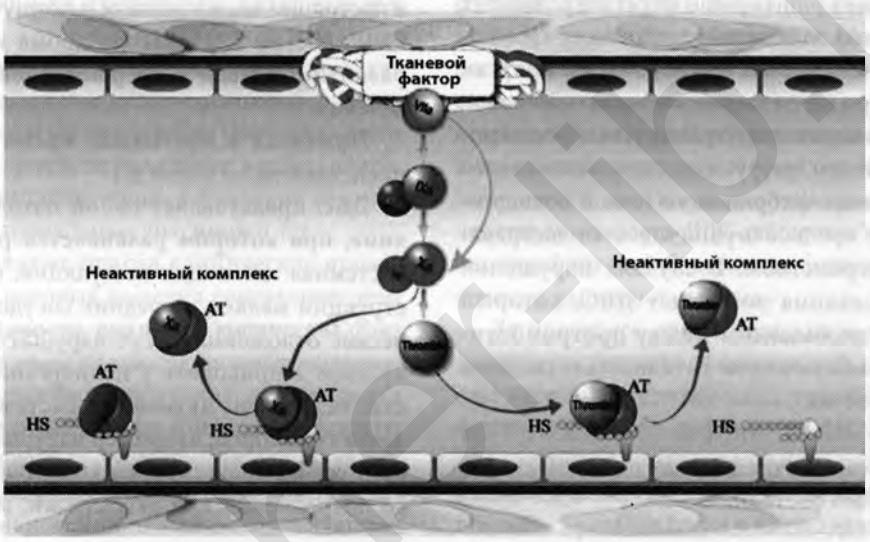


Рис. 6.1. Активация внешнего (TF–индуцированного) пути свертывания крови и инактивация тромбина и активированного фактора Ха естественным антикоагулянтом антитромбином III (AT). В условиях длительной и интенсивной активации свертывания крови происходит потребление естественного антикоагулянта антитромбина III (AT)

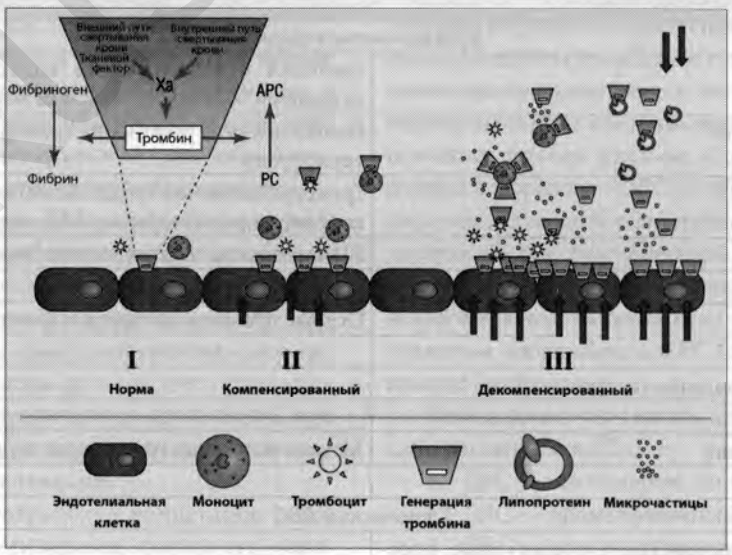


Рис. 6.2. Система гемостаза в условиях нормы, компенсированного ДВС и декомпенсированного ДВС

истощение факторов свертывания, ингибиторов и тромбоцитов (рис. 6.1).

Эта ситуация приводит к тяжелому нарушению функционирования системы коагуляции, результатом чего являются тяжелые кровотечения, особенно у пациентов, находящихся в группе риска массивной кровопотери (например, пациенты с травмами, в до- и послеоперационном периоде и во время операции). Фактически, кровотечение может доминировать среди других проявлений ДВС.

Патологический процесс при ДВС от физиологического свертывания отличают комбинация нефизиологической, продолжительной и чрезмерной инициации коагуляции (акушерская патология, сепсис, рак, травмы) и невозможность нейтрализовать циркулирующие активированные продукты коагуляции из-за недостаточности ингибиторных систем (врожденный дефицит, печеночная недостаточность и др.), т.е. стимулы, инициирующие коагуляцию, не нейтрализованы, их активность не подавляется (рис. 6.2). Если стимулы массивные, продолжительно воздействующие и они не нейтрализованы, прокоагулянтная активность вскоре начинает превалировать над действием физиологических ингибиторов, результатом чего является свободная, беспрепятственная циркуляция тромбина и плазмина — двух ключевых субстанций ДВС-синдрома. В табл. 6.2 перечислены ингибиторы, которые играют важную роль, но истощаются и подавляются в патогенезе ДВС. Каждая ингибиторная система может нейтрализовать ключевые гемостатические агенты, каждый из которых играет ключевую роль в инициации ДВС.

У больных с различными по происхождению вариантами ДВС-синдрома (септическим, травматическим, акушерским) в процессе их формирования и развития отмечается ряд принципиальных закономерностей:

- наступление фазы гиперкоагуляции;
- срыв и прогрессирующее истощение основных противосвертывающих факторов (антитромбина III, протеина С).

Итак, ДВС-синдром развивается при многих заболеваниях и практически при всех терминальных состояниях в результате появления в кровотоке тканевого тромбопластина. После активации коагуляции и начала системной коагуляции тромбина и плазмина патофизиологические механизмы ДВС при различных патологических состояниях идут одинаково. Незначительным исключением может быть вариант ДВС при эмболии околоплодными водами.

На схеме 6.2 представлены механизмы, посредством которых широкий спектр патофизиологических моментов, наблюдающихся в акушерстве и гинекологии, обобщает понимание основного механизма ДВС. Есть множество заболеваний, ассоциированных с эндотелиальными повреждениями, циркуляцией комплексов антиген—антитело, эндотоксемией, повреждением тканей, дефектом тромбоцитов и повреждением эритроцитов. При наличии хотя бы одного из них запускается тот или иной патофизиологический механизм, приводящий к систематической циркуляции плазмина и тромбина, при наличии которых запускается ДВС. Пути активации и инициации свертывания могут быть различными.

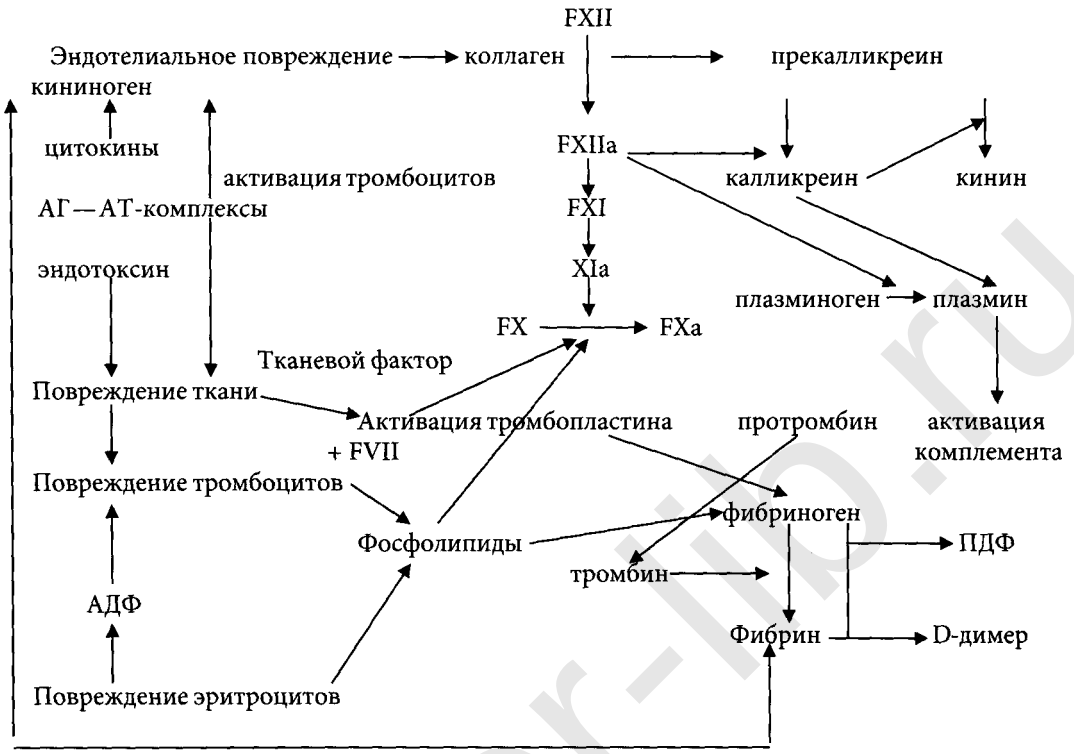
В настоящее время ДВС-синдром рассматривается как часть патогенеза синдрома системного воспалительного ответа, при котором имеет место

Таблица 6.2

Гемостазиологические последствия блокирования активности ингибиторов при ДВС

Ключевые гемостатические субстанции	Ингибиторы	Последствия блокирования действия ингибиторов
Тканевой фактор	Ингибитор тканевого фактора	Повышенная генерация тромбина
Активированные факторы V и VII	Протеины С и S	Повышенная генерация тромбина
Активированные факторы коагуляции, в особенности тромбин	Антитромбин III	Усиление образования фибрина и активация тромбоцитов
Тканевой активатор плазминогена	Ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1)	Усиление фибринолитической активации со снижением уровня PAI-1 и усиление тромбообразования с повышением уровня PAI-1
Плазмин	Альфа-2-ингибитор плазмина	Беспрепятственно продолжающийся фибринолиз

akusher-lib.ru



Условные обозначения:

АГ—АТ — комплексы антиген—антитело
АДФ — аденозиндифосфат
ПДФ — продукты деградации фибрина
FVII — фактор свертывания крови VII (проконвертин)
FX — фактор Стюарта–Прауэра
FXa — активная форма фактора X (протромбиназа)
FXI — плазменный предшественник тромбопластина
XIa — активная форма фактора XIa
FXII — фактор Хагемана
XIIa — активная форма фактора XIIa

Схема 6.2. Патофизиология ДВС после запуска триггерных механизмов

неконтролируемое высвобождение противовоспалительных цитокинов, запускающих генерализованную активацию свертывающей системы. В данном случае речь идет о т.н. **воспалительном варианте ДВС-синдрома,** который является ключевым фактором, обусловливающим развитие полиорганной недостаточности и летального исхода при ССВО. На схеме 6.3 изображены механизмы патогенеза полиорганной недостаточности после травматического воздействия.

Прогрессирование ДВС-синдрома. Пусковые факторы ДВС-синдрома можно разделить на три группы. К ним относятся факторы:

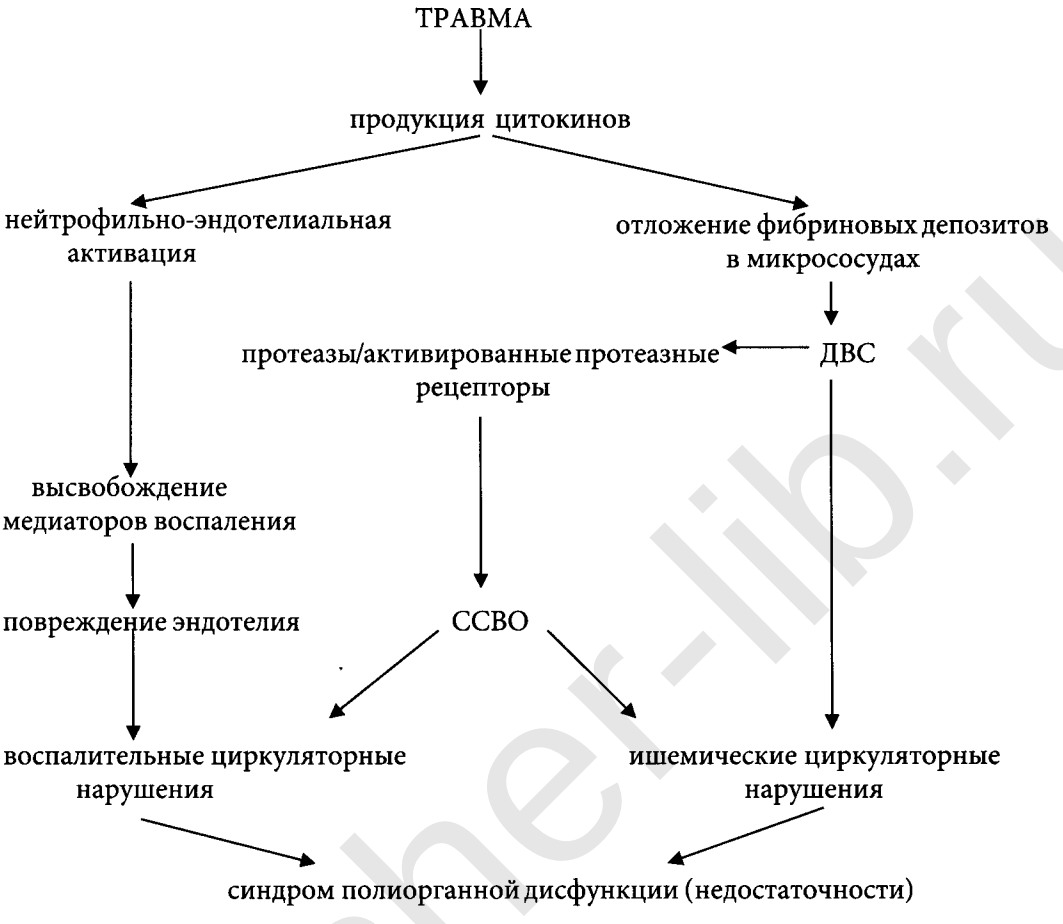
1) запускающие внешний каскад свертывания крови;
2) запускающие внутренний механизм;
3) одинаково влияющие на два пути свертывания крови.

Новейшие открытия в гематологии и патофизиологии свидетельствуют о комбинированном действии всех пусковых факторов.

6.3. Классификация ДВС-синдрома и его варианты течения

Классификация. ДВС может быть упрощенно классифицирован по трем основным характеристикам: продолжительности процесса, его распространенности и клинической манифестации (табл. 6.3). Этот упрощенный подход позволяет вникнуть в мно-

akusher-lib.ru



Условные обозначения:

ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ССВО — синдром системного воспалительного ответа

Схема 6.3. Патогенез полиорганной недостаточности после травмы

гочисленные и разнообразные варианты манифестации ДВС.

По *продолжительности* ДВС можно разделить на острый и хронический. Классические примеры заболеваний, для которых характерно развитие острого ДВС, — большинство септических состояний, ДВС при массивном травматическом повреждении. Хронический ДВС возникает при синдроме мертвого плода, больших аневризмах брюшной аорты, синдроме Труссо.

Если учитывать такую характеристику, как *распространенность* процесса, то к локализованным формам ДВС относят аневризму брюшной аорты, эмпиему или некроз желчного пузыря, акушерские осложнения: предлежание или отслойка плаценты. Системные проявления характерны для лейкемий, лимфом, карциноматоза, сепсиса, инфаркта миокарда, ожогов.

Третья характеристика ДВС — клиническая *манифестация* — включает геморрагические, тромботические или тромбогеморрагические проявления. Примером тромботической манифестации ДВС является синдром Труссо, геморрагической — отслойка плаценты и гемолитическая трансфузионная реакция.

Варианты течения ДВС-синдрома. Характеризуются тем, что у 10–15% больных клинические признаки ДВС-синдрома могут отсутствовать. Это т.н. *латентные варианты течения ДВС-синдрома.* Диагностика осуществляется исключительно на основании специальных методов исследования.

akusher-lib.ru

Таблица 6.3

Три основные характеристики ДВС с клиническими примерами

Характеристика	Пример
Временная характеристика	
Острый	Менингококкемия
Хронический	Синдром мертвого плода
Распространенность процесса	
Локализованный	Аневризма брюшной аорты
Системный	Острая промиелоцитарная лейкемия
Манифестация	
Геморрагическая	Отслойка плаценты
Тромботическая	Синдром Труссо

Подострая форма ДВС-синдрома имеет более благоприятное течение. На первый план выступают *признаки кровоточивости*, которые варьируют от умеренно выраженных до минимальных. Мозаичность симптомов свидетельствует о поражении органов и систем. Такое состояние может продолжаться достаточно долго — дни, недели, однако присоединение какого-либо экзогенного стимула переводит синдром из подострой в *острую генерализованную форму*.

Особенности клинической картины хронического ДВС-синдрома. Клинические нарушения, обусловленные диссеминированным внутрисосудистым свертыванием при хроническом течении синдрома (нефропатия беременных, беременность у лиц с ревматическими пороками сердца и нарушением кровообращения и т.д.), могут оказаться нераспознанными ввиду огромной приспособляемости организма человека и большого функционального резерва жизненно важных органов.

При хронической форме синдрома ДВС на 1-е место выступают **нарушения функции отдельных органов**. Клинически идентифицировать хронические формы синдрома без специальных исследований системы гемостаза очень трудно.

При наличии у больного ряда состояний, которые могут сопровождаться ДВС-синдромом, *диагноз может быть поставлен клинически*. При этом чем выраженней и разнообразней проявления, тем с большей уверенностью можно говорить о развитии ДВС-синдрома.

Необходимо также учитывать т.н. **скрытые формы ДВС-синдрома**, более характерные для хронического его течения и наблюдаемые в 10% случаев.

Фазность течения ДВС-синдрома. Любая форма ДВС-синдрома имеет *фазное течение*. Отличие их друг от друга состоит в преобладании той или иной фазы.

Особенности 1-й фазы ДВС-синдрома (компенсированная активация гемостатической системы)

1. Не обнаруживается клинических симптомов и признаков потребления компонентов системы гемостаза.
2. Активированное частичное тромбопластиновое время, тромбопластиновое время (ТВ), количество тромбоцитов в пределах нормы.
3. Уровни маркеров активации и энзим-ингибиторных комплексов повышаются — фрагменты 1+2 протромбина (F1+2), комплекс тромбин—антитромбин (ТАТ).
4. Отмечается незначительное снижение уровни антитромбина III.
5. Тесты демонстрируют активацию коагуляции.

Особенности 2-й фазы ДВС (фаза декомпенсированной активации системы гемостаза)

1. Вторая фаза соответствует подострой форме клинического течения ДВС-синдрома.
2. Главные признаки: начальные проявления коагулопатии и тромбоцитопатии потребления.
3. В акушерстве эта фаза ДВС может встречаться при гестозах тяжелой степени, неразвивающейся беременности, сепсисе и септическом шоке.
4. Характерна нестабильность гемостаза и возможность спровоцировать геморрагические осложнения, к примеру, хирургическим вмешательством без соответствующей подготовки системы гемостаза.
5. Характерны кровотечения из раневых поверхностей и мест пункций вен, а также снижение функций органов (почек, легких, печени).
6. Отмечается постоянное снижение количества тромбоцитов и факторов коагуляции, постоянное повышение маркеров активации гемостаза

и тромбофилии, в т.ч. и энзим-ингибиторных комплексов.
7. Пролонгируются АЧТВ и ПВ.
8. Тромбиновое время в пределах нормы.
9. Концентрация АТ III постоянно снижается.
10. Отмечается повышение уровней F1+2, ТАТ, ПДФ, D-димера, РКМФ.

Особенности развернутого ДВС-синдрома

1. Развернутый ДВС-синдром соответствует острой форме ДВС-синдрома
2. Характерна глубокая декомпенсация (срыв) системы гемостаза, сопровождающаяся массивными множественными геморрагиями разной локализации наравне с мультиорганной недостаточностью.
3. В акушерстве эта фаза возможна при переходе 2-й фазы ДВС в 3-ю при гестозе (осложнившемся ПОНРП), септическом шоке.
4. Самостоятельное развитие острой фазы ДВС возможно в результате эмболии околоплодными водами, при отслойке предлежащей плаценты и шоках разной этиологии, сопровождающихся выраженной активацией системы гемостаза без предшествующих 1-й и 2-й фазы ДВС.
5. Выявляется экспрессия потребления гемостатических компонентов.
6. Значительно пролонгируется ПВ, ТВ и АЧТВ.
7. Возможно полное несвертывание исследуемой крови.
8. Количество тромбоцитов уменьшается до 40% от исходного уровня.
9. Уровни фибриногена, АТ III, факторов коагуляции снижаются до 50% от исходных показателей.
10. Отмечается резко выраженное повышение F1+2, ТАТ, ПДФ, РКМФ и D-димера.

Острое локализованное внутрисосудистое свертывание (ОЛВС) характеризуется тем, что:

- термин *ОЛВС* используется для обозначения *внутрисосудистого свертывания в сосудах отдельных органов, не выходящего за пределы микроциркуляторного русла этого органа.* Это существенная разница в биологических и клинических явлениях по сравнению с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием;
- ОЛВС определяется только при патологоанатомических исследованиях;
- ишемические нарушения обнаруживаются только в одном органе;
- у пациентов может развиться геморрагический диатез как проявление коагулопатии потребления, но не бывает шока, проявлений острой почечной недостаточности, судорог, комы;
- отсутствуют явления капиллярного тромбоза легких, ЖКТ, почек, мозга, печени;
- ОЛВС развивается чаще при синдроме острого отторжения почечного трансплантата, синдроме задержки мертвого плода. ОЛВС развивается соответственно в гемангиоме, почке и плаценте;
- лабораторные данные: тромбоцитопения, повышенный уровень ПДФ и D-димера, гипофибриногенемия.

Хроническое локализованное внутрисосудистое свертывание (ХЛВС) — *длительное внутрисосудистое свертывание в пределах одного органа и участка микроциркуляторного русла, возникающее спонтанно или ятрогенно* [Макацария А.Д. и др., 2001]. Среди особенностей ХЛВС выделяют:

- лабораторные изменения показателей свертывающей системы крови такие же, как и при хроническом ДВС-синдроме;
- ХЛВС развивается при гломерулонефрите, хроническом отторжении пересаженной почки, при нормально протекающей беременности;
- отмечено развитие ХЛВС в плаценте;
- депозиция фибриновых сгустков отмечается в материнской части сосудистого русла плаценты.

Такое расположение фибриновых сгустков называют *фибриновым слоем Nitabuch.* Незначительные отложения обнаруживаются и в подсинцитиальном слое ворсин и в их глии. По мере увеличения плаценты и числа ворсин увеличивается и площадь внутрисосудистого свертывания. Это подтверждается тем фактом, что *при нормальной беременности прогрессивно увеличивается содержание растворимого фибрина, ПДФ, также прогрессивно увеличивается индекс адгезивности тромбоцитов.*

В последнее время подчеркивается особая важность баланса между *интенсивностью свертывания крови* и *активностью фибринолиза* при ДВС-синдроме: первый механизм может обусловливать возникновение ишемических и тромботических явлений, а второй — вести к манифестации геморрагического синдрома. Соотношение коагуляции и фибринолиза, его изменения в ту или иную сторону во многом зависят от сложных взаимодействий активаторов, субстратных факторов и их ингибиторов в процес-

akusher.ru

се внутрисосудистого свертывания и фибринолиза. Участие практически всех плазменных ферментных систем в развитии ДВС-синдрома дало основание говорить о **«плазменном взрыве».**

Учитывая многообразие различных механизмов, протекающих у пациентов с ДВС, единое определение синдрома в течение многих лет оставалось предметов дискуссий и споров. Недавно определение было предложено Международным обществом тромбоза и гемостаза. В этом определении центральная роль в патогенезе ДВС отводится эндотелиальным клеткам, клеткам крови и коагуляционным белкам плазмы. Определение звучит следующим образом: *«ДВС — приобретенный синдром, характеризующийся внутрисосудистой активацией коагуляции без специфической локализации и возникающий из-за различных причин. Он может развиться вследствие повреждения микрососудистого русла; при тяжелом повреждении ДВС может вызвать полиорганную дисфункцию».*

Клинические состояния, ассоциированные с ДВС. ДВС не является заболеванием, которое возникает само по себе, это синдром, развивающийся как осложнение различных заболеваний.

В большинстве случаев наиболее частой причиной ДВС являются *инфекции.* Клиническая картина ДВС может развиваться в 30–50% случаев у пациентов с сепсисом, вызванным грамотрицательными микроорганизмами. ДВС также возникает при сепсисе, индуцированном грамположительными бактериями. Активация коагуляционной системы происходит и при инфицировании небактериальными патогенами: вирусами, простейшими (малярия), грибами. Вирусная геморрагическая лихорадка осложняется ДВС в наиболее тяжелых случаях. Хотя при вышеописанных процессах имеет место непосредственное взаимодействие инфекционных агентов и коагуляционной системы, главным медиатором возникновения данных состояний является активация цитокинового каскада в ответ на инфекционную инвазию.

Политравма из-за физических воздействий или ожогов может привести к ДВС вследствие комбинации механизмов гемолиза, эндотелиальной активации, высвобождения тканевого материала в циркуляцию (жиры, фосфолипиды), ацидоза (из-за гипоперфузии). Кроме того, системные инфекции часто сопровождают этот процесс. Несмотря на вышеперечисленные механизмы, основную роль в посттравматическом ДВС играют цитокины.

У пациентов с *опухолевыми заболеваниями* имеет место повышение прокоагулянтного потенциала, однако ДВС возникает не так часто (у пациентов с острой лейкемией, особенно острой лимфобластической лейкемией, ДВС встречается в 15–20% случаев). У больных с острой промиелоцитарной лейкемией ДВС может быть диагностирован более чем в 90% случаев после начала химиотерапии. В работе Barbui и Falanga описано, что ДВС, сопровождающий эту форму лейкемии, характеризуется выраженным гиперфибринолитическим состоянием, часто приводящим к массивному кровотечению. Частота возникновения ДВС при онкологических заболеваниях возрастает во время индукции ремиссии посредством химиотерапии.

Существуют противоречивые мнения относительно интерпретации нарушений системы свертывания у пациентов с *заболеваниями печени,* особенно с циррозом печени. Некоторые лабораторные и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что ДВС сопровождают заболевания печени. Эти исследования включают укорочение периода полужизни радиоактивного фибриногена и удлинение его периода полужизни при применении гепарина; неэффективность заместительной терапии для повышения уровней факторов свертывания, что предполагает продолжающееся их потребление; повышение уровней D-димера и фибринопептида А, свидетельствующее о генерации тромбина, — это первая гипотеза. Другая точка зрения поддерживает гипотезу о том, что заболевания печени не сопровождаются ДВС. Аргументы в пользу этого включают в себя очень низкие показатели частоты выявления микротромбозов (2%) у пациентов, умерших от декомпенсации заболеваний печени, а также то, что многие гемостатические нарушения при заболеваниях печени могут быть следствием причин, отличных от этиологии ДВС. Третья, возможно, наиболее реалистическая гипотеза заключается в том, что у пациентов с патологией печени не часто выявляют ДВС, однако они очень чувствительны к разнообразным триггерам ДВС вследствие сниженной способности утилизировать прокоагулянты и синтезировать эссенциальные компоненты ингибиторов коагуляции и фибринолиза. Очень высокая восприимчивость к факторам, способствующим развитию ДВС, наблюдается у пациентов с первичным или метастатическим заболеванием печени, которые подвергаются операции перитонеального шунтирования для лечения тяжелых форм асцита, в отличие от пациентов, которым эта процедура была проведена вследствие других заболеваний.

Сосудистые нарушения, такие как аневризма брюшной аорты или гигантская гемангиома (синдром Касабаха—Мерритта), могут вызвать локальную активацию свертывания. Стимулами для запуска внутрисосудистого свертывания и фибринолиза являются локальная активация коагуляционного каскада и высвобождение больших количеств активатора плазминогена абнормальной эндотелиальной выстилкой опухолевых сосудов. Активированные факторы коагуляции и фибринолиза могут попадать в системную циркуляцию и вызывать ДВС, но наиболее часто имеет место системное снижение уровней тромбоцитов и коагуляционных факторов вследствие локального потребления. В результате может развиться клиническое состояние, трудно отличимое от ДВС. Признаки ДВС также определяются при других сосудистых повреждениях, например при гемангиомах печени и селезенки, гемангиоэндотелиосаркомах, болезни Ослера. ДВС может возникать у пациентов с аневризмами больших сосудов (аорта). В 25% случаев признаки синдрома наблюдаются у больных с гигантскими гемангиомами. Однако при более часто встречающихся аневризмах аорты системная активация коагуляции имеет место лишь в 1% случаев.

ДВС-синдром — сложная проблема современного акушерства. Актуальность ее обусловлена высокой перинатальной смертностью, а также большим числом осложнений в родах и послеродовом периоде. Прогрессирование ДВС-синдрома быстро приводит к полиорганной недостаточности, летальность при которой достигает 80%.

Преэклампсия — наиболее частая акушерская патология, ассоциированная с активацией коагуляции, приводящей к отложению макроскопических фибриновых депозитов в сосудах различных органов. Тромбоцитопения как ранний индикатор активации коагуляции развивается при *HELLP-синдроме*, осложняющем обусловленную беременностью гипертонию в 5–10% и преэклампсию почти в 50% случаев. Однако эти состояния не всегда могут быть рассмотрены в рамках ДВС, поскольку для них характерны признаки микроангиопатической гемолитической анемии. Острый ДВС возникает при *отслойке плаценты и эмболии околоплодными водами* (*ЭОВ*). При отслойке плаценты степень отслойки коррелирует с продолжительностью образования фибрина и тромбоцитопенией, что свидетельствует о первоочередной роли локальных факторов в инициации ДВС.

Микроангиопатическая гемолитическая анемия представляет собой группу заболеваний, включающую ТТП, гемолитико-уремический синдром (ГУС), индуцированную химиотерапией микроангиопатическую гемолитическую анемию, злокачественную гипертензию и HELLP-синдром. Общий патогенетический механизм этих заболеваний — эндотелиальные повреждения, вызывающие адгезию и агрегацию тромбоцитов, тромбинообразование, нарушенный фибринолиз. Некоторые характеристики микроангиопатической гемолитической анемии и вызываемая ей тромботическая окклюзия мелких и средних сосудов, приводящая к полиорганной недостаточности, могут создать клиническую картину, подобную ДВС.

6.4. Клинико-лабораторная диагностика ДВС-синдрома

Современный взгляд на дифференциальную диагностику состояний, ассоциированных с ДВС-синдромом, представлен в табл. 6.4.

Особенности клинических проявлений ДВС-синдрома:

- связь с ишемическими (тромботическими) и геморрагическими повреждениями органов и тканей, имеющих хорошо развитую микроциркуляторную сеть (легкие, почки, надпочечники, ЖКТ, печень, селезенка, кожа, слизистые оболочки);
- дисфункция и кровоточивость различной степени;
- закономерное наслоение симптомов основного заболевания является причиной развития ДВС-синдрома;
- наиболее частое поражение легких и/или почек с развитием острой сердечно-легочной недостаточности (одышка, цианоз, признаки ателектазов и инфарктов, застойных явлений в легких) и острой почечной недостаточности;
- сочетание дисфункции двух и более органов, например печени и почек, легких и почек, надпочечников, кожи и ЖКТ;
- значительное варьирование клинической картины по набору проявлений и степени выраженности — от *полисимптомных*, клинически *манифестирующих*, до *субклинических*, *малосимптомных* и *бессимптомных* форм;
- сочетание клинической картины большинства признаков ДВС: кровоточивости, дисфункций жизненно важных органов, явлений коллапса и шока, тромбоэмболии, микроваскулярных

akusher.ru

Таблица 6.4

Дифференциальная диагностика ДВС-синдрома

Параметры	Острый ДВС (например, сепсис)	Хронический ДВС (например, синдром Труссо)	Тромботический криз	HELLP-синдром	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	Первичный гиперфибринолиз
Пациенты	Пациенты с тяжелыми акушерскими или хирургическими заболеваниями	Пациенты со злокачественными заболеваниями	Пациенты, склонные к гиперкоагуляции	Беременные	Обычно здоровые	Пациенты с раком простаты, состоянием после аортокоронарного шунтирования
Механизм	Повреждение ткани и высвобождение тромбопластинов и цитокинов	Высвобождение прокоагулянтов из опухолевых клеток или гибель клеток	Неконтролируемая гиперкоагуляция	Плацентарные факторы	Микротромбозы	Непосредственная активация плазминогена
Форма ДВС	Обычно острый	Подострый/хронический	Подострый	Подострый	Острый	Острый
Тромбоз (без антикоаг. терапии)	Обычно микроциркуляция	Артерии, вены, микроциркуляция	Многочисленные артерии и вены	Отсутствует	Микрососуды	Отсутствует
Кровотечение	Часто	отсутствует	отсутствует	«	Из микрососудов	Массивное
Параметры системы гемостаза	Обычно патологические значения	Обычно в норме	В норме	В норме	В норме	Патологические значения
Количество тромбоцитов	Низкое	Вариабельное	Нормальное	Низкое	Низкое	Нормальное
Ответ на гепаринотерапию	Отсутствует	Удовлетворительный	Хороший	Не прим.	Не прим.	Не прим.
Ответ на терапию варфарином после гепарина	«	Отсутствует	«	«	«	«
Прогноз при радикальной («агрессивной») терапии	Хороший, если ликвидирована причина	Плохой	«	Улучшается после родоразрешения	Улучшается после плазмозамещающей терапии	Может иметь место самовыздоровление. Эффективно применение аминокапроновой кислоты
Гемолиз	Микроангиопатический	Микроангиопатический	Нет	Микроангиопатическая	Микроангиопатическая	Нет

akusher-ip.ru

тромбозов — с развитием инфарктов органов и тканей, в т.ч. кожи.

К основным задачам клинико-лабораторной диагностики ДВС-синдрома относятся прогнозирование возможных срывов адаптивных механизмов системы гемостаза и осложнений, связанных с развитием и прогрессированием ДВС.

Развитию патологической активации тромбиногенеза способствует преморбидный фон: доклинические нарушения адаптивных механизмов системы гемостаза во время беременности и скрытые врожденные дефекты тромбофилической направленности.

Острые формы ДВС-синдрома чаще всего развиваются в результате массивной активации системы гемостаза и декомпенсации защитных механизмов противосвертывающей системы при таких осложнениях, как ЭОВ, ПОНРП, в результате септического шока или шока другой этиологии.

Хронические формы ДВС-синдрома, не имея специфической симптоматики при достаточно продолжительном прогрессировании нарушений микроциркуляции в организме беременной, могут стать причиной селективного поражения отдельных органов и систем, что проявляется соответствующими нарушениями функции внутренних органов, ЦНС, фетоплацентарного комплекса, а также признаками микро- и макротромбоза.

Острые и подострые формы ДВС-синдрома могут переходить в хронические после купирования коагулопатий потребления, при которых риск повторного прогрессирования ДВС-синдрома сохраняется.

На развитие ДВС-синдрома существенное влияние оказывают фоновые заболевания. Геморрагические диатезы, в основе которых лежат патология сосудистой стенки, нарушения различных звеньев системы гемостаза (дефекты тромбоцитарного звена — тромбоцитопении, тромбоцитопатии, дефекты прокоагулянтов — коагулопатии, нарушение фибринолиза, а также тромбофилические состояния), нередко встречаются в клинической практике, однако им часто не придают особого значения. Однако роль этих состояний в развитии кровотечений, васкулитов и тромбозов мелких сосудов, а также в качестве предрасполагающего фона для возникновения ДВС-синдрома велика.

Так, при врожденной геморрагической телеангиоэктазии — ВГТ (болезни Рандю—Ослера—Вебера), которая часто ассоциирована с другими нарушениями системы гемостаза (дисфункция тромбоцитов, дефекты фибринолиза), в 50% случаев развивается ДВС-синдром [Bick R.L., 1998], что часто бывает недооцененным. ДВС при врожденной геморрагической телеангиэктазии может протекать в фульминантной форме с выраженным геморрагическим компонентом.

Следует подчеркнуть, что клиницисты обязательно должны иметь представление и о приобретенных геморрагических диатезах, обусловленных иммунными поражениями сосудистой стенки и тромбоцитов, токсикоинфекционными поражениями кровеносных сосудов, заболеваниями печени, воздействием лекарственных средств и др. У пациентов с легким и спонтанным образованием кровоподтеков, петехиями, пурпурой, особенно возникающими в связи с воздействием каких-либо факторов (медикаменты, инфекции и т.д.), следует заподозрить приобретенные васкулопатии, на фоне которых часто развивается ДВС. Так, при злокачественной парапротеинемии пусковым механизмом ДВС-синдрома считается повреждение сосудов парапротеиновыми комплексами.

Наиболее типичные заболеваниями, при которых развивается ДВС-синдром, представлены в табл. 6.5.

Несмотря на обширный список состояний, сопровождающихся развитием ДВС-синдрома, к наиболее частым из них относятся:

- злокачественные новообразования, включая некоторые формы лейкемии и рак предстательной железы;
- заболевания, сопровождающиеся кровотечением и/или гипотензией;

Таблица 6.5

Акушерские и гинекологические состояния, сопровождающиеся ДВС-синдромом

Состояния	Клинические проявления
Акушерские	Пре- и эклампсия, HELLP-синдром, предлежание плаценты, ЭОВ, СЗРП, аборт, ПОНРП
Гинекологические	Рак яичника, матки, молочных желез. Паранеопластические синдромы

Примечание: СЗРП — синдром задержки роста плода; HELLP-синдром — гемолиз, повышение печеночных ферментов, тромбоцитопения.

- ацидоз и шок;
- сепсис и некоторые акушерские осложнения.

Особенности ДВС-синдрома при различных акушерских патологиях (п. 6.5). *К последним относятся следующие.*

1. *Преэклампсия* (гл. 22). Наиболее частое акушерское осложнение, при котором наблюдается активация свертывания крови и отложение макроскопических фибриновых депозитов. Обычно возникает в III триместре. Характеризуется гипертензией, отеками, протеинурией, задержкой натрия, гиперрефлексией. Среди инициирующих факторов выделяют:
   - повреждение эндотелия, который впоследствии активирует прокоагулянтные белки и тромбоциты;
   - нарушение в тромбоцитарном или прокоагулянтном звене гемостаза, что приводит к повреждению эндотелиальных клеток.
2. *HELLP-синдром.* В основе патогенеза лежит неадекватное кровоснабжение плаценты, что ведет к ее ишемии и выбросу в системный кровоток тромбоксанов, прокоагулянтных простагландинов, эндотелина-1 и TNF-α. Центральным патофизиологическим стимулом является микроангиопатическая гемолитическая анемия, повреждение эндотелия, адгезия и активация тромбоцитов.
3. *Эмболия околоплодными водами* (анафилактоидный синдром беременности) (гл. 13). Околоплодные воды содержат значительное количество сыровидной смазки, слущенных эпителиальных клеток, экскрементов плода. Эти компоненты обладают высоким тромбопластическим потенциалом, причем он возрастает со сроком беременности, достигая максимума ко времени родов.
4. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (гл. 12). В основе патогенеза лежит выброс в циркуляцию значительного количества протеолитических ферментов, способных активировать систему гемостаза.

Особенности дифференциальной диагностики причин массивных кровотечений у больных с врожденными формами геморрагических диатезов следующие:

- лежащие в основе склонности этих больных к кровотечениям *дефекты системы гемостаза врожденного характера не исключают развития и прогрессирования ДВС-синдрома при основных формах акушерских осложнений*, таких как гестоз тяжелой формы, ПОНРП, ЭОВ;
- дефект гемостаза геморрагической направленности может дезориентировать врачей в оценке причин декомпенсации гемостатических свойств крови;
- при ДВС на смену дифференцированному, как правило, одному, нарушению приходят тождественные нарушения, развивающиеся вследствие коагулопатии потребления;
- стандартная, ранее эффективная, заместительная терапия препаратами плазмы становится бесполезной и в итоге приводит к еще большей декомпенсации гемостатических свойств крови (из-за продолжающегося прогрессирования коагулопатии потребления) и кровопотере;
- необходима своевременная диагностика ДВС-синдрома у беременных, рожениц и родильниц, страдающих геморрагическими заболеваниями;
- необходимость дифференцировать врожденный дефект системы гемостаза и приобретенные множественные нарушения в отдельных звеньях гемостаза при ДВС-синдроме возникает чаще всего уже при начавшемся кровотечении;
- коагулопатические тенденции не позволяют применять такие тесты обнаружения мономеров фибрина и ПДФ, как этаноловый, протамин-сульфатный и фенонтролиновый, из-за низкого содержания фибриногена (т.е. из-за вероятности ложноотрицательных результатов тестов);
- более информативными могут быть *тесты* ***определения ПДФ (тест склеивания стафилококков) и мономеров фибрина,*** основанные на иммунологических реакциях. Проведение ***пробы переноса по Raby*** позволяет с высокой степенью точности определить причину гипокоагуляции;
- более эффективными мероприятиями прогнозирования ДВС-синдрома накануне родов следует считать определение наиболее ранних маркеров тромбинемии: ***F1+2 и неактивного TAT III, а также D-димера, ПДФ;***
- из препаратов, способных оказывать антипротеазное действие в отношении активированных при прогрессировании ДВС факторов свертывания крови и тромбина, в арсенале для этих больных остаются ингибиторы протеаз

akusher-lib.ru

(*контрикал, гордокс, трасилол*), а также гемостатические препараты (*трансамча* и *дицинон*);

- даже после успешного купирования тромбинемии и коагулопатии потребления при острых и подострых формах ДВС-синдрома в послеродовом периоде может проявиться основной врожденный дефект системы гемостаза;
- у больных с геморрагическими диатезами врожденного характера наряду с мониторингом за общеоценочными параметрами свертывания крови важное место приобретает мониторинг за лабораторными изменениями с помощью *специальных тестов гемостаза* (факторы свертывания крови, фактор Виллебранда, функциональная активность тромбоцитов и т.д.);
- для поддержания эффективной гемостатической функции крови в послеродовом и послеоперационном периодах необходимо периодически восполнять недостающие компоненты системы гемостаза, утилизация которых у родильниц, перенесших ДВС, может быть повышенной;
- при развитии послеродовых гнойно-септических заболеваний возможно повторное прогрессирование ДВС-синдрома, требующее применения, кроме препаратов свежезамороженной плазмы и гемостатиков, дополнительно больших доз ингибиторов протеаз, что диктует необходимость определения маркеров ДВС-синдрома.

Алгоритм обследования

1. За основу характеристики разных форм течения ДВС-синдрома принимают исключительно лабораторные признаки реальной 1-й фазы и скрытой гиперактивности отдельных звеньев системы гемостаза, прямые признаки тромбинемии и фибринообразования ТАТ и ПДФ.
2. Большое значение имеет оценка ранних высокомолекулярных X- и Y-фрагментов ПДФ для характеристики остроты процесса активации системы гемостаза.
3. Для хронических форм ДВС-синдрома характерно преобладание низкомолекулярных D- и E-фрагментов ПДФ, а также D-димера.
4. Степень декомпенсации гемостатической функции крови необходимо оценивать для характеристики масштабов коагулопатий потребления — 1–3-я фазы ДВС.
5. При этом используют общепринятые тесты оценки суммарной активности факторов свертывания крови, активированного времени рекальцификации (АВР), АЧТВ, протромбинового индекса (ПИ), тесты оценки функциональной активности тромбоцитов на агрегометре.
6. В случае выраженных коагулопатических нарушений используются тесты двойной тромбоэластографии плазмы, содержащей тромбоциты, и бестромбоцитарной плазмы, позволяющие оценить коагулянтную активность тромбоцитов при тромбоцитопении потребления.
7. Пробы переноса на тромбоэластографе, кроме дифференциальной оценки масштабов скрытой (потенциальной) гиперактивности системы гемостаза при острых формах ДВС-синдрома, позволяют с высокой степенью достоверности обнаружить гепаринемию как причину гипокоагуляции и возможных геморрагических проявлений.

Термин **«коагулопатия потребления»** используется для описания *кровотечения, которое может возникнуть в процессе ДВС как результат потребления тромбоцитов, факторов коагуляции, ингибиторов.* Коагулопатия потребления не всегда присутствует у пациентов с ДВС, так как формирование микросгустков может происходить и без коагулопатии потребления.

Поскольку при ДВС происходит и *активация фибринолиза*, то это усугубляет геморрагическую тенденцию. Активация фибринолиза (за исключением некоторых случаев) является вторичной по отношению к внутрисосудистому свертыванию. Так как механизм первичного фибринолиза, ведущего к геморрагическому диатезу, отличается от вторичного фибринолиза, осложняющего внутрисосудистое свертывание, *первичный фибринолиз следует исключать при диагностике ДВС.* Деградацию фибриногена под действием энзимов, таких как эластаза, также нельзя относить к ДВС, так как эластаза не вызывает активацию коагуляции, хотя при этом могут возникнуть проявления в виде геморрагического диатеза.

Признаки коагулопатии расходования (дифференциальный диагноз с коагулопатией потребления). При продолжающемся кровотечении и неэффективности хирургического гемостаза в крови практически не обнаруживается ПДФ или могут быть обнаружены низкомолекулярные D- и E-фрагменты ПДФ в умеренном количестве, не характерном для острых и подострых форм ДВС-синдрома.

Наличие признаков временного стабилизирующего эффекта от восполнения кровопотери и заместительной терапии препаратами свежезамороженной плазмы (СЗП).

Продолжающееся кровотечение, не являясь коагулопатическим, может повторно декомпенсировать свертывание крови пока не установлена и не ликвидирована причина кровопотери. В этих условиях очень часто повторный осмотр шейки матки и лигирование поврежденного сосуда или ушивание разрывов мягких тканей оказывают положительный эффект, предотвращая кровотечение и повторное развитие коагулопатии расходования.

После восстановления хирургического гемостаза признаки тромбинемии и фибринообразования крови отсутствуют, отмечается стойкая нормализация показателей коагуляционного гемостаза, исключающая вероятность прогрессирования ДВС-синдрома.

В случаях сочетания острых или подострых форм ДВС-синдрома с наследственными дефектами гемостаза до проведения заместительной терапии и купирования тромбинемии с помощью поливалентных ингибиторов протеаз в крови отмечаются множественный дефицит факторов свертывания крови, признаки тромбоцитопатии и тромбоцитопении, высокое содержание ранних высокомолекулярных ПДФ.

Беременность по мере прогрессирования приводит к компенсации имевшегося ранее врожденного дефекта гемостаза за счет адаптивных изменений, направленных на увеличение потенциала свертывания крови. В послеродовом периоде эти изменения могут подвергаться обратному развитию, что нередко приводит к неадекватной реакции даже на небольшую по объему кровопотерю, или геморрагии могут развиваться в связи с неполноценностью репаративных процессов в области раны и плацентарной площадки.

Осложнения недостаточной диагностики нарушений свертывания при ДВС-синдроме и связанной с этим неэффективной тактике гемотрансфузии и заместительной терапии дефекта системы гемостаза:

- посттрансфузионные осложнения с нарушением микроциркуляции жизненно важных органов и острой недостаточностью функции этих органов;
- ингибиторные формы вторичных геморрагических осложнений, в основе которых лежит появление в крови ***аутоантител к факторам свертывания крови.***

Непосредственной причиной рецидива кровотечений при появлении в крови аутоантител к факторам свертывания крови и ингибиторной формы коагулопатии не является ДВС-синдром, что необходимо учитывать при купировании коагулопатии у больных с аутоиммунными заболеваниями, коллагенозами и посттрансфузионным шоком, резистентным к заместительной терапии. *Принцип определения ингибиторов факторов свертывания и аутоантител основан на* сравнительной оценке активности соответствующего фактора свертывания в смеси исследуемой плазмы и нормальной донорской плазме после предварительной инкубации в равнозначных условиях.

Выявление ингибиторных форм имеет большое значение для исключения ДВС-синдрома как причины рецидива геморрагии и дополнения терапии глюкокортикоидами.

Клиническое значение исследований тромбоцитарного звена гемостаза для диагностики ДВС-синдрома. Наиболее широкий выбор диагностических возможностей представляют задачи исследования гемостаза при хронических формах ДВС-синдрома, прогнозирования тромбофилии и нарушений циркуляторной адаптации системы гемостаза у беременных с осложнениями беременности и экстрагенитальными заболеваниями.

Оптимальным представляется условное разделение характеристик тромбоцитарного, плазменного звеньев, звена ингибиторов свертывания крови и фибринолиза, а также общеоценочных проб свертывания, фибринолиза и скрытых дефектов системы гемостаза тромбофилической направленности.

Цели и задачи исследования:

- выявление гиперактивности тромбоцитов в диагностике тромбофилического состояния и синдрома ДВС, протекающего в хронической форме (1-я фаза) с активацией тромбоцитарного звена системы гемостаза;
- дифференциальная диагностика при геморрагическом диатезе, причиной которого может быть наследственная или приобретенная тромбоцитопатия вследствие развития подострых и острых форм ДВС-синдрома;
- контроль антиагрегантной терапии как компонента противотромботической терапии при ДВС-синдроме.

6.5. ДВС-синдром при различных акушерских патологиях

В акушерстве ДВС — важное звено патогенеза многих патологических состояний и экстрагенитальных заболеваний, сопутствующих беременности. Во многом это связано с тем, что беременность, роды и осложнения послеродового периода создают предпосылки активации системы гемостаза и преморбидный фон тромбогеморрагических осложнений.

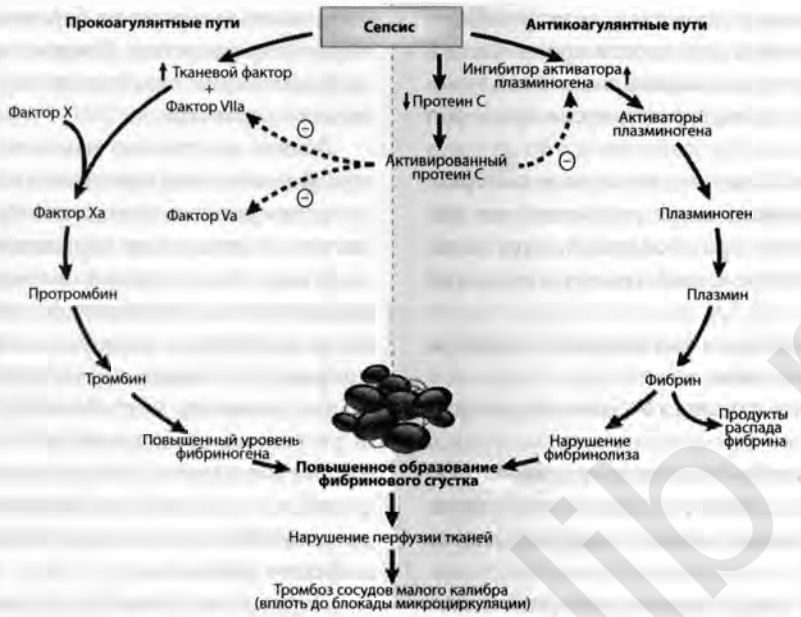


Рис. 6.3. Гестационные изменения в системе гемостаза при неосложненном и осложненном течении беременности

Даже неосложненное течение гестационного процесса сопровождается *увеличением коагуляционного потенциала крови* вследствие развития фетоплацентарного комплекса, гормональных, гемодинамических и гиперволемических изменений (рис. 6.3).

Отличительной особенностью физиологического течения гестационного процесса является то, что *гиперкоагуляция не сопровождается патологическим внутрисосудистым свертыванием крови и тромбообразованием с нарушением микроциркуляции и коагулопатией потребления.*

Адаптивные изменения системы гемостаза создают определенную готовность к реализации соответствующих этапов внутрисосудистого свертывания крови.

Представления о пусковых факторах тромбогенеза основаны на вторичной роли изменений гемостатического потенциала крови и ингибиторов свертывания по отношению к осложнениям гестационного процесса, патологии фетоплацентарного комплекса и наличия экстрагенитальных заболеваний в период беременности.

Патологическое свертывание крови может приводить к усугублению течения основного заболевания и беременности, развитию тяжелых форм акушерских осложнений тромбогеморрагического характера. Если помимо *традиционных триггеров ДВС* в акушерстве (попадание в кровоток тканевого тромбопластина, околоплодных вод, продуктов распада тканей, повреждение эндотелия в результате циркуляции иммунных комплексов, бактериальных и вирусных инфекций и пр.) имеет место *генетически обусловленная тромбофилия или приобретенная (АФС)*, прогноз намного ухудшается, а риск реализации нарушений гемостаза в виде тромбогеморрагических осложнений близок к 100%.

В акушерстве представлены почти все основные нарушения свертывания крови, характерные для той или иной формы ДВС-синдрома. Наиболее распространенными являются ***хронические формы ДВС-синдрома***, которые развиваются при гестозах, эндометрите, мастите, плацентарной недостаточности. ***Подострые формы ДВС-синдрома*** чаще имеют место при сепсисе, преэклампсии, длительной задержке мертвого плода в матке, при декомпенсированных пороках сердца и других экстрагенитальных заболеваниях. ***Острые формы ДВС*** чаще развиваются в результате ЭОВ, ПОНРП, септического шока и шока любой другой этиологии, а также посттрансфузионных осложнений.

Изучение физиологических адаптивных изменений в отдельных звеньях системы гемостаза очень важно для понимания некоторых патологических тенденций, составляющих *преморбидный фон заболеваний*, протекающих с нарушениями свертывания крови. Большинство исследований адаптивных процессов в системе гемостаза свидетельствуют об *обратимости* обнаруженных изменений в плазменном,

тромбоцитарном звеньях гемостаза, антитромбиновой и фибринолитической активности крови. Физиологический характер гестационных изменений гемостаза обеспечивается, если беременность протекает без осложнений.

Развивающиеся в большинстве случаев **гиперкоагуляционные тенденции** могут реализоваться следующими состояниями: тромбофилией, нарушениями микроциркуляции и тромбогеморрагическими осложнениями.

В исследованиях нарушений гестационной адаптации гемостаза были отмечены:

- недостаточность синтеза компонентов свертывания крови;
- неадекватный гемостатическому уровню синтез дефицитного фактора свертывания у беременных с наследственными геморрагическими диатезами;
- коагулопатия потребления различной степени выраженности при ДВС-синдроме (2-й и 3-й фазе ДВС-синдрома);
- декомпенсация антитромбинового и фибринолитического потенциалов при тромбофилии (особенно наследственного генеза);
- коагулопатия расходования при массивных, длительных кровопотерях, не связанных с коагулопатией потребления и ДВС-синдромом (наследственные дефекты гемостаза, дефекты хирургического гемостаза, родовой травматизм);
- селективные приобретенные нарушения в отдельных звеньях системы гемостаза накануне родоразрешения:
  - тромбоцитопатии при наследственных (болезнь Виллебранда) заболеваниях;
  - приобретенные ятрогенные тромбоцитопатии;
  - тромбоцитопатии при длительном применении антикоагулянтов;
  - тромбоцитопатии при резистентности системы гемостаза к действию антикоагулянтов;
- хронические формы ДВС-синдрома (особенно длительно протекающие или имеющие рецидивирующий характер тромбофилии, как при АФС и наследственной тромбофилии).

Гестационная адаптация системы гемостаза. Гестационные изменения в системе гемостаза являются уникальной особенностью организма. Они поддерживаются существованием фетоплацентарного комплекса и после завершения беременности подвергаются обратному развитию. Именно обратимость отмеченных изменений отличает их от изменений патологического характера.

Знание адаптивных изменений системы гемостаза при физиологическом течении беременности, родов и послеродового периода позволяет *проводить более точную диагностику нарушений свертывания крови в акушерстве*: в первую очередь дифференцировать физиологическую гиперкоагуляцию и патологическую активацию гемостаза или отличать недостаточные адаптивные изменения в системе гемостаза от коагулопатии потребления, обусловленной ДВС. В результате этого становится возможным прогнозирование целого ряда осложнений у беременных, рожениц и родильниц, связанных с нарушениями свертывания крови, и целенаправленная коррекция дефектов гемостаза.

Нарушения физиологических адаптивных механизмов гемостаза — преморбидный фон развития тромбогеморрагических осложнений.

Беременность всегда протекает с явлениями гиперкоагуляции, причем в III триместре, и особенно перед родами, наблюдается выраженное преобладание процессов свертывания крови над процессами фибринолиза.

Целенаправленная диагностика ДВС-синдрома позволяет:

- установить причины патологической активации системы гемостаза;
- устранить последствия внутрисосудистого свертывания крови;
- предупредить возможные осложнения, вызванные микротромбозом и коагулопатией потребления;
- осуществить целенаправленный выбор:
  - адекватных для данного гестационного периода методов специфической и неспецифической коррекции нарушений свертывания крови;
  - целесообразных условий продлевания беременности;
  - оптимальных сроков родоразрешения.

При этом возрастает **значение контроля** за эффективностью и безопасностью лечебной тактики; выбором средств лекарственного воздействия на систему гемостаза, дозы и режимов применения противотромботических препаратов; профилактикой и купированием возможных ятрогенных осложнений.

akusher.ru

Дифференциальная диагностика высокого потенциала свертывания крови (гиперкоагуляция) и активации гемостаза (внутрисосудистое свертывание, компенсированная фаза 1 ДВС-синдрома) ***в условиях тромбинемии.***

1. Взаимодействие основных прокоагулянтов при неосложненной беременности и в родах, несмотря на повышенную активность, не проявляется патологической активацией гемостаза.
2. В крови здоровых беременных не должны присутствовать такие маркеры тромбинемии, как *мономеры и ПДФ, фибринопептид А, β-тромбоглобулин, 5'-нуклеотидаза, аутоантитела к факторам IIa, Xa, D-димер фибрина* и др.
3. Маркеры ранних стадий активации тромбоцитов **(фактор тромбоцитов 4, PF4),** тромбиногенеза **(F1+2)** и тромбинемии **(TAT)** могут периодически появляться в незначительном количестве. Их определение, как правило, не имеет практического значения.

Нарушения агрегационных свойств тромбоцитов — ведущие факторы в генезе нарушений микроциркуляции во время беременности и родов. Адгезия и агрегация тромбоцитов в микрососудах, в т.ч. и сосудах плаценты, сбалансирована взаимодействием тромбоксангенерирующей функции тромбоцитов и простациклингенерирующей функции эндотелия сосудистой стенки. При патологическом течении беременности и нарушении гемостаза имеет место превалирование тромбоксангенерирующей функции тромбоцитов, с чем и связаны увеличение агрегации тромбоцитов и нарушение микроциркуляции. Далее рассмотрим более подробно нарушения физиологических адаптивных механизмов гемостаза.

6.6. Нарушения гестационной адаптации системы гемостаза и ДВС-синдром

При нарушении гестационной адаптации системы гемостаза имеют место по крайней мере два основных механизма нарушения компенсации гемостатической функции крови:

- недостаточное увеличение или отсутствие увеличения суммарного потенциала свертывания крови к моменту родов;
- срыв компенсации гемостаза по типу ДВС-синдрома в условиях высокого гемостатического потенциала и подавления естественных антикоагулянтов крови.

Отсутствие адаптации гемостаза может быть обусловлено *скрытыми дефектами системы гемостаза (тромбоцитопениями или дефектами факторов свертывания крови)* вследствие врожденных и наследственно обусловленных заболеваний.

Учитывая последние достижения по изучению генетических форм тромбофилии, которые, как правило, характеризуются повреждением естественных противосвертывающих механизмов (мутация фактора V Leiden, дефицит AT III, дефицит протеина C, мутация протромбина и пр.), можно сделать вывод о высокой вероятности развития ДВС в данных случаях на фоне тех или иных имеющихся нарушений адаптивных механизмов при беременности.

Действительно, тромбофилическая направленность изменений свертывания крови при врожденных и приобретенных нарушениях системы гемостаза лежит в основе большинства осложнений, приводящих к потере беременности и развитию гестозов. Так, развитие гестоза, при котором имеет место возникновение хронической формы ДВС-синдрома, в 75% случаев происходит на фоне тромбофилии (особенно генетически детерминированной) и приобретенных дефектов гемостаза (АФС). При преждевременной отслойке плаценты, сопровождающейся, как правило, острым ДВС, наличие генетических дефектов гемостаза отмечается в 80–90% случаев. Таким образом, если помимо *традиционных триггеров ДВС* в акушерстве (попадание в кровоток тканевого тромбопластина, околоплодных вод, продуктов распада тканей, повреждение эндотелия в результате циркуляции иммунных комплексов, бактериальных и вирусных инфекций и пр.) имеет место *генетически обусловленная или приобретенная (АФС) тромбофилия*, прогноз намного ухудшается, риск реализации нарушений гемостаза в виде тромбогеморрагических осложнений близок к 100%.

Особенности нарушений гестационной адаптации. К причинам, вызывающим нарушения в системе гемостаза, относятся:

- акушерские осложнения, связанные с развитием гестоза, плацентарной недостаточности;
- экстрагенитальные заболевания;
- генетические факторы, в т.ч. скрытые дефекты гемостаза тромбофилической направленности.

Длительное течение ДВС-синдрома может провоцировать декомпенсацию гемостатических свойств крови — коагулопатию потребления (2-ю фазу ДВС), что накануне родов представляет высокий риск геморрагических осложнений.

акушерство

Гестационная адаптация системы гемостаза может развиваться с *увеличением потенциала свертывания, но без активации внутрисосудистого фибринообразования. Это принципиальное отличие от ДВС-синдрома.*

Реализовать высокий коагуляционный потенциал может действие дополнительных причин. Во время беременности патология плаценты является наиболее вероятным пусковым фактором прогрессирования тромбофилии и ДВС-синдрома.

В зависимости от масштабов соотношения синтеза и потребления компонентов свертывания крови могут иметь место **коагулопатия разной** *степени выраженности или суперкомпенсированная форма течения ДВС-синдрома.*

Разная степень выраженности адаптивных изменений в системе гемостаза накануне родоразрешения играет важную роль в прогнозировании геморрагических осложнений. Так, недостаточный уровень развития гестационной адаптивных изменений в системе гемостаза накануне родов может сопровождаться повышенной кровопотерей у 15% родильниц.

Декомпенсация гемостатического потенциала накануне родов или в родах во всех случаях осложняется массивным кровотечением коагулопатической природы.

Варианты нарушений. Признаками изменений гестационной адаптации в разные сроки беременности могут быть следующие варианты тромбофилической и коагулопатической направленности. Так, к *тромбофилическим вариантам* относятся:

1) несвоевременная (несоответствующая сроку беременности) гиперкоагуляция и гиперактивность тромбоцитов без признаков тромбинемии (мономеры фибрина — FM, РКМФ);
2) селективная гиперкоагуляция или гиперактивность тромбоцитов в сочетании с ранними признаками тромбинообразования (F1+2, TAT, FM, РКМФ), фибринемии (ПДФ, D-димер) — соответствуют 1-й фазе ДВС-синдрома (хронические компенсированные формы ДВС-синдрома);
3) изокоагуляция (нормокоагуляция), сочетающаяся с признаками тромбинемии (FM, РКМФ) и фибринемии (ПДФ, D-димер), — хроническая форма ДВС-синдрома (относительно компенсированная);
4) гиперкоагуляция или изокоагуляция у пациентов с АФС или скрытыми генетическими дефектами тромбофилической направленности.

Коагулопатические варианты:

1) отсутствие гестационных адаптивных изменений к моменту родоразрешения (при своевременных родах риск кровотечения у 15%);
2) отсутствие или недостаточная гестационная адаптация системы гемостаза при преждевременных родах (у 75% рожениц гестационная адаптация недостаточно выражена);
3) декомпенсация адаптивных изменений гемостаза накануне родов (гестоз) или в родах (ПОНРП, ЭОВ) — 1–3-я фазы ДВС-синдрома (подострая и острая формы ДВС);
4) недостаточная гестационная адаптация отдельных звеньев системы гемостаза и дополнительных компенсаторных изменений других компонентов системы гемостаза у больных с наследственными формами геморрагических диатезов;
5) недостаточная гестационная адаптация при скрытых дефектах гемостаза, не завершенная к моменту родоразрешения;
6) хронические и подострые формы, нарушающие гестационную адаптацию системы гемостаза (гестоз легкой и средней тяжести, тяжелые формы гестоза, длительно протекающий гестоз, резистентный к терапии);
7) наличие экстрагенитальных, в т.ч. системных заболеваний, нарушающих гестационную адаптацию системы гемостаза (болезни печени, почек, соединительной ткани, системная красная волчанка, хронические воспалительные заболевания, хроническая воспалительная реакция).

Необходимыми условиями для критического анализа клинических данных, позволяющих отнести пациенток к группе высокого риска геморрагических и тромботических осложнений, могут стать:

- анамнестические сведения о геморрагических проявлениях, характере течения данной беременности;
- использование функциональных методов исследования (УЗИ):
  - при наследственных дефектах системы гемостаза недостаточная выраженность адаптивных изменений даже в одном звене гемостаза может вызвать декомпенсацию функции плаценты;
  - возможно обнаружение признаков незрелой плаценты, либо признаков ее старения.

Клинически неудовлетворительная гестационная адаптация приводит к задержке роста плода (ЗРП), острой гипоксии плода, что также является поводом для специального гемостазиологического обследования.

Прогнозирование риска нарушений гестационной адаптации систем гемостаза необходимо соотносить с возможным влиянием на эти процессы осложнений беременности, при которых развиваются не только **острые и подострые формы ДВС-синдрома (1–3-я фазы ДВС),** но и **хронические формы ДВС (1-я фаза ДВС)** и **локальные компенсированные формы тромбофилии.** К таким состояниям относят осложнения беременности (связанные с АФС, хронической воспалительной реакцией), наследственные формы тромбофилии и, особенно, сочетанные формы.

Необходимо обследование и ведение беременных *со скрытыми тромбофилиями,* обусловленными мутациями протромбина FV Leiden, G20210A, MTHFR C677T, полиморфизмом PAI-1, полиморфизмом фибриногена и тромбоцитарных рецепторов GPIa, GPIIIa и др. Ведение беременных с мультигенными формами тромбофилии следует проводить в специализированном стационаре, способном обеспечить как диагностические, так и лечебные мероприятия.

Итак, ДВС-синдром может рассматриваться как основной патогенетический механизм в развитии таких акушерских осложнений, как ПОНРП, ЭОВ, кровотечения. Факторами, способствующими развитию ДВС-синдрома, являются фоновые нарушения в системе гемостаза. Около 59% женщин с гестозами имеют изолированные генетические дефекты гемостаза, 10% — сочетание АФС и генетически обусловленной тромбофилии. При преждевременной отслойке плаценты, сопровождающейся, как правило, острым ДВС, наличие генетических дефектов гемостаза отмечается в 80–90% случаев.

Основываясь на том, что тромбофилическая направленность изменений свертывания крови при врожденных (мутация фактора V Leiden, дефицит АТ III, дефицит протеина С, мутация протромбина и пр.) и приобретенных (АФС) нарушениях системы гемостаза лежит в основе большинства осложнений, приводящих к потере беременности и развитию гестозов, а также учитывая опыт кафедры, наличие тромбофилий побудило нас к назначению антикоагулянтной и антиоксидантной терапии с ранних сроков беременности. Стратегию лечения мы решили рассмотреть отдельно.

6.7. Стратегия лечения

Приступая к вопросам назначения и контроля эффективности противотромботических препаратов при ДВС-синдроме или при достаточно аргументированном клинико-гемостазиологическом прогнозе риска развития ДВС-синдрома и тромбофилии, следует быть готовым к следующему:

- к пролонгированию беременности или выбору оптимальных сроков родоразрешения (прерывания беременности), в т.ч. на фоне применения противотромботических препаратов (в период после применения противотромботических препаратов);
- проводить профилактику ятрогенных осложнений и иметь соответствующие методы их диагностики (тромбоцитопатии, дифференциальной диагностики геморрагических диатезов, рецидивов тромбофилии, резистентности системы гемостаза к действию противотромботических препаратов, и др.);
- располагать объективными методами клинической, функциональной и гемостазиологической диагностики; методами оценки эффективности применения противотромботических препаратов в различные периоды гестации с учетом имеющихся физиологических гестационных изменений системы гемостаза;
- планировать этапность и соответствующую патогенетическим механизмам очередность применения средств медикаментозной противотромботической терапии в разные периоды беременности с учетом гестационной адаптации системы гемостаза, включая альтернативные методы купирования тромбинемии.

Положительные эффекты заместительной терапии препаратами СЗП:

- возможность заместительной коррекции гипокоагуляции с помощью препаратов СЗП — немаловажное условие безопасного применения гепарина при ДВС-синдроме;
- препараты плазмы используются вместо малоэффективного применения протамина сульфата в качестве антидота гепарина;
- в СЗП содержится основной ингибитор свертывания крови АТ III, необходимый для оптимизации действия гепарина в условиях ДВС-синдрома, функционального дефицита ингибиторной активности крови в случаях гепаринорезистентности.

akusher-lib.ru

Эти *положительные эффекты* заместительной коррекции дефицита факторов свертывания крови и их ингибиторов *используются при подостром и остром формах ДВС-синдрома.*

В качестве ингибитора свертывания крови возможно **кратковременное применение поливалентных ингибиторов протеаз**, способных подавлять избыточную активность активированных факторов свертывания крови и тромбина, относящихся также к сериновым протеазам. Длительное применение указанных препаратов может иметь и негативные последствия из-за способности ингибировать процессы репаративного фибринолиза и развития стойкой блокады микроциркуляции жизненно важных органов.

Профилактическое применение антиагрегантов основано на выявлении гиперактивности тромбоцитов даже без выраженных признаков активации тромбиногенеза. Это соответствует профилактической роли антиагрегантов в подавлении начальных этапов внутрисосудистого свертывания крови, при которых тромбоцитарные реакции являются ведущими инициальными нарушениями.

Усовершенствованное понимание патогенеза ДВС и последствия для выработки стратегий лечения. За последние несколько лет патофизиологические механизмы развития ДВС стали более ясны и понятны (табл. 6.6).

На основе знаний патофизиологии синдрома были сформулированы потенциально улучшенные стратегии лечения, уже применяемые в экспериментальных и клинических исследованиях. Ориентированные и основанные на основных патогенетических механизмах ДВС терапевтические стратегии направлены на ингибирование зависящего от активности TF тромбинообразования, восстановление физиологических антикоагулянтных механизмов, улучшение фибринолитической активности.

Успех терапии при развитии ДВС-синдрома зависит от уровня организации работы стационара и базируется на четко отработанной схеме действий персонала.

Огромная роль в профилактике ДВС отводится выделению групп риска, что позволяет проводить мероприятия, снижающие частоту возникновения коагулопатических кровотечений и тромбозов и/или уменьшающие тяжесть их последствий. На современном этапе основной задачей клинико-лабораторной диагностики ДВС-синдрома должно являться прогнозирование возможных срывов адаптивных механизмов системы гемостаза и осложнений, связанных с развитием и прогрессированием ДВС. Несомненно важной представляется необходимость учитывать наличие *преморбидного фона* для развития патологической активации тромбиногенеза: доклинических нарушений адаптивных механизмов системы гемостаза во время беременности и скрытых врожденных дефектов тромбофилической направленности. В связи с этим на современном этапе организации работы медицинских учреждений следует отметить огромную необходимость создания лабораторий, позволяющих проводить весь спектр исследований системы гемостаза.

Литература

Баркаган З.С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС-синдрома // Materia Medica. — 1997. — V. 1.

Таблица 6.6

Схема терапии ДВС

Лечение	Пример	Действие
Этиотропное лечение	Отслойка плаценты	Ликвидирует причину ДВС
Восстановление жизненных функций	Поддержание кровяного давления, коррекция кислотно-щелочного баланса	Усиливает кровоток из мест активации свертывания к печени (нейтрализует активированные прокоагулянтны)
Кровозаменители	Свежезамороженная плазма и трансфузия тромбоцитарной массы	Обеспечивает достаточное количество прокоагулянтных субстанций для контроля гемостаза
Антитромбин III	Тяжелые заболевания печени с сопутствующим ДВС	Восполнение резко сниженного уровня антитромбина III
Гепарин	Синдром Труссо, фульминантная пурпура, аневризма брюшной аорты	Лечение и профилактика тромбозов
Антифибринолитическая терапия	Синдром Касабаха—Меррита, рак простаты	Позволяет контролировать процесс фибринолиза, но только после применения гепарина

akusher.ru

Баркаган З.С., Лычев В.Г. Распознавание синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания: методология и экспертная оценка // Лаб. дело. — 1989.

Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О. и др. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2002.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М.: РУССО, 2001.

Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром. — М.: РУССО, 2000.

Ballmaier M., Schulze H., Straub G. et al. Thrombopoietin inpatients with congenital thrombopoietin and absent radii: elevated serum levels, normal receptor expression, but defective reactivity to thrombopoietin // Blood. — 1997. — V. 90. — P. 612.

Ben An. Z., Osman E., Hutton R.A. et al. Disseminated intrav cular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction? // Amer. J. Troenterol. — 1999. — V. 94. — P. 2977–2982.

Bick R.L. Disorders of thrombosis and hemostasis: clinical and laboratory practice. — 3th ed. — Philadelphia, 2002.

Bick R.L., Hoppensteadt D. Disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology: Criteria for diagnosis and management // Hematol. Compl. in Obst., Pregnancy, and Gynecol / Eds. R.L. Bick et al. — N.Y.: Cambridge Un-ty Press, 2006.

Bick R.L. Quantitative platelet defects // In: Hematology: clinical and laboratory practice. — St. Louis: Mosby, 1993. — P. 1337.

Bick R.L. Disseminated intravascular coagulation: Pathophysiological mechanisms and manifestations // Semin. Thromb. Hemost. — 1998. — V. 24. — P. 3–18.

Carr J.M., McKinney M., McDonagh J. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation: Role of D-dimer // Amer. J. Clin. Pathol. — 1989. — V. 91. — P. 280–287.

Falanga A. Thrombosis and malignancy: an underestiiated roblem // Haematologica. — 2003. — V. 88. — P. 607–610.

Francois M., Tostivint I., Mercadal L. et al. MR imaging features of acute bilateral renal cortical necrosis // Amer. J. Kidney Dis. — 2000. — V. 35. — P. 745–748.

Fujii Y., Takeuchi S., Harada A. Hemostatic activation in spontaneous intracranial hemorrhage // Stroke. — 2001. — V. 32. — P. 883–890.

Gabay C., Kushner J. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // New Engl. J. Med. — 1999. — V. 340. — P. 448–454.

Gando S., Kameve T., Nanzaki S. et al. Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome // Thromb. Haemost. — 1996. — V. 75. — P. 224–228.

Gando S., Nanzaki S., Morimoto Y. et al. Tissue factor pathway inhibitor response does not correlate with tissue-factor induced DIC and MODS in trauma patients // Crit. Care Med. — 2001. — V. 24. — P. 262–266.

Hoots W.K. Non-overt disseminated intravascular coagulation: definition and pathophysiological implications // Blood Rev. — 2002. — V. 16 (1). — P. 3–9.

Glanzmann E. Hereditare Hamorrhagische thrombasthenic. Ein Beitrag zur Pathologic der Blutplattchen // Jahrbuch der Kinderheilkunde. — 1988. — S. 1–42.

Hardy J.F., Dc Moerloose P., Samama M. et al. Massive transfusion and coagulopathy: Pathophysiology and implications for clinical management // Can. J. Anaesth. — 2004. — V. 51. — P. 293–310.

Keller T.T., Mairuhu A.T.A., de Kruif M.D. et al. Infections and endothehal cells // Cardiovasc. Res. — 2003. — V. 60. — P. 40–48.

Lee A.Y.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al. Low molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurteit venous thromboembolism in patients with cancer // New Engl. J. Med. — 2003. — V. 349. — P. 146–53.

Levi M., ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation // New Engl. J. Med. — 1999. — V. 341. — P. 586–592.

Levi M., ten Cate H., Van der Poll T. et al. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis // J.A.M.A. — 1993. — V. 270. — P. 975–979.

Levi M., Keller T.T., van Gorp ECM et al. Infection and inflammation and the coagulation system // Cardiovasc. Res. — 2003. — V. 60. — P. 26–39.

Mammen E.F. Antithrombin: its physiological importance a role in DIC // Semin. Thromb. Hemost. — 1998. — V. 24. — P. 19–25.

Mammen E.F. Coagulopathies of liver disease // Clin. Lab. J. — 1994. — V. 14. — P. 769–780.

Mann K.G., van't Veer C., Cawthern K. et al. The role of tissue factor pathway in initiation of coagulation // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 1998. — V. 9 (1). — P. 3–7.

McKay D. GDIC an intermediary mechanism of disease. — N.Y.: Harper-Hoeher, 1965. — P. 493.

Prandoni P., Lensing A.W.A., Buller H.R. et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent

symptomatic cancer // New Engl. J. Med. — 1992. — V. 327. — P. 128–133.

Ratnoff O.D., Pritchard J.A., Colopv J.E. Hemorraghic states during pregnancy // New Engl. J. Med. — 1955. — V. 253. — P. 97–102.

Roberts H.R., Escobar M.A. Other coagulation deficiencies // Thrombosis and hemorrhage / Eds. J. Loscaizo, A.I. Schafer. — 3rd ed. — Baltimore: Williams & Wilkins, 2003. — P. 575–598.

Roberts H.R., Hoffixian M. Other clotting factor deficiencies // Hematology: basic principles and practice / Eds. R. Hoffman, E.J. Benz, S.J. Shattil et al. — N.Y.: Churchill Livingstone, 2000. — P. 1912.

Sallah S., Husain A., Nguyen N.P. Recombinant activated factor VII in patients with cancer and hemorrhagic disseminated intravascular coagulation // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2004. — V. 15. — P. 577–582.

Schneider C. Etiology of fibrinopenia: Fibrination clefibrination // Ann. New York Acad. Sci. — 1959. — V. 75. — P. 634–675.

Schwartzman R.J., Hill J.B. Neurologic complications of disseminated intravascular coagulation // Neurology. — 1982. — V. 32. — P. 791–797.

Segal S., Shemesh I.Y., Blumenthal R. et al. Treatment of obstetric hemorrhage with recombinant activated factor VII (rFVIIa) // Arch. Gynecol. Obstet. — 2003. — V. 268. — P. 266–267.

Seligsohn U. Disseminated intravascular coagulation // Blood: Principles and Practice of Hematology / Eds. R.I. Handin, S.E. Lux, T.P. Stossel. — Philadelphia: Lippincott, 2000.

Stone J.H. HELLP-syndrome. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets // J.A.M.A. — 1998. — V. 280. — P. 559–562.

Taipale P., Orden M.R., Berg M. et al. Prenatal diagnosis of placenta accrete and percreta with ultrasonography, color Doppler, and magnetic resonance imaging // Obstet. Gynecol. — 2004. — V. 104. — P. 537–540.

Taylor F.B., Jr Toh C.-H., Hoots W.K. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation // Thromb. Haemost. — 2001. — V. 86. — P. 1327—1330.

Toh C.H., Hoots W.K. SSC on disseminated intravascular coagulation of the ISTH. The scoring system of the scientific and standardisation committee on disseminated intravascular coagulation of the international society on thrombosis and haemostasis: A 5-year overview // J. Thromb. Haemost. — 2007. — V. 5. — P. 604–606.

Toh Cl.-I., Dennis M. Disseminated intravascular coagulation // Brit. Med. — 2003. — V. 327. — P. 974–977.

akushelib.ru

ГЛАВА 7 МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ И ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА

7.1. Метаболический синдром (МС)[1]

В последние годы резко возрос интерес к МС со стороны различных специалистов — эндокринологов, кардиологов, акушеров-гинекологов, врачей общей практики. Актуальность проблемы МС в современной медицине вызвана прежде всего его большим медико-социальным значением. Прежде всего это обусловлено высокой распространенностью МС в общей популяции (до 14–24%), причем в возрастных группах от 20 до 49 лет МС встречается чаще у мужчин, а в группе 50–69-летних его распространенность практически одинакова у мужчин и женщин. Кроме того, МС играет существенную роль в ускорении развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, повышает риск коронарных, тромбогеморрагических осложнений и смертность. Также немаловажна проблема МС и избыточной массы тела.

Исходя из общих наблюдений ожирение значительно уменьшает продолжительность жизни, в среднем от 3–5 лет при небольшом избытке веса до 15 лет при выраженном ожирении. Практически в двух случаях из трех смерть человека наступает от заболевания, связанного с нарушением жирового обмена и ожирением. Установлено, что если бы человечеству удалось решить проблему ожирения, средняя продолжительность жизни увеличилась бы на 4 года [Ashwell M., 1994].

Актуальность проблемы ожирения заключается еще и в том, что количество лиц, имеющих избыточную массу тела, прогрессивно увеличивается. Этот рост составляет 10% от их прежнего числа за каждые 10 лет. Подсчитано, что если данная тенденция сохранится, то к середине следующего столетия все население экономически развитых стран будет болеть ожирением [Hodge A.M. et al., 1996]. Столь интенсивный рост числа больных обусловлен прежде всего тем, что ожирение напрямую связано с образом жизни человека, и факторы образа жизни, способствующие нарастанию избыточной массы тела (гиподинамия, рафинированное питание с большой долей жиров), в настоящее время преобладают. Соответственно растут и материальные расходы, которые несет здравоохранение экономически развитых стран в связи с ожирением и его осложнениями [Lean M., 1998].

7.1.1. История вопроса

Неблагоприятное влияние метаболических нарушений на развитие сердечно-сосудистой патологии указывалось многими авторами и описывалось разными терминами.

Г.Ф. Ланг еще в 1922 г. обратил внимание на частое сочетание гипертонической болезни (ГБ), сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), ожирения, нарушения липидного и пуринового обмена. В 1926 г. А.Л. Мясников и Д.М. Гротель указали на неоднократно подтвержденную взаимосвязь гиперхолестеринемии, гиперурикемии с ожирением и артериальной гипертензией (АГ).

[1] По А.Д. Макацария, 2010 (гл. 4, с измен. и доп.). — *Примеч. ред.*

akusher-lib.ru

В 1936 г. H. Himsworth определил снижение чувствительности тканей к инсулину как одну из основных характеристик СД 2-го типа.

Е.М. Тареев в 1948 г. установил возможность развития АГ на фоне избыточной массы тела и гиперурикемии. Автор писал в монографии «Гипертоническая болезнь»: *«Представление о гипертонике особенно часто ассоциируется с ожирелым гипертоником, с нарушением белкового обмена, с засорением крови продуктами неполного метаморфоза — холестерином, мочевой кислотой и т.д.»*.

J. Vague в своей работе в 1947 г. описал различия в распределении жировой ткани у мужчин и женщин с ожирением. Им было отмечено, что мужчины с центральным типом ожирения входили в группу высокого риска по развитию диабета, АГ и атеросклероза по сравнению с мужчинами с общим ожирением и женщинами с глютеофеморальным (гиноидным) типом ожирением. Много позже ряд исследователей (Kissebah и соавт., Krotkiewski и соавт., Fujioka и соавт., Despres и соавт.) подтвердили эти данные.

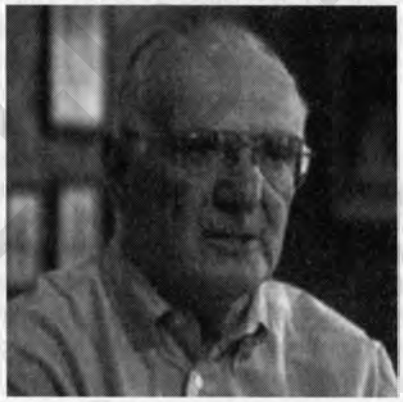
Взаимосвязь между ожирением, гиперинсулинемией (ГИ), инсулинорезистентностью (ИР), нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), АГ, гипертриглицеридемией и атеросклерозом признавалась еще в начале 60-х годов прошлого столетия в работах многих исследователей. Albrink и соавт. выявили корреляцию между толщиной туловищной кожной складки, ГИ, уровнем триглицеридов (ТГ) в плазме, уровнем сахара крови у здоровых людей и лиц с ССЗ. Другие исследователи установили связь между ГИ и уровнем ТГ, в т.ч. и у лиц с ожирением. Уже в 1980 г. Albrink и соавт. отметили взаимосвязь между центральным типом ожирения и липопротеинами высокой плотности (ЛПВП). В более ранних научных сообщениях была показана взаимосвязь между гипертриглицеридемией и снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у лиц с центральным типом ожирения и ИР.

J. Cammus в 1966 г. использовал термин «метаболический трисиндром» при описании сочетания у одного больного гипертриглицеридемии, инсулинонезависимого сахарного диабета (ИНСД) и подагры. Немецкий исследователь H. Mehnert (1968) развитие на одном фоне СД 2-го типа, АГ, нарушения липидного обмена *назвал «синдромом изобилия»*.

В 1980 г. немецкие ученые M. Hanefeld и W. Leonhardt предложили термин «метаболический синдром».

В конце 1980-х годов несколько авторов (A.R Christlieb и соавт., M. Modan и соавт. (1985), L. Landsberg (1986), E. Ferranini и соавт. (1987), H. Lithell и соавт. (1988)) независимо друг от друга отметили взаимосвязь между развитием у пациентов артериальной гипертонии, гиперлипидемии, ИР и ожирения.

Но приоритет в описании данного синдрома принадлежит G.M. Reaven, который в 1988 г. ввел термин «синдром Х» в своей лекции в журнале Американской ассоциации по диабету. G.M. Reaven представил концепцию синдрома Х, объединяющего по механизмам возникновения артериальную гипертонию, инсулинонезависимый сахарный диабет, дислипидемию и атеросклероз. G. Reaven не отнес абдоминальное ожирение к числу обязательных признаков синдрома.



Джеральд Ривен — доктор медицины, почетный профессор Стэнфордского университета, США. Д. Ривен считается одним из основоположников теории о метаболическом синдроме

В 1989 г. N. Kaplan показал, что у большинства пациентов с данным синдромом имеется центральное ожирение, а для развернутой клинической картины данного вида метаболических нарушений предложил термин *«смертельный квартет»* (ожирение (особенно верхней половины туловища — абдоминальный тип ожирения), АГ, СД, гипертриглицеридемия).

В 1991 г. R.A. De Fronzo, E. Ferrannini в статье, посвященной ИР, вводят понятие *синдром инсулинорезистентности*, который включает ИНСД, ожирение, АГ, дислипидемию, ССЗ, обусловленные атеросклерозом. Позже был выявлен целый ряд состояний, которые ассоциируются с синдромом инсулинорезистентности: гипертрофия левого желудочка с нарушением диастолической дисфункции, повышение внутрисосудистой свертываемости крови и др.

В 1993 г. L.M. Resnick, изучая роль клеточных ионов кальция и магния, а также клеточный уровень кислотности (pH) при всех состояниях, при которых имеет

место ИР (АГ, ИНСД), ожирение, вводит *понятие «генерализованная сердечно-сосудистая метаболическая болезнь»*. Это понятие объединяет АГ, инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, ИНСД, гипертрофию левого желудочка сердца.

В 1995 г. M.P. Stern опубликовал гипотезу, в которой предполагается существование «общего корня», из которого произрастает и атеросклероз, и СД 2-го типа.

В работах отечественного исследователя Ю.В. Зимина показано, что клинические проявления ИР (гиперсекреции инсулина и/или С-пептида, НТГ) при первичной артериальной гипертонии наблюдаются вместе с дислипидемией, преимущественно атерогенного IIб типа, и ожирением. У большинства больных с ИР эти нарушения образуют сложные взаимосвязанные сочетания. Подчеркивается, что именно эти сочетания составляют симптомокомплекс, определяемый как МС X, или синдром инсулинорезистентности. По мнению Зимина Ю.В., АГ и ИНСД имеют общие патофизиологические основы.

В научной литературе использовалось большое число терминов для описания комплекса метаболических, гормональных, клинических нарушений, имеющих место при сочетании ожирения и ИР с АГ, ИНСД, дислипидемией и ССЗ:

- полиметаболический синдром [Grepaldi G., 1965];
- метаболический трисиндром [Cammus J., 1966];
- синдром «изобилия» [Mehnert H., 1968];
- метаболический синдром [Hanefeld M., Leonhardt W.,1980];
- синдром X [Reaven G., 1989];
- смертельный квартет [Kaplan N., 1989];
- гормонально-метаболический синдром [Bjorntorp, 1991];
- синдром инсулинорезистентности [DeFronzo R., 1991];
- генерализованная сердечно-сосудистая метаболическая болезнь [Resnick L.M., 1993);
- смертельный секстет [Enzi G., 1994];
- метаболическая петля [Волкова Э.Г., 1998];
- метаболический синдром X [Зимин Ю.В., 1998].

Чаще других в научной литературе употребляются названия метаболический синдром и синдром инсулинорезистентности.

В 2001 г. руководство ATP III (Adult Treatment Pannel III — США) предложило использовать термин *метаболический синдром.*

Рабочая группа ВОЗ составляющими компонентами МС признала следующий симптомокомплекс (1998):

- висцеральное (абдоминальное) ожирение;
- инсулинорезистентность;
- гиперинсулинемия;
- НТГ или СД 2-го типа;
- артериальная гипертензия;
- дислипидемия;
- нарушения гемостаза;
- гиперурикемия;
- микроальбуминурия.

Но в настоящее время понятие метаболического синдрома расширяется. В него стали включать гиперандрогению у женщин, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гипертрофию левого желудочка, повышение уровня свободных жирных кислот (СЖК) в крови, гиперлептинемию, лептинорезистентность, синдром апноэ во сне, активизацию симпатической нервной системы (СНС), оксидативный стресс, провоспалительный статус, протромботический статус (повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, повышение активности PAI-1.

В апреле 2005 г. Международная Федерация по Диабету определила единые критерии постановки диагноза МС.

Обязательный критерий МС — центральный тип ожирения (окружность талии: у мужчин — более 94 см; у женщин — более 80 см (европеоидная раса)). Плюс минимум 2 из 4 критериев:

1) ТГ ≥ 150 мг/дл (≥ 1,7 ммоль/л) или специфическое лечение дислипидемии;
2) ЛПВП < 40 мг/дл (< 1,03 ммоль/л) — у мужчин; ЛПВП < 50 мг/дл (< 1,29 ммоль/л) — у женщин, или специфическое лечение;
3) АД > 130/85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия;
4) глюкоза натощак ≥ 100 мг/дл (≥ 5,6 ммоль/л) или ранее выявленный СД 2-го типа.

На сегодняшний день активно продолжается изучение МС и основных его проявлений. Появилось большое число научных работ, посвященных МС и ведущей роли ИР в патогенезе ожирения, АГ, ИНСД, ССЗ.

Таким образом, можно говорить о том, что за период с 1948 по 2002 г. произошла эволюция представлений о МС от состояния, повышающего риск развития СД 2-го типа, до понимания непрерывной

akusher.ru

и неразрывной связи между нарушениями углеводного, липидного и пуринового обменов, регуляцией АД и уровнем сердечно-сосудистого риска.

Большой интерес к этой проблеме среди исследователей можно объяснить тем, что лица, страдающие МС, входят в группу высоко риска по развитию ССЗ и смертности от них, а также большой распространенностью данного синдрома в популяции.

7.1.2. Эпидемиология МС и его варианты

Характеризуя эпидемиологическую ситуацию в целом, можно отметить, что в экономически развитых странах, включая Россию, в среднем каждый 3-й житель имеет массу тела, превосходящую максимально допустимую [Lean M.E.J., 1998; Bray G.A., 1998; Roberts L. et al., 1999]. Исследования эпидемиологии ожирения ведутся очень широко [Mamalakis G. et al., 1996; Seidell J.C. et al., 1997; Bray G.A., 1998; Flegal K.M. et al., 1998; Roberts L. et al., 1999] и результаты этих исследований практически повсеместно весьма и весьма неутешительны. Фактически, мы имеем дело с пандемией этого заболевания. Так, в настоящее время в США более 34 млн человек имеют ожирение [Kuczmarski R.J., 1992; Flegal K.M. et al., 1998]. По данным J.S. Stern и соавт. (1995), 35% женщин и 31% мужчин старше 20 лет, а также 25% детей и подростков больны ожирением. Частота ожирения нарастает с каждым десятилетием [Bray G.A., 1998]. По оценкам A.M. Wolf и G.A. Colditz (1996), ожирение как социальная и медицинская проблема обходится американцам в 49 млрд долл. ежегодно. J.S. Stern и соавт. (1996) приводят еще более высокие цифры. По их мнению, проблема ожирения стоит Америке 70 млрд долл. ежегодно.

Что касается Европы, то здесь, как отмечают, цифры распространения ожирения, хотя и несколько меньшие, чем в США, но тоже внушительные. Частота заболевания варьирует в разных странах — она несколько больше на юге континента и несколько меньше в странах Скандинавии [Seidell J.C., 1995; Seidell J.C. et al., 1997]. Практически везде отмечается рост частоты заболевания [Bray G.A., 1998]. Причем распространяющиеся в последнее десятилетие программы обучения населения, ориентирующие жителей на более рациональное питание и более активный образ жизни, не остановили этих тенденций [Seidell J.C., 1995].

В некоторых странах темп нарастания ожирения очень большой. Это касается прежде всего т.н. интенсивно развивающихся популяций, которые буквально за последние несколько десятилетий прошли в своем развитии путь от племенного образа жизни до современного высокоурбанизированного. Очень демонстративны в этом плане данные, представленные A.M. Hodge и соавт. (1996). Согласно их результатам, на одном из островов Микронезии избыточную массу тела и ожирение в 1987 г. имели 26,1% мужчин и 37,9% женщин. Спустя 5 лет избыточная массы тела отмечалась уже у 35,7% мужчин и 47,7% женщин. В других странах рост числа больных с ожирением несколько замедлился. В качестве примера последнего можно привести Финляндию [Pietinen P. et al., 1996].

Что касается зависимости частоты ожирения от пола, то практически повсеместно женщины болеют или чаще мужчин, или, во всяком случае, не реже. Исключением из этого правила может служить опять же Финляндия, где особенно в последние годы заболеваемость у мужчин стала несколько выше, чем у женщин [Seidell J.C. et al., 1997].

Кстати, как было установлено, у женщин частота и степень выраженности ожирения отчетливо коррелируют с количеством детей [Hernandez B. et al., 1996]

Повсеместно наблюдается рост частоты ожирения у детей и подростков [Sichieri R. et al., 1995; Leung S.S. et al., 1995; Ardizzi A. et al., 1996]. Последнее важно еще и тем, что ожирение в этой возрастной группе весьма значимый предиктор ожирения у взрослых.

Общеизвестна зависимость частоты ожирения от возраста. Она минимальна у детей и подростков. Далее как у мужчин, так и у женщин наблюдается рост заболеваемости ожирением, достигающий пика к 45–55 годам. В пожилом и старческом возрасте частота ожирения снижается [Seidell J.C. et. al., 1997]. Последнее, по мнению большинства ученых, является мнимым и связано отнюдь не с обратным развитием жировых накоплений, а либо с изменением состава тела — с уменьшением мышечной массы при сохраненной жировой, либо с более ранней гибелью полных людей от сопутствующих заболеваний [Bray G.A., 1998]. В этой связи уместно еще раз подчеркнуть, что в определении частоты ожирения ориентируются на массу тела, а не на состав тела и соотношение жировой и безжировой массы, что более точно отражало бы ситуацию. В этой связи актуальна и разработка поправочных коэффициентов для определения степени выраженности ожирения в зависимости от возраста.

Ожирение чаще встречается у жителей крупных городов, чем в сельской местности [Hernandez B. et al., 1996]. Полагают, что данная зависимость обусловле-

на условиями трудовой деятельности. Действительно, труд в сельской местности обычно требует бóльших расходов энергии, чем в городах. Есть и прямые исследования, показывающие, что у занимающихся физическим трудом ожирение встречается реже, чем у работников умственного труда [Amine E.K. et al., 1996].

Эпидемиологические исследования позволяют выявить еще одну закономерность. Речь идет о т.н. *семейном ожирении* [Greenlund K.J. et al., 1996]. По данным M. Guillaume и соавт. (1995), степень выраженности ожирения у детей довольно четко коррелирует с ожирением у их родителей. Причем, как отметили авторы, это взаимодействие выражено сильнее, чем зависимость ожирения у детей от потребления ими энергии или двигательного режима. По данным K.J. Greenlund и соавт. (1996), более тесно данная патология у детей связана с расположенностью к ней именно матери, а не отца. Так, при ожирении у отца это заболевание может возникнуть у детей в 50% случаев. Если ожирением больна только мать, то вероятность его развития у детей составит 60%, когда же им страдают оба родителя — 80%.

К метаболическому синдрому можно отнести все случаи, при которых имеет место ИР — ожирение, ИНСД, АГ, ИБС. Распространенность этого симптомокомплекса приобретает характер эпидемии. По данным J. Despres, A. Marette (1994), частота развития МС составляет 15–20%. По данным популяционных исследований, проводимых в Европе и США, около 5–10% взрослого населения обоих полов имеют проявления МС. По данным австралийских ученых, этот симптомокомплекс охватывает около 30% популяции. По мнению G. Reaven, 25% лиц среднего возраста имеют ИР и, как следствие, МС. Таким образом, в западных странах распространенность МС составляет в среднем 25–35% населения. Частота МС значимо увеличивается с возрастом. В возрасте старше 60 лет доля лиц МС составляет 42–43,5%. В целом в США от него страдают примерно 47 млн граждан. Общее число взрослых, страдающих от синдрома, было оценено в 22%, при этом уровень соматического неблагополучия среди людей в возрасте 20–29 лет составил 6,7%, среди 60-летних — 43,5% и 42,0% в возрасте 70 лет и старше. Это заболевание чаще встречается у мужчин. У женщин его частота возрастает в менопаузальном периоде. Распространенность МС среди мужчин — 24%, среди женщин — 23,4%. Клинические формы МС чаще отмечаются у женщин с абдоминальным типом ожирения, чем с глютеофеморальным.

Ранее считалось, что метаболический синдром — это удел лиц преимущественно среднего и пожилого возраста. Однако, по данным ряда исследований, в последнее время отмечается устойчивый рост частоты МС среди подростков и молодежи. Так, в период с 1994 по 2000 г. встречаемость МС среди подростков возросла с 4,2 до 6,4%. У 12–14% детского населения экономически развитых стран наблюдается избыточная масса тела.

Ожирение также является серьезной медико-социальной проблемой.

О влиянии МС на здоровье населения говорит тот факт, что за последние 10 лет заболеваемость СД среди молодых лиц в возрасте 30–39 лет возросла на 70%, что позволило Американской диабетической ассоциации утверждать, что это заболевание принимает масштабы эпидемии. В настоящее время от СД 2-го типа страдают 16 млн американцев. Особенно неприятным является то, что чем раньше возникает СД, тем выше вероятность таких грозных осложнений, как слепота и ампутация конечностей. По данным P. Zimmet и соавт. (2001), во всем мире ожидается нарастание частоты встречаемости СД на 6% в год, в результате к 2010 г. количество больных СД может составлять 250 млн человек.

Установлено, что с увеличением частоты ожирения связан и рост заболеваемости ИБС, АГ и ИНСД. Достаточно информативны следующие данные: в возрастной группе старше 50 лет у 50% больных ожирением повышено АД, у 50% имеется клиническая картина атеросклероза и ИБС, а у 30% — признаки ИНСД [Bray G.A., 1998]. Нередки и случаи, когда у одного пациента имеется сразу два или три из вышеперечисленных заболеваний. По данным ряда авторов, мужчины среднего возраста с массой жира, превышающей 20% от массы тела (норма 12–15%), имеют риск инфаркта миокарда, в 20 раз превосходящий таковой у мужчин с нормальной массой жира [Corona M.I. et al., 1996; Calle E.E. et al., 1999].

Частота встречаемости АГ у больных МС составляет 30,5%. По данным Р.Г. Оганова и соавт., АГ в подавляющем большинстве случаев (90%) сопряжена с различными компонентами МС.

Исследования, выполненные в Финляндии и Швеции, установили, что МС встречается у 10–15% лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, у 42–64% лиц — с НТГ, и у 78–84% пациентов — с ИНСД.

По данным R. De Fronzo и соавт., в популяции лиц старше 30 лет, проживающих в экономически развитых странах, распространенность ИНСД составляет 6–8%, АГ — 17–22%, ИБС — 25%, ожирения — 30%.

Возможно, совокупность факторов риска, связанных с ИР, начинает формироваться еще в детском

и юношеском возрасте. В возрасте 40–50 лет у пациентов с «чистой» гипертензией, при наличии ИР МС проявляется сложным комплексом метаболических нарушений, где число нарушений у одного и того же больного, не считая ожирения, достигает 6–8 и более, а частота изолированных проявлений составляет менее 1%, по данным Ю.В. Зимина.

По данным российских исследователей, в России у больных с андроидным типом ожирения ГБ имела место у 73,3% обследованных, ИБС — у 57,3%, СД 2-го типа — у 64%, гиперхолестеринемия — у 60%. В группе больных ИБС ожирение встречалось у 62% больных, ГБ — у 58%, гиперхолестеринемия — у 54% и СД 2-го типа — у 32% больных. Среди пациентов с СД 2-го типа ожирение имело место у 80% больных, ГБ — у 68%, гиперхолестеринемия — у 62%, ИБС — у 65% больных. Важно отметить, что у 88% больных с андроидным типом ожирения независимо от его степени имела место ИР, в то время как при гиноидном типе ожирения ИР была выявлена только у 32% больных, причем в основном при ожирении III–IVстепени.

По данным эпидемиологических исследований, ИНСД, связанный с абдоминальным ожирением и ИР, распространен больше у индейцев Пима или американцев мексиканского и японского происхождения, чем среди людей европеоидной расы. Обнаруженная связь между содержанием инсулина и уровнем АД наиболее отчетливо проявляется у мужчин белой расы и женщин в постменопаузе по сравнению с темнокожими американцами, мексиканцами, полинезийцами и индейцами народности Пима.

Объяснение такой распространенности МС и его компонентов в популяции многие исследователи видят в усилении действия таких свойственных современному образу жизни факторов, как гиподинамия, чрезмерное потребление с пищей насыщенных жиров, избыточная масса тела. Определенное значение имеет и увеличение средней продолжительности жизни.

На популяционном уровне выявлены следующие особенности МС.

1. Не все компоненты МС в популяции проявляются или выражены в одинаковой степени.
2. Метаболические нарушения, связанные с ИР, в определенной степени связаны с генетическими, средовыми факторами (диета, употребление алкоголя, образ жизни).
3. Имеются различия в ассоциации компонентов МС, влияющие на развитие ССЗ.
4. Выявлены этнические, климатогеографические особенности в распространенности МС.

Варианты метаболического синдрома. Многочисленные проспективные эпидемиологические исследования продемонстрировали важность выделения не только полного, но и неполного вариантов МС.

По критериям компонентов МС больные распределяются на группы: с полным МС (сочетание АГ, дислипидемии, ожирения, ИНСД) и неполным МС, который не включает одну из вышеперечисленных составляющих. Частое сочетание АГ с различными компонентами МС можно считать неблагоприятным прогностическим признаком в отношении развития заболеваний, связанных с атеросклерозом. Ряд исследователей предлагают говорить о наличии МС при регистрации любых из двух перечисленных ниже критериев: абдоминально-висцерального ожирения, ИР и ГИ, дислипидемии (липидной триады), АГ, НТГ/СД 2-го типа, раннего атеросклероза/ИБС, нарушения гемостаза, гиперурикемии (ГУ) и подагры, микроальбуминурии, гиперандрогении. По данным других авторов, сочетание отдельных компонентов синдрома может рассматриваться в рамках МС только при наличии обязательного установления факта ИР. Сложность ситуации заключается в том, что ни одна из этих точек зрения не может быть ни полностью подтверждена, ни полностью опровергнута. Следует также отметить, что наличие или отсутствие тех или иных проявлений МС зависит во многом от компенсаторных механизмов, причем у разных больных резервы компенсации тех или иных проявлений МС могут быть выражены по-разному.

7.1.3. Этиология и патогенез МС

Метаболический синдром представляет собой симптомокомплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, патогенетически связанных между собой.

Очень сложно определить первопричину в патогенезе МС и до настоящего времени нет единого мнения о первопричине метаболических нарушений в патогенезе МС. Не вызывает сомнение, что формирование МС генетически детерминировано.

МС вызывается сочетанием генетических факторов и стиля жизни. Развитие и прогрессирование МС и заболеваний, связанных с ним, зависят от компенсаторных возможностей организма и факторов внешней среды. Компенсаторные возможности организма генетически детерминированы и зависят от факторов внешней среды. Снижение физической

активности и чрезмерное потребление с пищей насыщенных жиров и углеводов — наиболее важные факторы внешней среды, способствующие развитию МС. Также гиподинамия и избыточное употребление пищи, содержащей жиры, считаются главными причинами того, что заболеваемость МС приобретает характер эпидемии.

В основе накопления жировых масс в организме лежит переедание животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, происходит развитие и прогрессирование ожирения. Насыщенные жирные кислоты, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку.

При гиподинамии происходит замедление липолиза и утилизации триглицеридов в мышечной и жировой ткани и снижение транслокации транспортеров глюкозы в мышцах, что и приводит к развитию ИР.

Возможно, каждая из предполагаемых причин может быть первичной в патогенезе МС в зависимости от генетической предрасположенности к нарушению того или иного вида обмена.

Если в основе развития МС лежит ИР, то изучение этиологии МС, по сути, сводится к поиску причин развития ИР.

Возможно, что первичным патогенетическим звеном МС может являться нарушение липидного обмена. Неспособность инсулина подавлять окисление липидов приводит к высвобождению большого количества СЖК, что согласно циклу Рендля, в свою очередь, угнетает окисление глюкозы в мышцах. В печени под влиянием СЖК ухудшается связывание инсулина с рецепторами гепатоцита, что вызывает снижение утилизации инсулина печенью и способствует поддержанию гиперинсулинемии, а затем и формированию ИР. Избыток СЖК оказывает активирующее влияние на процессы глюконеогенеза. Влияние СЖК на синтез липопротеинов в печени приводит к повышенному образованию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ТГ, что сопровождается снижением уровня ЛПВП.

Также в качестве одной из причин снижения чувствительности тканей к инсулину рассматривают избыток жира в организме. Как было показано в большом числе независимых исследований, при ожирении закономерно снижается инсулинозависимый транспорт глюкозы и развивается ГИ. Также установлено, что степень выраженности данных метаболических нарушений прямо зависит от массы жира.

Необходимо отметить, особую роль играет характер распределения жира, который влияет на степень выраженности ГИ и ИР. Согласно эпидемиологическим данным, МС чаще развивается при абдоминальном типе ожирения, когда основная масса жира расположена в брюшной полости и на туловище. По данным М.М. Гинзбурга и соавт. (1997, 2000), у пациенток с абдоминальным ожирением как систолическое, так и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) достоверно повышено по сравнению с контролем, тогда как при глютеофеморальном ожирении величина АД значимо не отличается от контроля.

Известно, что у лиц с абдоминальным ожирением проявления МС отмечаются в более молодом возрасте и при меньшей избыточной массе тела. Многие исследователи рассматривают абдоминальное ожирение как основное звено в патогенезе МС.

Возможно, первичным звеном патогенеза является нарушение углеводного обмена, которое ранее других видов обмена меняется под воздействием внешних факторов. Возникающая при этом гипергликемия вызывает ГИ как компенсаторную реакцию. При истощении адаптационных возможностей ГИ способствует повышению уровня СЖК и глюкозы, что приводит к развитию ИР.

Нельзя исключить и запускающую роль АГ в патогенезе МС. По данным S. Julius и соавт. (1991), на ранних стадиях развития АГ повышенная активность СНС вторично может индуцировать ИР. В эксперименте повышение активности СНС приводило к снижению утилизации глюкозы скелетными мышцами. При длительном течении АГ приводит к хроническому снижению периферического кровотока вследствие повышенного общего периферического сосудистого сопротивления. Это также может снижать утилизацию глюкозы тканями, что повлечет за собой компенсаторную ГИ, а затем и ИР. По мнению L. Resnick (1999), еще одной из возможных причин развития ИР у лиц с ГБ и наследственной предрасположенностью к АГ может быть генетически обусловленное нарушение механизмов регуляции транспорта кальция через мембрану клеток.

Таким образом, наследственная предрасположенность к ИР и ожирению в сочетании с низкой физической активностью и избыточным питанием определяет развитие ожирения и тканевой ИР и, как следствие, компенсаторной ГИ с последующим развитием НТГ и формированием МС.

7.1.3.1. Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность — это состояние нарушенного биологического ответа тканей на воздействие инсулина.

При ИР снижается биологический ответ на физиологическую концентрацию инсулина.

Следует особо отметить, что термин *инсулинорезистентность* намного шире описанного G. Reaven метаболического синдрома (синдрома X), или синдрома инсулинорезистентности. ИР определяется как генетически обусловленная недостаточность биологического ответа тканей на воздействие инсулина. Синдром инсулинорезистентности (метаболический синдром, синдром X) — декомпенсированная, клинически выраженная форма инсулинорезистентности.

В настоящее время становится ясно, что ИР чрезвычайно распространена в популяции. Распространенность ИР была изучена в крупном популяционном исследовании, проведенном в Италии в городе Bruneck, включавшем 888 человек в возрасте 40–79 лет. При анализе ИР использовали наиболее объективный и распространенный в клинических исследованиях метод под названием «гомеостатическая» модель (HOmeostasis Model Assessment, HOMA-индекс). HOMA-метод показал, что ИР встречается у:

- 10% лиц без метаболических нарушений;
- 58% лиц с артериальной гипертонией (АД > > 160/95 мм рт. ст.);
- 63% лиц с гиперурикемией (мочевая кислота сыворотки более 416 и 387 мкмоль/л у мужчин и женщин соответственно);
- 66% лиц с НТГ;
- 84% лиц с СД 2-го типа (при его диагностике по критериям: гликемия натощак — более 7,8 ммоль/л; гликемия через 2 ч после нагрузки глюкозой — более 11,1 ммоль/л);
- 84% лиц с гипертриглицеридемией (ТГ > > 2,85 ммоль/л);
- 88% лиц с низким уровнем холестерина ЛПВП (ХС ЛПВП < 0,9 и < 1,0 ммоль/л у мужчин и женщин соответственно);

При сочетании СД 2-го типа или НТГ с дислипидемией, гиперурикемией и гипертонией, т.е. с основными компонентами МС, частота выявления ИР составляла 95%. Это свидетельствует о том, что действительно ведущий механизм развития МС — ИР.

Более того, ИР лежит в основе таких широко распространенных заболеваний, как СПКЯ, гестационный диабет, ожирение. Следует отметить, что ожирение может быть как следствием ИР, так и ее основной причиной. В то же время не исключено, что ИР не сопровождается ожирением.

Концепция генетической предрасположенности к ИР в настоящее время доминирует, однако фенотипические проявления данного состояния в большей степени зависят от внешних факторов, которые способствуют ожирению: чрезмерная калорийность питания на фоне низкой физической активности ведет к усилению проявлений ИР и развитию ожирения.

Следует отметить, что ИР развивается в скелетной мускулатуре, жировой ткани и печени. Причем снижение чувствительности к инсулину неодинаково в различных тканях. При снижении чувствительности к инсулину в клетках печени и поджелудочной железы значительно повышается его уровень в крови, в то время как ИР в мышечной ткани вызывает значительно меньший подъем уровня инсулина.

Главным действием инсулина является обеспечение транспорта глюкозы в клетку. Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину вызывает гипергликемию, в ответ на это усиливается секреция инсулина β-клетками поджелудочной железы, возникает компенсаторная ГИ, что повышает усвоение глюкозы периферическими тканями и снижает образование глюкозы в печени. Это позволяет на первых порах компенсировать гипергликемию.

По мере прогрессирования ИР количество инсулина, вырабатываемого β-клетками поджелудочной железы, становится недостаточным для ее преодоления. В результате развивается относительный дефицит инсулина, что усиливает гипергликемию. Ранним признаком нарушения функции β-клеток поджелудочной железы является нарушение 1-й фазы секреции инсулина — фазы быстрого высвобождения. Вначале развивается гипергликемия натощак, затем — постпрандиальная (после приема пищи). Формируется нарушение толерантности к углеводам, а затем и СД 2-го типа. При истощении β-клеток поджелудочной железы и снижении их массы развивается инсулинопотребность (необходимость экзогенного введения инсулина для компенсации гипергликемии). При ИР дефицит внутриклеточной глюкозы приводит к переходу на альтернативный энергетический субстрат — жирные кислоты, что сопровождается усилением продукции глюкозы в печени. Повышение продукции СЖК еще больше снижает усвоение глюкозы. СЖК в избытке выявляются у таких пациентов. СЖК не только ухудшают периферическую чувствительность к инсулину, затрудняют связывание инсулина с ин-

сулиновыми рецепторами, но и нарушают передачу сигнала от рецепторов в клетки, тем самым уменьшая утилизацию глюкозы инсулинозависимыми тканями.

Связь ИР и риска развития ССЗ, тромботических осложнений активно дискутируется в последнее десятилетие. Действительно, гиперинсулинемия, повышение концентрации ТГ, снижение «антиатерогенных» ЛПВП на фоне повышения ЛПНП в настоящее время признаются ведущими факторами риска развития ССЗ.

7.1.4. Основные патогенетические факторы инсулинорезистентности

7.1.4.1. Гипергликемия и гиперлипидемия

Как указывалось выше, инсулинорезистентность не следует отождествлять с понятием *синдром инсулинорезистентности*, описанным в 1989 г. G. Reaven. Синдром инсулинорезистентности (синдром X), метаболический синдром — это следствие инсулинорезистентности, вариант декомпенсации этого состояния. Более того, ряд состояний, таких как СПКЯ, хроническая почечная недостаточность, беременность, могут и не сопровождаться МС, однако в основе их развития непременно лежит инсулинорезистентность.

К предрасполагающим факторам, ведущим отчасти к декомпенсации состояния ИР, относят изменение калорийности питания (нарушение баланса углеводов/жиров), низкую физическую нагрузку, ожирение. Необходимо отметить, что ожирение само по себе является состоянием, сопровождаемым ИР. Однако не у всех лиц с ИР наблюдается ожирение.

Генетически обусловленная ИР имеет особенность и не проявляться клинически. К основным факторам, ведущим к декомпенсации ИР и развитию СД 2-го типа и другим клиническим проявлениям ИР, относят гипергликемию и хроническое повышение концентрации жирных кислот в крови.

Длительная гипергликемия и повышение концентрации СЖК в плазме крови создают условия для нарушения активности β-клеток поджелудочной железы. Длительная гипергликемия приводит к десенситизации β-клеток на стимуляцию глюкозой. Механизм этого явления заключается в снижении внутриклеточного уровня сигнальных молекул: малонил-КоА, что ведет к повышению внутриклеточного окисления жирных кислот и нарушению работы аденозинтрифосфатзависимых (АТФ-зависимых) калиевых каналов.

Глюкозотоксичность также проявляется в снижении экспрессии белков — транспортеров глюкозы. Таким образом, формируется «порочный круг», который заключается в том, что гипергликемия, вызванная ИР и внешними факторами, приводит к дисфункции β-клеток поджелудочной железы, что, в свою очередь, ухудшает течение ИР. Было установлено, что глюкозотоксичность начинает проявляться при повышении концентрации глюкозы более 160 мг/дл.

Липотоксичность — другая патофизиологическая составляющая декомпенсирующейся ИР. В работах Randle было показано, что увеличение доступности СЖК снижало захват глюкозы мышцами у мышей. Повышение СЖК в настоящее время считается патофизиологической основой декомпенсации ИР. В основе липотоксичности лежит нарушение процессов захвата глюкозы клетками и внутриклеточного фосфорилирования. В свою очередь, липотоксичность сама по себе является причиной развития ИР. При ИР уровень внутриклеточного окисления ЖК резко повышен.

Работы последних лет убедительно доказали, что гиперлипидемия приводит к дисфункции β-клеток только в случае наличия гипергликемии. В то же время нормализация уровня глюкозы в плазме крови у крыс с диабетом предотвращает накопление триглицеридов и повреждение β-клеток, в то время как нормализация липидного обмена такой эффект не оказывает. Иными словами, жирная пища приводит к нарушению секреции инсулина только в присутствии гипергликемии.

Причины гипергликемии разнообразны: от высококалорийной диеты до стрессовых состояний. Стрессовая гипергликемия определяется при концентрации глюкозы в крови в отсутствии диабета свыше 200 мг/дл (11,1 ммоль/л). Механизмы возникновения стрессовой гипергликемии хорошо изучены. Высвобождение избытка цитокинов и гормонов при стрессовом воздействии (например, при травме и т.д.) приводит к состоянию приобретенной ИР.

7.1.4.2. Инсулинорезистентность и ожирение

Ожирением страдает огромное количество людей во всем мире. В большинстве развитых стран 10–30% населения имеют ожирение различной степени тяжести. В возрасте после 40 лет ожирение той или иной степени выраженности имеет место у 40–60% населения. Стремительный рост распространенности ожирения в большинстве стран мира позволяет говорить о пандемии этого заболевания.

Пациенты с ожирением чаще страдают ССЗ, СД, нарушениями функции гепатобилиарной системы, чаще всего — холелитиазом, холестазом, патологией опорно-двигательной системы, что ведет к снижению трудоспособности, ухудшению социальной адаптации, возникновению сопряженных психологических проблем. Ожирение ведет к нарушению деятельности внутренних органов, увеличивает риск смертности, сокращает продолжительность жизни в среднем на 7–12 лет.

Ожирение является синдромом, обусловленным физическими, биохимическими, метаболическими и поведенческими изменениями, в результате которых происходит повышенное отложение жира и, соответственно, увеличение массы тела. Но наиболее точная трактовка термина «ожирение» — избыточное накопление жировой ткани. Это определение характеризует ожирение как заболевание и связывает это заболевание именно с жировой тканью, а не избыточной массой тела.

Механизмы развития ожирения полностью не выяснены, однако известно, что оно является результатом активации двух основных процессов: увеличения объема жировых клеток вследствие накопления в них липидов без возрастания количества адипоцитов; усиленного образования жировых клеток из их предшественников — проадипоцитов [Мельниченко Г.А., 2001]. Последний механизм привлекает особое внимание исследователей, поскольку имеет большое физиологическое значение и мало изучен.

Наиболее часто применяемый диагностический критерий ожирения — это избыток общей массы тела по отношению к норме, рассчитанной статистически. Однако величиной, во многом определяющей тяжесть течения заболевания, является не столько вес тела сам по себе, сколько избыток жировой массы.

К сожалению, в настоящее время так и не разработаны точные и всеми принятые методы определения избытка жировой ткани.

Важнейшим признаком ожирения является избыточное содержание жира (жировой ткани) в организме, хотя у тучных людей может увеличиваться масса и других тканей. В норме содержание жира у мужчин не превышает 15–20%, а у женщин — 20–25%.

К ожирению следует относить ситуации, когда масса тела на 15% превышает идеальный вес или на 10% максимально допустимую. Меньший избыток массы тела определяется как избыточная масса тела и рассматривается как предболезнь.

Известны факторы, способствующие ожирению (табл. 7.1).

Таблица 7.1

Факторы, влияющие на массу тела

Факторы	Критерий
Демографический	Возраст Пол Национальность
Социальный	Уровень образования Уровень дохода Семейное положение
Биологический	Роды
Поведенческий	Характер питания Курение Потребление алкоголя Физическая активность

К детерминантам ожирения у человека относятся генетические, гормональные, метаболические, нервные, пищевые, психологические и социально-экономические.

Изучение проблемы повышенного отложения жира и, соответственно, увеличения массы тела привело к созданию **многих классификаций ожирения.** Так, в одной из них ***ожирение подразделяют на алиментарные, эндокринные и нервные формы*** (табл. 7.2).

Также существует ***этиопатогенетическая классификация ожирения*** на *первичные* и *вторичные формы.* Вторичное, или симптоматическое, ожирение включает в себя эндокринно-метаболическое ожирение (ожирение при синдроме Кушинга, гипотиреозе, акромегалии и инсуломе), а также церебральное ожирение, связанное с заболеваниями и поражением головного мозга. Отличительное свойство вторичных форм ожирения — уменьшение массы тела при успешном лечении основного заболевания.

Первичное ожирение, на долю которого приходится 90–95% всех случаев заболевания, в свою очередь, подразделяется на алиментарно-конституциональную и нейроэндокринную (гипоталамическую) формы.

Первичное ожирение

1. Алиментарно-конституциональное (экзогенно-конституциональное):
   - гиноидное (нижний тип, ягодично-бедренное);
   - андроидное (верхний тип, абдоминальное, висцеральное): с отдельными компонентами МС, с развернутой симптоматикой МС;
   - с выраженными нарушениями пищевого поведения: синдром ночной еды, сезонные

Таблица 7.2

Классификация ожирения в зависимости от нарушений функций органов или систем

Формы ожирения		
алиментарные	**эндокринные**	**церебральные (неврогенные)**
♦ привычно гипералиментарные ♦ дизрегуляционные ♦ конституционально-наследственные ♦ смешанные	♦ гипотиреоидные ♦ гипогенитальные ♦ надпочечниковые (корково-надпочечниковые) ♦ гипофизарные ♦ смешанные (полиэндокринные)	По типу локальных нарушений: ♦ корковые (психосоматические) ♦ гипоталамические (диффузные) ♦ гипоталамо-гипофизарные (синдром Пехкранца–Бабинского–Фрелиха). По этиологии: ♦ посттравматические ♦ постинфекционные

аффективные колебания, с гиперфагической реакцией на стресс;
- с синдромом Пиквика;
- с вторичным поликистозом яичников;
- с синдромом апноэ во сне;
- при пубертатно-юношеском диспитуитаризме;
- смешанное.

Симптоматическое (вторичное) ожирение:

1. С установленным генетическим дефектом:
   - в составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением;
   - генетические дефекты вовлеченных в регуляцию жирового обмена структур.
2. Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, болезнь Бабинского–Фрелиха):
   - опухоли головного мозга, других церебральных структур;
   - диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания;
   - гормонально-неактивные опухоли гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла, синдром «псевдоопухоли»;
   - на фоне психических заболеваний.
3. Эндокринное:
   - гипотиреоидное;
   - гипоовариальное;
   - при заболеваниях гипоталамо-гипофизарной системы;
   - при заболеваниях надпочечников.

Необходимо отметить, что абсолютно надежных и четких критериев дифференцированного диагноза этих форм не существует. В руководствах, посвященных этому вопросу, указывается, что алиментарно-конституциональное ожирение — доброкачественная медленно прогрессирующая форма, довольно редко приводящая к развитию осложнений. Отложение жира обычно пропорциональное и соответствующее полу. Нейроэндокринное — наоборот, быстро прогрессирует, часто имеет осложнения (артериальная гипертония, дислипидемия, СД), могут наблюдаться симптомы гипоталамической дисфункции — головные боли, нарушения сна, вегетативные расстройства и др., *отложение жира* непропорциональное (*абдоминальное* — по типу синдрома Кушинга, или *глютеофеморальное* — по типу синдрома Барракера–Симонса).

Следует отметить, в медицине Запада разделение ожирения на алиментарное и гипоталамическое отсутствует. Что касается отечественной медицины, то далеко не все авторы поддерживают подобное подразделение. Действительно, при любом ожирении могут наблюдаться периоды быстрого набора массы, которые сменяются длительными периодами стабилизации. Наличие или отсутствие осложнений скорее определяется степенью ожирения, формой распределения жира, возрастом и продолжительностью заболевания. Гипоталамическая дисфункция (гипоталамический синдром) может развиваться уже вторично на фоне существующего ожирения.

Классификация ожирения по направленности процесса: прогрессирующее, стабильное и регрессирующее ожирение.

Однако до настоящего времени нет точных критериев, сколько килограммов и за какой период следует набрать или потерять, чтобы данное ожирение было отнесено к прогрессирующему или регрессирующему. М.М. Гинзбург и соавторы полагают, что колебания массы тела порядка 2–3 кг/год можно отнести к стабильному ожирению, а вот если масса тела увеличивается на 5 кг/год и более, то есть все основания отнести такой случай к прогрессирующему ожирению.

Классификация ожирения в зависимости от наличия или отсутствия осложнений: осложненное и неосложненное.

Наиболее типичные и частые осложнения ожирения — это гипертоническая болезнь, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, а также ИНСД.

Классификация по степеням ожирения (табл. 7.3).

Таблица 7.3

Классификация массы тела

Международная группа по ожирению (IOFT)	ИМТ, кг/м²
Недостаточная масса тела	< 18,5
Нормальный диапазон массы тела	18,5–24,9
I степень (избыточная масса тела)	25,0–29,9
IIa степень (ожирение)	30,0–34,9
IIb степень (резко выраженное ожирение)	35,0–39,9
III степень (очень резко выраженное ожирение)	> 40,0

В западной литературе избыток веса чаще оценивают по индексу массы тела или по индексу Кеттле. Он определяется путем деления массы тела в килограммах на величину роста в метрах, возведенную в квадрат.

Индекс Кеттле достаточно надежно характеризует избыток массы тела у взрослых мужчин и женщин, имеющих рост в пределах средних значений (150–185 см). Так, индекс Кеттле при нормальной массе тела меньше 25,0; избыточной массе — больше 25,0, но меньше 27,0 (это еще не ожирение); ожирении — больше 27,0. Далее при:

- легком ожирении индекс Кеттле меньше 28,5;
- ожирении средней степени тяжести — меньше 35,0;
- тяжелом ожирении — меньше 40,0;
- очень тяжелой степени тяжести — больше 40,0.

Для метаболического синдрома среди важного компонента ожирения выделяют его форму. Форма ожирения определяет баланс между абдоминальным и глютеофеморальным жиром. Наиболее доступный метод оценки — это измерение окружности талии и бедер и их соотношение. Техника измерения объема талии (ОТ) — середина между краем реберной дуги и краем гребневой кости. Объем бедер (ОБ) измеряется по максимально выступающим частям бедер. Норма ожирения для мужчин — 0,9, женщин — 0,8.

Выделяют две формы ожирения

1. Андроидный, или абдоминальный, или центральный, или типа «яблока»: ОТ/ОБ > 0,9 для мужчин и больше 0,8 для женщин;
2. Гиноидный, или илеофеморальный (глютеофеморальный), или периферический, или типа «груши»: ОТ/ОБ < 0,9 для мужчин и менее 0,8 для женщин.

Форма распределения жира (абдоминальная или глютеофеморальная), как было установлено в недавних исследованиях, определяется генетическими и эндокринными механизмами. Для МС характерен центральный тип ожирения.

При абдоминальном (андроидном) ожирении основная масса жира расположена в брюшной полости, на передней брюшной стенке, туловище, шеи и лице. При гиноидном ожирении основная масса жира преимущественно откладывается на ягодицах и бедрах.

Причины развития абдоминального ожирения до конца не выяснены. Несомненное значение имеет возраст. Этот тип ожирения развивается обычно после 30 лет и является, по-видимому, следствием возрастного повышения активности гипоталамуса и, в частности, системы адренокортикотропный гормон—кортизол (АКТГ—кортизол). Это проявляется снижением чувствительности гипоталамуса к тормозящим влияниям кортизола, что ведет к небольшому, но постоянному избытку его секреции. Установлено, что у больных с абдоминальным типом ожирения имеется достоверное увеличение суточной экскреции 17-гидроксикортикостероидов — метаболитов кортизола — не только по сравнению с лицами контрольной группы, но и с больными глютеоформным типом ожирения [Bray G.A., 1988]. Не исключается, что в основе гиперпродукции кортизола может лежать генетическая предрасположенность. Кортизол стимулирует кортизолзависимую липопротеинлипазу на капиллярах жировых клеток верхней половины туловища, брюшной стенки и висцерального жира (кортизолзависимая жировая ткань). В результате увеличивается отложение жира, развиваются гипертрофия жировых клеток и абдоминальный тип ожирения [Алмазов В.А. и др., 2001].

Следует отметить, что сначала G. Reaven не отнес абдоминальное ожирение к числу обязательных признаков синдрома.

Сердечно-сосудистая заболеваемость постоянно растет в зависимости от избытка массы тела, как у мужчин, так и у женщин, артериальное давление прогрессивно возрастает с повышением индекса массы тела. Средняя продолжительность жизни у лиц с избыточной массой тела на 5 лет короче, чем у лиц с нормальной массой тела. Взаимосвязь между ожирением, риском развития СД, ИМ, а также смертностью от ССЗ была подтверждена результатами недавних исследований. Абдоминальное ожирение считается фактором риска развития НТГ и СД 2-го типа у лиц европейского происхождения, испанцев, проживаю-

щих в США, индейцев Америки, китайцев и креолов с о. Маврикий.

При ожирении в тех случаях, когда толерантность к глюкозе нормальная, наблюдается ГИ как натощак, так и после введения глюкозы. Наблюдаемая ГИ отражает состояние ИР, причем эти изменения обратимы, так как при уменьшении массы тела, как правило, восстанавливается чувствительность к инсулину и нормализуется концентрация гормона в крови [Бутрова С.А., 1999].

Известно, что феномен ИР является облигатной составляющей ИНСД, однако этот феномен также важный компонент метаболического ожирения. В настоящее время понятно, что ожирение может быть как причиной ИР, так и ее следствием. Однако необходимо отметить, что не во всех случаях ИР сопровождается ожирением. Исследования последних лет позволили сделать заключение о важнейшей роли метаболического ожирения в патогенезе ИР. Глубокие причины данного явления в настоящее время не установлены.

Жировая ткань — эффективный орган эндокринной системы, где синтезируется достаточное количество гормонов, цитокинов, модулирующих функцию всего организма, в т.ч. и реакцию тканей на инсулин.

Адипоциты белой жировой ткани — высокоспециализированные клетки, составляющие основной клеточный компонент жировой ткани организма. В последние годы стало ясно, что, помимо основной функции адипоцитов — депонирование энергетических субстратов в виде триацилглицеридов, адипоциты секретируют большое количество биологически активных веществ. К одному из основных веществ, секретируемых жировой тканью, относят лептин-гормон, воздействующий преимущественно на центр потребления пищи в гипоталамической области. Среди гормонов и веществ, действующих на ауто- и паракринном уровнях, выделяют эстрогены, ангиотензиноген и ангиотензин II, простагландины, фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), другие цитокины — трансформирующий фактор роста, интерлейкин-6 (IL-6), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) и связывающие белки, наконец PAI-1.

В настоящее время обнаружено, что адипоциты служат не только для депонирования и высвобождения ТГ в ответ на липогенные или липолитические стимулы. В последние 5–10 лет утвердилась концепция об адипоцитах как секреторных клетках. Открытие лептина позволило установить связи между жировой тканью и ЦНС, что позволило говорить о жировой ткани как о полноценном органе эндокринной системы. Среди большого количества секретируемых факторов выделяют пептидные и непептидные.

Подобно лептину, некоторые из них позволяют жировой ткани выполнять функцию эндокринного органа, могут влиять на развитие осложнений ожирения, таких как ССЗ, гипертензия, ИР, СД и рак. Большинство из секретируемых веществ действует на локальном уровне, осуществляя связь между разными адипоцитами. Эти вещества способны модулировать гипертрофию адипоцитов, гиперплазию жировых отложений.

Как указывалось выше, жировая ткань является основным депо жирных кислот (в форме триглицеридов). Источники жирных кислот для адипоцитов — хиломикроны и ЛПОНП. Для экстракции жирных кислот из этих образований необходимо присутствие в адипоцитах особого фермента — липопротеинлипазы. В адипоцитах жирные кислоты подвергаются реэтерификации с глицерином, формируя ТГ.

Высвобождение жирных кислот из адипоцита является гормонозависимым процессом: липолиз ингибируется инсулином и стимулируется катехоламинами; кортизол и гормон роста также стимулируют липолитические процессы, однако в меньшей степени по сравнению с катехоламинами.

Развитие инсулинорезистентности при ожирении. В последние годы были получены убедительные данные о связи между избыточным накоплением жировой ткани и развитием ИР.

По данным R.A. DeFronzo и соавт. (1991), ожирение наблюдается у 70–80% больных ИНСД и примерно у половины больных АГ и ИБС. По данным других исследователей, избыток массы тела закономерно сопровождается снижением чувствительности тканей к инсулину, при этом наблюдается прямая корреляция со степенью ожирения и массой жира: чувствительность тканей к инсулину прогрессивно снижается при увеличении доли жира с 11 до 26% от массы тела. При дальнейшем увеличении массы жира все пациенты могут быть определены как инсулинорезистентные.

В общем виде схема развития ИР при ожирении выглядит так: увеличение размеров адипоцитов за счет накопления в них ТГ приводит к их ИР. Это проявляется снижением сдерживающего влияния инсулина на процессы липолиза. Активизация липолиза ведет к увеличению концентрации СЖК в крови, в первую очередь насыщенных (пальмитиновой и стеариновой), на долю которых приходится 70%

пула СЖК. В присутствии возросших концентраций СЖК в печени и мышцах снижаются активность и чувствительность к инсулину ферментов гликолиза, гликогенеза и некоторых ферментов цикла Кребса, наблюдается усиление глюконеогенеза в печени.

Имеются данные о том, что в присутствии СЖК уменьшаются связывание инсулина рецепторами гепатоцитов и количество рецепторов на поверхности клеток. Взаимодействие СЖК и инсулина в этом случае происходит на уровне печеночного клиренса инсулина. Известно, что висцеральное ожирение способствует усилению липолитических процессов в жировой ткани и повышению концентрации СЖК в портальной системе. В исследованиях *in vitro* было установлено, что повышение концентрации пальмитиновой кислоты (как пример СЖК) в культуре гепатоцитов приводило к снижению экспрессии инсулиносвязывающих рецепторов и снижению внутриклеточной деградации инсулина. Этот феномен может быть связан с уменьшением экстракции инсулина из крови печенью и гиперинсулинемии при ожирении. При физиологических условиях до 50% секретируемого инсулина удаляется из кровотока при первом прохождении в печени.

Гиперинсулинемия развивается вторично и компенсирует ИР. Вместе с тем имеется ряд механизмов, предполагающих самостоятельное или первичное развитие гиперинсулинемии. В частности, к повышению концентрации инсулина в крови приводит уменьшение его деградации в гепатоцитах под действием СЖК. Первичное развитие гиперинсулинемии возможно при диэнцефальных синдромах вследствие нарушения гипоталамической регуляции продукции инсулина.

Одни авторы считают абдоминальное ожирение запускающим механизмом МС, другие, ссылаясь на данные эпидемиологических исследований, отвергают эту гипотезу. Как правило, наличие ожирения предшествует развитию нарушений углеводного обмена. Повышенная секреция инсулина при ожирении является механизмом, за счет которого происходит компенсация ИР. Некоторые исследователи полагают, что ГИ является вторичной по отношению к ожирению, как следствие физиологической адаптации организма, ограничивающей прирост индекса массы тела. В эпидемиологических исследованиях, проведенных в Италии (одномоментном и проспективном 5–11-летнем наблюдении), установлено, что наиболее вероятна следующая последовательность метаболических нарушений: развитие МС начинается с абдоминального ожирения с формированием ИР; затем возникает группа нарушений, которая состоит из гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии, гипоальфахолестеринемии, АГ и СД 2-го типа.

Полагают, что механизмы, лежащие в основе различий в распределении жира, связаны с нарушениями обмена глюкокортикоидов и андрогенов. Известно, что глюкокортикоиды стимулируют глюконеогенез, а андрогены замедляют деградацию инсулина в печени, что при абдоминальном типе ожирения также может способствовать развитию ГИ и ИР.

Морфологически андроидный тип ожирения характеризуется увеличением объема жировых клеток, без увеличения их количества и называется *гипертрофическим*. Специфическую роль абдоминальных накоплений жира в нарушениях липидного метаболизма связывают с тем, что адипоциты абдоминальной области липолитически более чувствительны, чем клетки из других областей тела, и имеют наиболее высокочувствительную и мобильную систему освобождения СЖК в плазму крови. Это связано с тем, что в абдоминальной клетчатке больше количество и выше активность β-адренорецепторов, тогда как в адипоцитах других областей преобладают α-адренорецепторы. К особенности жировых клеток относят наличие в них β_3-адренорецепторов, которые содержатся в белой жировой ткани, и в отличие от β_1 и β_2-адренорецепторов их количество не регулируется катехоламинами по принципу обратной связи.

Открытие секретируемого адипоцитами пептидного гормона лептина, врожденная недостаточность которого вызывает выраженное ожирение в раннем возрасте, способствовало интенсивным исследованиям эндокринной функции жировой ткани. Кроме СЖК, которые могут быть причиной развития ИР в периферических тканях, адипоциты секретируют ряд пептидных гормонов, объединяемых под общим названием «адипоцитокины»: лептин, TNF-α, PAI-1, протеин, стимулирующий ацилирование (ASP), интерлейкины (IL-6, -8), ангиотензин II, резистин, адипонектин, адипсин, протеин *agouti*, трансформирующий фактор роста-бета (TGF-β), адипофилин.

Таким образом, жировая ткань обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует большое количество веществ, обладающих различным биологическим действием, которые могут вызывать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в т.ч. ИР.

Адипсин вырабатывается в процессе липолиза при отсутствии поступления пищи и стимулирует центр

голода в гипоталамусе, где для него имеются специальные рецепторы. Протеин, стимулирующий ацилирование, увеличивает синтез ТГ посредством стимуляции захвата глюкозы адипоцитами, активации диацилглицерол-ацилтрансферазы и ингибирования гормоночувствительной липазы. Роль резистина в развитии ИР и связанных с ней метаболических нарушений в последнее время подвергается сомнению в связи с противоречивостью полученных результатов.

Физиологическая роль адипонектина полностью не изучена. Предполагается, что данный адипоцитокин обладает антиатерогенными и противовоспалительными свойствами. При ожирении отмечается снижение уровня адипонектина в крови. Недостаточность адипонектина может быть одной из причин развития ИР и образования неоинтимы сосудов. Значимая отрицательная корреляция уровня адипонектина с абдоминальным типом распределения жировой ткани и положительная корреляция со степенью чувствительности к инсулину была выявлена при гиперандрогении у женщин с СПКЯ.

Активность адипоцитов генетически обусловлена. Одним из изученных генов является *ob* (от *obesity* — ожирение), локализованный во 2-й хромосоме. Результатом экспрессии *ob*-гена является синтез в адипоцитах специфического белка лептина. В исследованиях установлено, что у людей с ожирением, по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела, резко увеличено содержание лептина в крови. При этом биопсия подкожного жира брюшной стенки показала увеличение в адипоцитах содержания матричной РНК (мРНК) *ob*-гена у лиц с ожирением, по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела. Необходимо отметить, что мРНК гена, ответственного за синтез рецепторов к лептину, выявлена в гипоталамусе. Вероятно, лептин является основным белком, участвующим в регуляции аппетита через ЦНС, посредством механизма обратной связи.

Важным фактором ожирения, по мнению P. Bjorntorp (1997, 1999), является гиперреактивность гипоталамо-питуитарно-надпочечниковой системы. Так как ожирение — наиболее раннее проявление МС, можно предположить, что с возрастом происходит нарушение деятельности регуляторных центров гипоталамуса, выражающееся в повышении их активности и снижении чувствительности к стимулирующим или тормозным влияниям с периферии. Установлено, что у большинства больных ожирение развивается в возрасте 30–39 лет, ГБ — в возрасте 40–49 лет. ИБС появляется позднее, в возрасте 50–56 лет, а СД 2-го типа — у лиц старше 56 лет. Андроидный тип ожирения по характеру распределения жира имеет общие черты с ожирением при синдроме Кушинга. Известно, что как при андроидном ожирении, так и при синдроме Кушинга отмечаются нарушения липидного и углеводного обменов, а также формирование АГ. Роль кортизола в развитии андроидного ожирения при МС подтверждена исследованиями функционального состояния *системы АКТГ—кортизол*. Установлено, что у больных с андроидным ожирением содержание метаболитов кортизола 17-кетостероидов (17-КС) в суточной моче превышает норму, при этом подавления экскреции 17-КС на прием малых доз дексаметазона не происходит. Эти данные свидетельствуют о том, что у лиц с андроидным типом ожирения отмечается снижение чувствительности аденогипофиза в отношении продукции АКТГ к подавляющему влиянию кортизола.

Небольшой, но хронический избыток кортизола стимулирует кортизолзависимую липопротеиновую липазу на капиллярах жировых клеток верхней половины туловища, брюшной стенки и висцерального жира, что ведет к увеличению образования жира и гипертрофии жировых клеток. Одновременно увеличенное количество кортизола снижает чувствительность тканей к инсулину, способствует развитию ИР с компенсаторной гиперинсулинемией. Повышенное содержание инсулина в крови стимулирует липогенез (образование жира в ответ на его потери в процессе липолиза) и тормозит липолиз (распад жира с освобождением жирных кислот и глицерола). Нормальное количество жировой ткани поддерживается равновесием между липолизом и липогенезом, а отсюда ожирение — следствие нарушения механизмов этой регуляции.

В развитии ИР и связанных с ней метаболических нарушений наиболее широко изучена роль лептина, исследуется TNF-α и известен IL-6. Рассмотрим каждый из них подробно.

Лептин. Для сохранения нормального количества жира в организме важную роль играет сама жировая ткань, которая продуцирует два белковых гормона — адипсин и лептин. При этом адипсин вырабатывается в процессе липолиза и стимулирует центр голода, а лептин — в процессе липогенеза и представляет собой стимулятор центра насыщения. Установлено, что в гипоталамусе имеются специальные рецепторы для адипсина и лептина. Нормальное количество жира в организме регулируется чередованием выделения

адипсина при отсутствии поступления пищи и лептина при поступлении пищи.

Лептин, белковый гормон, секретируемый почти исключительно адипоцитами, идентифицировали Y. Zhang и соавт. (1994). Ген, кодирующий продукцию лептина, называется *геном ожирения* (*ob gene*). Название лептина происходит от греческого слова *leptos*, что означает тонкий. В головном мозге лептиновые рецепторы расположены главным образом в аркуатном ядре и вентромедиальном гипоталамусе, где находятся центры голода, насыщения и терморегуляции. Были получены данные о том, что лептиновый рецептор кодируется геном диабета (*ob gene*). Были также обнаружены длинная и короткая изоформы лептинового рецептора. Как и у большинства гормонов, секреция лептина носит пульсовой характер с колебаниями в течение суток. Максимальный уровень лептина в крови отмечается после полуночи, минимальный — около полудня.

Основное действие лептина (подавление аппетита и увеличение энергетических затрат) осуществляется через снижение продукции нейропептида Y в аркуатном ядре гипоталамуса. Было также выявлено прямое действие лептина на вкусовые клетки, приводящее к торможению пищевого поведения. Лептиновые рецепторы обнаружили в периферических тканях: печени, поджелудочной железе, яичниках, эндометрии, трофобласте плаценты. При ожирении предполагается существование относительной резистентности гипоталамуса к центральному действию лептина. В результате этого по механизму отрицательной обратной связи уровень лептина в крови повышается. Однако действие лептина па периферические ткани сохраняется, в связи с чем было выдвинуто предположение о существовании селективной лептинорезистентности. При ожирении резистентность к лептину отчасти может быть обусловлена нарушением суточного ритма его секреции. К другим причинам относят нарушение механизмов транспорта лептина в цереброспинальную жидкость, повреждение сигнального механизма в нейронах, чувствительных к лептину, и пострецепторных термогенных путей передачи лептинового сигнала.

Результаты исследований влияния лептина на секрецию инсулина оказались противоречивыми. Имеются данные, что длительная гиперлептинемия ингибирует экспрессию мРНК инсулина. Однако при врожденной лептиновой недостаточности экзогенное введение лептина не устраняло ГИ. Кроме того, у лиц с нормогликемией была отмечена положительная корреляция между концентрациями лептина и инсулина натощак независимо от массы тела или типа распределения жировой ткани.

Результаты исследований влияния инсулина на секрецию лептина также оказались противоречивыми. ГИ в течение 2–5 ч не изменяла уровень лептина, в то время как сохранение повышенного уровня инсулина в течение нескольких дней стимулировало секрецию лептина, но это могло быть вызвано увеличением содержимого жировых депо под действием ГИ. Однако при учете изменений объема жировой ткани выявили прямую зависимость между уровнем лептина и степенью ИР. Было высказано предположение, что лептин выполняет роль сигнала, посылаемого от адипоцитов к β-клеткам поджелудочной железы, направленного на стимуляцию секреции инсулина и тем самым сигнализирующего о сниженной чувствительности к инсулину.

В исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* было обнаружено, что лептин обладает свойствами фактора роста: стимулирует ангиогенез, пролиферацию клеток гематопоэза и панкреатических β-клеток путем фосфорилирования митоген-активированной протеинкиназы, т.е. по тому же механизму, что и инсулин. Посредством подавления продукции нейропептида Y в аркуатном ядре гипоталамуса лептин оказывает стимулирующее действие на секрецию гормона роста гипофизом. В результате при ожирении вследствие центральной резистентности к лептину уровень гормона роста оказывается сниженным. Хроническое введение экзогенного лептина способствует окислению глюкозы с сохранением запасов гликогена с одновременной стимуляцией окисления жирных кислот и подавлением накопления липидов в жировой ткани. Глюкокортикоиды оказывают влияние на секрецию лептина только при экзогенном введении в больших дозах. Была отмечена способность лептина стимулировать клеточный иммунный ответ с увеличением продукции провоспалительных цитокинов.

В головном мозге были обнаружены синапсы нейронов, продуцирующих нейропептид Y с нейронами, вырабатывающими тиролиберин. Предполагается, что через данный механизм лептин стимулирует высвобождение тиролиберина с увеличением уровня тиреоидных гормонов в циркуляции, приводящим к росту энергетических затрат. Прямого влияния гормонов щитовидной железы на секрецию лептина обнаружено не было. Низкая концентрация лептина при гипертиреоидных состояниях может быть обусловлена снижением массы тела и опосредована активацией отдела СНС.

Лептин вырабатывается жировыми клетками в момент, когда их энергетические запасы полны, поступает с кровью в центр насыщения и таким центральным путем угнетает аппетит. Лептин не только воздействует на центры насыщения, снижая аппетит, но и влияет на обмен в мышечных клетках, которые запасаются энергией, когда происходит насыщение организма пищей. Этот путь очень важен для понимания процессов, происходящих при диабете, особенно для тех больных, которые страдают т.н. *инсулинонезависимой формой.* У этих больных мышечные клетки не способны эффективно захватывать глюкозу из крови и это, по всей вероятности, происходит из-за нарушения реакции мышечной ткани на лептин.

Таким образом, регуляция аппетита более сложный процесс, чем представлялось раньше; в процесс вовлечены мышечные и другие ткани, потребляющие глюкозу. Связь ожирения и СД 2-го типа видится теперь еще более глубокой, они, вероятно, имеют общие механизмы регуляции, одним из которых является лептин. В исследованиях установлена связь между содержанием жировой ткани и количеством лептина в крови.

Одним из нарушений является снижение чувствительности центра насыщения к лептину, несмотря на то что концентрация его в крови повышена. Оказалось, что у большинства тучных людей уровень лептина резко повышен. По аналогии с ИР может быть сформулировано понятие *лептинорезистентности,* возможная причина которой — дефект гипоталамических рецепторов.

Многочисленными исследованиями было показано, что достаточный уровень лептина характеризуется как пермиссивный фактор для полового созревания и поддержания способности к репродукции. Так, при ожирении у детей отмечается раннее половое созревание. Возраст менархе имеет обратную зависимость от уровня лептина в крови. При аменорее, вызванной чрезмерной физической нагрузкой, отмечаются низкий уровень и нарушение суточного ритма секреции лептина. Мутация лептина у человека приводит к развитию ожирения и гипогонадизма. У *ob*/*ob*-мышей с генетическим отсутствием лептина введение данного гормона восстанавливает фертильность. Действие лептина на половое созревание можем происходить как на уровне гипоталамуса, так и на уровне половых желез. В гипоталамусе данный механизм может осуществляться через производные соединения проопиомеланокортина или нейропептид Y. На уровне яичников для проявления действия лептина необходим достаточный уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофиза. Кроме лептина предполагается существование и других метаболических факторов, сигнализирующих о достаточности жировых запасов для репродуктивной функции.

В течение менструального цикла уровень лептина постепенно нарастает на протяжении фолликулярной фазы, достигая пика в лютеиновую фазу. В норме отмечается также синхронность пульсового выброса лептина и ЛГ. Во время беременности уровень лептина повышается вместе со сроком гестации в большей степени, чем это соответствует нарастанию массы тела, что предполагает развитие физиологической лептинорезистентности. После родов уровень лептина резко снижается, что может отражать энергетические затраты лактационного процесса. Хотя достаточный уровень лептина необходим для достижения фертильности, у *ob*/*ob*-мышей с генетическим отсутствием лептина после наступления беременности прекращение экзогенного введения данного гормона не препятствовало дальнейшему развитию беременности. Было обнаружено, что лептин содержится в фолликулярной жидкости в тех же концентрациях, что и в сыворотке крови. Были получены свидетельства того, что лептин может нарушать раннее развитие эмбриона млекопитающих еще в доимплантационном периоде.

TNF-α. *В настоящее время исследования ведутся* в отношении возможной роли TNF-α в патогенезе ИР при ожирении. Многие исследователи рассматривают TNF-α как медиатор ИР при ожирении, учитывая резкое увеличение его продукции с нарастанием массы тела. Экспрессия TNF-α более всего выражена в адипоцитах висцеральной жировой ткани. TNF-α известен как цитокин, синтезируемый макрофагами, способный вызывать некроз опухолей, а также снижать массу тела. Ему даже приписывалась роль «кахексина» — гипотетического фактора, должного объяснить чрезвычайное похудание. Представление о значимости TNF-α в регуляции энергетического обмена укрепилось после описания в 1993 г. его продукции адипоцитами и способности снижать чувствительность тканей к инсулину. Эти экспериментальные данные были позже многократно подтверждены (NIH, 1998). Как и ряд других адипокинов, TNF-α стал рассматриваться как фактор, связывающий ожирение и ИР: повышенная секреция TNF-α вызывает эти состояния. Целенаправленное удаление гена TNF-α или его рецепторов повышает чувствительность к инсулину и снижает уровень неэстерифицированных жирных кислот в крови животных (WHO, 1997).

akusher-lib.ru

Было установлено, что адипоциты при ожирении секретируют избыточное количество TNF-α. Повышенная экспрессия TNF-α в жировой ткани приводит к различным метаболическим нарушениям. Так, TNF-α влияет на экспрессию генов в метаболически активных органах — жировой ткани и печени. Было установлено, что TNF-α оказывает ингибиторный эффект на инсулинозависимый захват глюкозы в результате повреждения сигнального каскада от рецептора инсулина на уровне субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1) и снижение активности ФИ-3-зависимых киназ. TNF-α также приводит к снижению экспрессии GLUT-4 в мышечной и жировой ткани и липопротеинлипазы — ключевых звеньев накопления липидов. В жировой ткани TNF-α подавляет гены, вовлеченные в процессы усвоения и депонирования неэстерифицированных жирных кислот и глюкозы, и повышает экспрессию генов, участвующих в транскрипции факторов липо- и адипогенеза, а также меняет секрецию жировыми клетками таких адипокинов, как адипонектин и IL-6 [Despres J.P., 2003]. Наконец, длительное воздействие TNF-α на жировую ткань в эксперименте приводит к стимуляции липолитических процессов и «делипидации» жировых клеток.

Метаболические эффекты TNF-α обусловлены активностью второго типа рецепторов к TNF-α с молекулярной массой 80 кДа. В настоящее время остаются неизученными факторы, приводящие к повышению экспрессии гена TNF-α в адипоцитах, однако существует возможность повышения активности этого цитокина в жировой ткани в результате длительного избытка в потребляемой пище жирных кислот. Физиологический смысл повышения экспрессии TNF-α, по-видимому, заключается в контроле функции жировой ткани и пролиферации адипоцитов. Однако повышение секреции жировой тканью TNF-α может быть защитной функцией, останавливающей дальнейшее накопление жировых отложений в организме.

Было установлено, что *in vivo* TNF-α может действовать в синергизме с другими адипоцитокинами — интерлейкинами-1 и -6, а также стимулировать секрецию лептина. TNF-α, интерлейкин-6 и С-реактивный протеин активируют коагуляционные пути и вместе с секретируемыми адипоцитами PAI-1 и фибриногеном увеличивают антифибринолитическую и прокоагуляционную активность, часто обнаруживаемую при МС.

В регуляции размеров жировых отложений принимает участие и ряд других веществ, синтезируемых в жировой ткани. Например, PAI-1, который играет важную роль в регуляции фибринолиза, повышается под влиянием TNF-α и, возможно, обеспечивает сохранность рыхлой соединительной ткани, от которой зависит ассоциация адипоцитов в жировой ткани. PAI-1 первично тормозит фибринолиз и, кроме того, опосредованно участвует в других биологических процессах, включая ангиогенез и атерогенез. Синтез PAI-1 в висцеральных жировых клетках превышает таковой в подкожной жировой ткани. Уровень PAI-1 в плазме крови повышен при ожирении и ИР, прямо коррелирует с выраженностью МС и является предиктором СД 2-го типа и ССЗ.

При висцеральном ожирении уровень PAI-1 строго определяется массой висцерального жира и не зависит от чувствительности к инсулину, возраста и общей массы жировой ткани. Снижение массы тела, равно как и повышение чувствительности к инсулину, под влиянием метформина или глитазонов понижает уровень PAI-1 в крови. Мыши с дефектом секреции PAI-1, несмотря на высокожировую диету, имеют сниженный вес, повышенный энергетический расход, улучшенную толерантность к глюкозе и высокую чувствительность к инсулину. Следовательно, PAI-1 может участвовать в развитии ожирения и ИР и быть связующим звеном как между этими состояниями, так и ССЗ.

IL-6. Другим потенциальным кандидатом в патогенезе ИР при ожирении стал IL-6 — известный провоспалительный белок, синтезирующийся активированными моноцитами/макрофагами, меньше фибробластами, адипоцитами, эндотелиальными клетками при воспалении, травмах, гипоксии, воздействии бактериальных эндотоксинов. Биологическая роль IL-6 заключается в индукции восстановительных механизмов и активации иммунной защиты (активация и дифференцировка Т-клеток, вызревание В-клеток, синтез С-реактивного белка в печени, усIIение гемопоэза). Кроме того, IL-6 ограничивает воспалительную реакцию путем торможения синтеза ряда провоспалительных субстанций, в т.ч. TNF-α.

IL-6 представляет собой полифункциональный цитокин, который секретируется различными клеточными популяциями, в т.ч. и адипоцитами. Помимо функциональной роли в регуляции активности иммунной системы, системы кроветворения и печеночных эффектов, IL-6 имеет и метаболические эффекты, оказывая модулирующее действие на гипоталамо-гипофизарную систему и снижение концентрации липидов в плазме крови. Было установлено, что IL-6 секретируется и в жировой ткани, причем количество секретируемого IL-6 зависит от массы жировой ткани и конкретного ее нахождения. Так, исследования

показали, что адипоциты сальника секретируют в 2–3 раза больше IL-6 по сравнению с подкожными адипоцитами.

IL-6, как и ряд других адипокинов, претендует на роль индуктора ИР. Концентрация IL-6 в крови прямо коррелирует с индексом массы тела и повышена при ожирении, ИР и СД 2-го типа. Снижение массы тела при ожирении сопровождается уменьшением как секреции, так и концентрации IL-6 в крови. В культуре человеческих клеток печени под влиянием IL-6 развивается ИР.

Установлено, что концентрация IL-6 служит предикативной величиной развития СД 2-го типа и ССЗ: лица с высоким уровнем IL-6 имеют более высокую заболеваемость.

Но развитие ИР под действием IL-6 показано лишь в отношении печеночных и жировых клеток. В нервной системе и мышечной ткани этот цитокин скорее повышает чувствительность к инсулину.

Метаболические эффекты IL-6 заключаются в снижении генетической экспрессии липопротеинлипазы. Несмотря на то что о других возможных метаболических эффектах IL-6 известно мало, можно предположить, что метаболическое действие этого цитокина синергично TNF-α.

Таким образом, метаболические нарушения при ожирении, с одной стороны, связаны с функционированием жировой ткани как эндокринного органа, что приводит к избыточному высвобождению ряда гормонов и аутокинов, модулирующих функцию организма, а с другой — являются следствием нарушения липолитических процессов и связанного с этим подъема концентрации СЖК, нарушения печеночного клиренса инсулина и ГИ.

Таким образом, на фоне предсуществующего дефекта рецепторного или пострецепторного эффектов инсулина развившаяся периферическая гиперинсулинемия может приводить к нарушению толерантности к глюкозе, гиперлипидемии и гипертензии.

7.1.4.3. Инсулинорезистентность и дислипидемия

По мнению G. Steiner (1981), дислипидемия при МС — фактор повышенного риска развития атеросклероза. По данным ряда исследователей, дислипидемия, развившаяся вследствие МС, характеризуется количественными и качественными изменениями липопротеинов крови.

Холестерин (ХС) — это стерин, содержащий ядро из четырех колец и гидроксильную группу. Свободный холестерин — компонент всех клеточных мембран и это основная форма, в которой он присутствует в большинстве тканей. ХС — жизненно необходимый липид, который присутствует в клеточной мембране и является предшественником желчных кислот и стероидных гормонов. В крови ХС перемещается в своеобразных частицах — липопротеинах, липопротеиновых комплексах.

Уровень общего холестерина (ОХС) в крови определяется наследственными факторами, синтетической активностью печени, характером пищи (ее калорийностью, прежде всего за счет насыщенных жирных кислот), уровнем физической активности.

Основные липопротеины, в которых переносится ХС, насчитывают 5 классов.

1. Хиломикроны. Представляют собой самые крупные частицы липопротеинов, основная роль которых заключается в транспорте экзогенного жира из кишечника. Образуются они из пищевого жира и содержат в основном триглицериды. Они поступают в системное кровообращение через грудной проток, а затем переходят в системное кровообращение.
2. ЛПОНП содержат 10–15% ОХС сыворотки. У здоровых лиц почти половина ЛПОНП удаляется печенью, а остальные деградируют в ЛПНП. Служат главным образом для транспорта эндогенных триглицеридов в плазме.
3. ЛППП, или ремнантные ЛПОНП, образуются в процессе превращения ЛПОНП в ЛПНП.
4. ЛПНП (β-липопротеины) содержат 60–70% ОХС сыворотки. Они главные переносчики ХС к периферическим тканям. ЛПНП очищаются из плазмы в основном благодаря рецепторам ЛПНП, которые расположены на поверхности многих типов клеток. Клиренс ЛПНП происходит главным образом в печени и частично в периферических тканях.
5. ЛПВП (β-липопротеины) содержат 20–30% ХС. Они играют важную роль в обратном транспорте ХС из периферических тканей в печень, где они катаболизируются.

В настоящее время существенно изменились представления о нормах липопротеинов.

Для здорового человека, имеющего 1 фактор риска, нормальным считается уровень ХС не более 6,2 ммоль/л.

Здоровый человек, имеющий 2 фактора риска, должен иметь ХС не более 5,2 ммоль/л.

Из количественных изменений липопротеинов у лиц, страдающих МС, наиболее характерны

повышение уровня ТГ и ЛПОНП, которые являются основными носителями ТГ, а также снижение уровня ХС ЛПВП.

По данным И.Е. Чазовой и соавт., нарушение тех или иных показателей липидного обмена наблюдалось у всех обследуемых ими пациентов с МС. К наиболее выраженным в качественном и количественном отношении изменениям показателей липидтранспортной системы, обнаруживаемых у пациентов, относили гипертриглицеридемию, повышение ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП. Повышенный уровень ОХС был выявлен у 76% пациентов. Гипертриглицеридемия зарегистрирована у 85% пациентов, при этом у больных СД 2-го типа уровень ТГ наблюдался достоверно выше, чем у пациентов без СД. У 91% пациентов отметили увеличение уровня ХС ЛПНП. Сниженный уровень ХС ЛПВП имели 63% пациентов. Индекс атерогенности повысился у 56% пациентов. Гипертриглицеридемия у больных СД 2-го типа была достоверно выше по сравнению с пациентами без СД. Имелась также тесная связь уровня ТГ с глюкозой крови натощак. Уровень ОХС с высокой степенью достоверности прямо коррелировал с уровнем глюкозы натощак. В работе также отмечены прямые корреляционные взаимосвязи ТГ с тощаковым и постпрандиальным уровнями инсулина.

В действительности гипертриглицеридемия и повышение ХС ЛПНП, по мнению G. Reaven и других ученых — наиболее характерные для МС нарушения показателей липидного обмена.

Гипертриглицеридемия стала рассматриваться как независимый и значимый фактор риска ИБС для отдельных популяционных групп совсем недавно. Не любая форма повышения ТГ, а только особая, с соотношением ЛПНП/ЛПВП > 5, является независимым фактором риска ИБС.

Менее часто определяется связь гиперинсулинемии с повышением общего ХС и ХС ЛПНП. Однако важно, что даже в случае незначительного увеличения концентрации в крови при синдроме ИР частицы ЛПНП отличаются меньшим размером, обладают более плотным холестериновым ядром, более активно захватываются из кровотока соответствующими рецепторами, в результате чего они сами, так же как и весь липидный профиль, оказываются высокоатерогенными.

Следует отметить, что из качественных изменений липопротеинов при МС выделяют следующие: повышенное содержание малых плотных ЛПНП, которые образуются из ЛПНП, перегруженных ТГ и обладающих повышенной атерогенностью, и неферментное гликозилирование входящих в состав липопротеинов белков. По данным ряда исследователей, эти процессы напрямую зависят от гипергликемии и приводят к образованию модифицированных гликозилированных липопротеинов; они обладают замедленной способностью удаляться из кровотока, в результате чего они быстрее и легче захватываются макрофагами с образованием пенистых клеток, что является ключевым моментом в патогенезе атеросклероза. Перекисное окисление липидов, содержащихся в липопротеинах, также приводит к их качественным изменениям. У пациентов с МС отмечаются изменения структуры ЛПВП, которые приводят к нарушениям обратного транспорта ХС. Качественные изменения ЛПВП заключаются в увеличении содержания в них ТГ, гликозилировании входящих в их состав белков и перекисном окислении.

Исследования последних лет показали, что в основе патогенеза дислипидемии при МС лежит ИР. Резистентность к инсулину приводит к усилению липолиза и высвобождению большого количества свободных или неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) из жировой ткани в портальную вену, что в сочетании с повышенным содержанием глюкозы в крови дает дополнительное количество субстрата для синтеза ТГ в печени. Синтезируется большое количество аполипопротеина В и ЛПОНП, богатых ТГ. Секретируемые ЛПОНП в кровяном русле подвергаются воздействию фермента липопротеинлипазы. При этом образуются частицы ЛППП, а после действия на них печеночной триглицеридлипазы — частицы ЛПНП. Активность липопротеинлипазы контролируется содержанием инсулина в крови. При МС этот фермент оказывается резистентным к действию инсулина, что замедляет удаление ЛПОНП из кровотока. По данным A. Grimaldi и соавт. (1999), дефект функции липопротеинов проявляется также понижением содержания ХС ЛПВП. Так как частицы ЛПВП образуются при трансформации липидов и аполипопротеинов, циркулирующих ЛПОНП в процессе их гидролиза липопротеинлипазой, пониженная скорость распада ЛПОНП при ИР может быть одной из причин снижения образования ЛПВП.

По данным ряда исследований, уровни ТГ и ОХС являются независимыми факторами риска развития ИБС у больных МС, а при их сочетании риск сердечно-сосудистых осложнений еще больше возрастает. По мнению A. Fontbonne и соавт. (1989), уровень ТГ и ХС ЛПВП имеет бóльшую прогностическую значимость при МС, чем у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. В исследовании, проведенном E. Widen и со-

авт. (1992), у пациентов с ИР была выявлена прямая корреляция между уровнем глюкозы в крови и ТГ. Гипергликемия, особенно постпрандиальная, наряду с ИР является важным фактором в развитии не только дислипидемии, но и атеросклероза при МС. В последние годы большое значение придается также повышению уровня ТГ, особенно в постпрандиальный период. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что постпрандиальная гипертриглицеридемия способствует снижению уровня ХС ЛПВП, образованию мелких плотных частиц ЛПНП и нарушению системы гемостаза — повышению фактора VII и PAI-1, а также нарушению реологических свойств крови.

Хроническая постпрандиальная гиперлипидемия и гипергликемия приводят к интенсивному образованию свободных радикалов — высокореакционных соединений, которые взаимодействуют с молекулами липидов. Кроме того, они связываются с молекулой NO и ингибируют такие его эффекты, как вазодилатация, подавление адгезии лейкоцитов, активации, секреции и адгезии тромбоцитов, угнетение экспрессии противовоспалительных генов, пролиферации гладкомышечных клеток.

Таким образом, при оксидативном стрессе не только утрачиваются антиатерогенные защитные свойства NO, но и присоединяются дополнительные патологические механизмы повреждения эндотелия. Происходит усиление адгезии лейкоцитов к эндотелию, усиление адгезии и агрегации тромбоцитов и повышение пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Окисленные липиды еще более ингибируют активность NO, стимулируют секрецию вазоконстрикторов — эндотелина-1, тромбоксана B_2, которые не только вызывают вазоспазм, но и усиливают пролиферацию клеток сосудов, а возможно, и являются индукторами апоптоза эндотелиоцитов.

7.1.4.4. Инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и ИНСД

Под ИР следует понимать первичное, селективное и специфическое нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями (преимущественно скелетными мышцами) и приводящее к хронической ГИ. При этом клинические проявления ИР делятся на две категории: вызванные недостатком функциональных дефектов инсулина и обусловленные его избыточной концентрацией в плазме. К первым могут быть отнесены нарушения углеводного обмена в виде НТГ и СД, ко вторым — АГ, СПКЯ у женщин с явлениями гиперандрогении и черного акантоза. Селективный характер ИР означает, что отдельные эффекты инсулина сохраняются, например реабсорбция натрия в почечных канальцах или влияние на отдел СНС.

Нарушение толерантности к глюкозе подразумевает снижение утилизации глюкозы в тканях организма, не имеет клинических проявлений и определяется только при проведении теста на толерантность к глюкозе. Проведенное в Париже проспективное исследование показало, что процент лиц с проявлениями МС был в 2–3 раза выше в группе с НТГ или СД, чем у лиц с нормальными показателями углеводного обмена.

Следует отметить, что НТГ относится к нестабильному состоянию. Так, НТГ может нормализоваться, оставаться без динамики и примерно в 25–30% случаев переходить в ИНСД. Значительный процент перехода НТГ в СД 2-го типа объясняется тем, что лица с НТГ чаще страдают ожирением и имеют наследственную отягощенность по СД. У них чаще, чем у лиц с нормогликемией, определяется высокий уровень инсулина и значительная ИР.

Артериальная гипертензия также чаще обнаруживается у лиц с НТГ. Нарушение толерантности к глюкозе выявляется у пациентов с пограничной АГ. Отмечено повышение уровней ХС, ТГ и снижение ХС ЛПВП у лиц с НТГ по сравнению со здоровыми лицами. Большую распространенность ИБС, АГ среди лиц с НТГ исследователи связывают с наличием у этого контингента гиперинсулинемии. Отмечена способность СЖК тормозить ответ β-клеток на глюкозу.

Важно отметить, что ИР и гиперинсулинемия, свойственные абдоминальному ожирению, — это факторы развития ИНСД.

По данным некоторых исследователей, гипергликемия и явные признаки СД 2-го типа возникают лишь в тех случаях, когда избыточное количество инсулина не в состоянии «преодолеть» ИР.

Проведенные исследования показали, что в развитии ИНСД имеют значение две группы факторов: 1) снижающие чувствительность тканей к инсулину; 2) обеспечивающие ответ панкреатических β-клеток, которые можно рассматривать как компенсаторные. Показано, что наличие ИР на несколько лет опережает развитие ИНСД; за это время происходит постепенное истощение компенсаторных возможностей β-клеток и возникает нарушение толерантности к углеводам, которое становится стойким.

Предполагают, что компенсаторные возможности β-клеток определены генетически. В основе сниженной

чувствительности рецепторов к инсулину лежит генетический дефект на пострецепторном уровне.

Становится понятным, почему у одних больных на фоне ИР толерантность к углеводам нарушается, а у других при той же степени выраженности инсулинорезистентности ИНСД не развивается.

До настоящего времени не ясно, какие процессы лежат в основе «истощения» β-клеток. На некоторых патогенетических этапах, когда гипергликемия еще не резко выражена и непостоянна, она приобретает т.н. глюкозотоксичность, т.е. состояние длительной хронической гипергликемии, которое приводит к снижению секреторного ответа β-клеток на стимуляцию повышенным уровнем глюкозы в крови. Это проявляется как снижением или полным отсутствием 1-й фазы секреции инсулина, так и нарушением пульсирующей секреции инсулина.

Следующая причина нарушения функции β-клеток при СД 2-го типа — снижение их массы. Отмечается нарушение конверсии проинсулина в инсулин, увеличение интермедиатных форм инсулина, которые, как и сам проинсулин, обладают незначительной сахароснижающей активностью.

При ИНСД также имеет место нарушение инсулинрецепторного взаимодействия: уменьшение количества рецепторов к инсулину, снижение их аффинности, снижение чувствительности рецепторов к инсулину на тканевом уровне, а также уменьшение ответной секреции инсулина поджелудочной железой на повышение уровня глюкозы в крови, что сопровождается усилением проявлений ИР.

7.1.4.5. Инсулинорезистентность и артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия включена в комплекс симптомов, составляющих МС. Значительная роль в патогенезе АГ при МС принадлежит ИР и компенсаторной ГИ. Связь ГИ и АГ настолько очевидна, что еще у здоровых лиц с ГИ можно в скором времени прогнозировать развитие АГ. АГ у больных с ИР также, вероятно, генетически детерминирована. По данным S. Haffner и соавт. (1988), у здоровых потомков, родители которых страдали АГ, выявляется ИР. В научной литературе существует несколько теорий, объясняющих взаимосвязь АГ и ИР. Так, S. Haffner и соавт. (1988, 1992) высказали предположение, что возникновение ИР возможно вследствие длительного течения АГ, с другой стороны — ИР может приводить к развитию АГ. Еще одна теория обсуждает возможность того, что и ИР, и АГ могут являться параллельными последствиями общей патологии, так как известно, что у многих больных с АГ определяется нормальная чувствительность тканей к инсулину и в то же время не у всех больных с ИР развивается АГ.

В настоящее время накоплено достаточно информации, основанной на большом количестве экспериментальных и клинических исследований, о влиянии ГИ в условиях ИР на ССС и СНС. Показано, что инсулин в больших количествах путем трансцитоза проникает через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса. Там инсулин, связываясь со специфическими рецепторами нейронов дугообразного и паравентрикулярного ядер, оказывает влияние на нейрогуморальную систему, воздействующую, в свою очередь, на функционирование ССС: происходит блокирование парасимпатической нервной системы, в то же время возбуждающие импульсы от дугообразного и паравентрикулярного ядер передаются на симпатические ядра, что приводит к повышению активации СНС и сопровождается повышенным выбросом норадреналина из окончаний симпатических нервов. Снижение активности парасимпатической нервной системы и повышение влияния СНС приводит к увеличению сердечного выброса, частоты сердечных сокращений и снижению вариабельности сердечного ритма, что вызывает спазм сосудов и повышение общего периферического сосудистого сопротивления.

По данным K. Kamide и соавт. (1998), ИР усиливает синтез ангиотензина II, что вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая также участвует в генезе АГ.

Допускается, что у разных больных ГИ и ИР, являясь первичными метаболическими дефектами, могут вызывать развитие АГ, вовлекая разные пути или их сочетания.

На фоне ГИ усиливается обратный транспорт натрия и воды в почках, что далее может приводить к гиперволемии. При повышении концентрации инсулина не исключена стимуляция активности симпатоадреналовой системы; наконец, при ГИ возможна стимуляция тканевых факторов роста, что будет далее приводить к гипертрофии элементов сосудистой стенки (в частности, мышечной оболочки и интимы). По данным ряда авторов, ИР, наблюдающаяся при МС, может приводить к снижению активности мембранного фермента Na^+-K^+-зависимой АТФ-азы. Это далее будет вести к накоплению ионов натрия (Na^+) внутри клеток, в т.ч. и в гладкомышечных элементах сосудов,

akusher-info.ru

и в повышении их чувствительности к прессорному действию катехоламинов и ангиотензина.

При этом отмечается, что у одних может преобладать задержка натрия и воды, а у других — усиление сердечного выброса и периферическая вазоконстрикция. Это будет обусловливать некоторые различия в клинической картине и данных лабораторных исследований.

Существенно еще и то, что один и тот же механизм развития АГ может зависеть от разных моментов. Так, например, задержка натрия вызывается как прямым действием инсулина, так и опосредованным, через активацию симпатоадреналовой системы, а затем системы ренин–ангиотензин.

Также в условиях ИР страдает и извращается функция эндотелия сосудов, который представляет собой один из главных органов-мишеней при ИР. Эндотелий сосудов секретирует большое количество вазоактивных веществ. В нормальных условиях выработка эндотелием вазоконстрикторов (эндотелина-1, ангиотензина) и вазодилататоров (простациклина, оксида азота) находится в равновесии. При различных заболеваниях возникает т.н. *дисфункция эндотелия* — нарушение продукции вазоактивных медиаторов: усиление выработки вазоконстрикторов и снижение — вазодилататоров.

По данным И.Е. Чазовой и соавт., у всех обследованных пациентов с МС было выявлено нарушение секреции вазоактивных медиаторов (эндотелина-1, тромбоксана B_2, 6-кетопростагландина и оксида азота) с преобладанием вазоактивных медиаторов, приводящих к спазму сосудов. Причем у больных СД эти изменения были достоверно более выраженными, чем у пациентов без СД.

Вероятно, в ряде случаев АГ может быть первичным звеном в патогенезе МС. Длительная, нелеченая или плохо леченая АГ вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, к относительной ГИ и ИР, а ИР вызывает уже известные эффекты со стороны эндотелия, нарушение обменных процессов.

7.1.4.6. Метаболический синдром — дисфункция эндотелия, синдром системного воспалительного ответа и фактор риска развития атеросклероза

Один из первичных дефектов, лежащих в основе развития ИР, — это дисфункция эндотелия. Эндотелий сосудов обладает метаболической и секреторной активностью и играет ключевую роль в регуляции тонуса и проницаемости сосудов.

Эндотелий сосудов представляет собой гормонально активную ткань, которую условно называют *самой большой «эндокринной железой» человека* [Иванов О.В. и др., 1997].

Центральную роль в патогенезе системного ответа на воспаление играет эндотелиальная дисфункция. В результате повреждения эндотелия развивается каскад патологических процессов, прогрессирует тканевая гипоксия, возникают глубокие нарушения в системе гемостаза и развивается ДВС-синдром, что в совокупности приводит к необратимым нарушениям функций всех органов и тканей. Эндотелий вовлекается в целый ряд патологических процессов, включая сепсис, атеросклероз, СД, АФС, гестоз, онкологические и аутоиммунные заболевания.

Эндотелий представляет собой высокоспециализированный метаболически активный монослой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность сосуда. Долгое время эндотелий рассматривали лишь как пассивный барьер между циркулирующей в сосудах кровью и тканями, однако результаты детального изучения его строения и функций потребовали коренного пересмотра такого подхода.

Эндотелий тонко реагирует как на провоспалительные, так и на противовоспалительные сигналы, регулирует множество биологических процессов, включая сосудистый тонус, коагуляцию и тромбообразование, воспалительные и иммунные реакции, репарацию и целый ряд метаболических реакций организма. Являясь одной из основных мишеней для цитокинов, сами эндотелиальные клетки вырабатывают широкий спектр цитокинов, факторов роста, вазоактивных медиаторов.

В норме антикоагулянтная и антитромботическая способность эндотелия преобладает над его прокоагулянтными свойствами. Однако под действием повреждающих факторов изменяется фенотип эндотелиального слоя и проявляется его прокоагулянтная активность. Повреждение эндотелия может быть результатом воздействия различных стимулов, включая механическую травму сосудов, провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-1β, IL-6), эндотоксины и другие компоненты клеточной стенки бактерий, атерогенные стимулы (ЛПНП, гомоцистеин), иммунные комплексы.

Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных

факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Именно клетки эндотелия первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, окисленными ЛПНП, гиперхолестеринемией, высоким гидростатическим давлением внутри выстилаемых ими сосудов (при артериальной гипертонии), с гипергликемией (при СД). Все эти факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов, дисфункции эндотелия как эндокринного органа и ускоренному развитию ангиопатий и атеросклероза.

Повреждение ЛПНП и белков из-за воздействия повышенных уровней глюкозы и свободных радикалов усиливает воспалительные процессы в организме и, в частности, в сосудистой стенке. Появляются маркеры воспаления — С-реактивный белок в крови, который синтезируется в печени; увеличивается активность макрофагов; воспалительные цитокины в избытке вырабатываются в жировой ткани. Хроническое воспаление в сосудистой стенке ускоряет развитие атеросклероза. Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, что дает начало формированию атеромы.

Имеющаяся у таких больных дисфункция эндотелия способствует атерогенезу: при гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа С, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелийзависимую релаксацию сосудов. Кроме того, гипергликемия активирует процессы перекисного окисления, продукты которого угнетают эндотелиальную продукцию оксида азота, не только вызывающего расширение сосудов, блокирующего пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствующего адгезии клеток крови, но и обладающего антиагрегантным действием. Активация перекисного окисления в клетках эндотелия при МС приводит к усилению продукции эндотелина-1, тромбоксана A_2, простагландина F_1 и уменьшению простациклина, что способствует вазоконстрикции, тромбообразованию и прогрессированию эндотелиопатии.

Таким образом, развивающиеся в этих условиях нарушение архитектоники эндотелиальных клеток, повышение их проницаемости для альбумина, усиление секреции сосудосуживающего эндотелина-1 и ремоделирование стенок сосудов приводит не только к развитию, но и к прогрессированию атеросклероза. Огромный вклад в развитие атеросклероза вносит сопутствующее гипергликемии гликирование белков (гемоглобина, альбумина, фибрина, коллагена, липопротеинов, белков клеточных мембран, в т.ч. гликопротеиновой системы печени), нарушение функции которых ведет к выраженной гипоксии тканей со всеми вытекающими отсюда последствиями:

- гликированные ЛПОНП не распознаются их нормальными рецепторами, они дольше циркулируют в плазме, и период полураспада этих соединений в плазме возрастает;
- гликирование ЛПВП, обладающих атеропротекторным действием, напротив, ведет к ускоренному их метаболизму;
- гликированный коллаген в 2–3 раза быстрее связывается с ЛПОНП, приводя к более быстрой липидной инфильтрации сосудистой стенки и образованию атеросклеротических бляшек; к тому же он менее растворим в жидких средах организма и более устойчив к разрушающему действию коллагеназы.

Дискутируется *вопрос о причинно-следственных взаимосвязях синдрома ИР и эндотелиальной дисфункции.* Существуют *две точки зрения на причину эндотелиопатии при МС.*

Сторонники первой гипотезы утверждают, что дисфункция эндотелия вторична по отношению к имеющейся ИР, т.е. является следствием тех факторов, которые характеризуют состояние ИР, — гипергликемия, АГ, дислипидемия. При гипергликемии в клетках эндотелия активируется фермент протеинкиназа С, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД). Кроме того, гипергликемия активирует процессы перекисного окисления, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия. При АГ повышенное механическое давление на стенки сосудов приводит к нарушению архитектоники клеток эндотелия, повышению их проницаемости для альбумина, усилению секреции сосудосуживающего эндотелина-1 и ремоделированию стенок сосудов. Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, что дает начало формированию атеромы. Все перечисленные состояния, повышая проницаемость эндотелия, экспрессию адгезивных молекул, снижая ЭЗВД, способствуют прогрессированию атерогенеза.

Сторонники другой гипотезы считают, что эндотелиопатия является не следствием, а причиной развития ИР и связанных с ней состояний (гипергликемии, гипертонии, дислипидемии). Действительно, для того чтобы соединиться со своими рецепторами, инсулин должен пересечь эндотелий и попасть в межклеточное

пространство. В случае первичного дефекта клеток эндотелия трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается. Следовательно, может развиться состояние ИР. В таком случае ИР будет вторичной по отношению к эндотелиопатии. Для того чтобы доказать эту точку зрения, необходимо исследовать состояние эндотелия до появления симптомов ИР у лиц с высоким риском развития МС.

Таким образом, ИР и дисфункция эндотелия тесно связаны друг с другом и участвуют в формировании порочного круга, приводящего к метаболическим и сердечно-сосудистым осложнениям.

Предположительно, к группе высокого риска формирования синдрома ИР относятся дети, родившиеся с массой тела менее 2,5 кг [Barker D.J.P. et al., 1993]. Именно у таких детей впоследствии в зрелом возрасте появляются признаки МС. Связывают это с недостаточной внутриутробной капилляризацией развивающихся тканей и органов, включая поджелудочную железу, почки, скелетную мускулатуру. При обследовании детей в возрасте 9–11 лет, родившихся с низкой массой тела, было обнаружено достоверное снижение эндотелийзависимой релаксации сосудов и низкий уровень антиатерогенной фракции ЛПВП, несмотря на отсутствие у них других признаков ИР. Это исследование позволяет предположить, что эндотелиопатия первична по отношению к ИР.

До настоящего времени не получено достаточно данных в пользу первичной или вторичной роли эндотелиопатии в генезе ИР. В то же время вероятен тот факт, что дисфункция эндотелия — это первое звено в развитии атеросклероза, связанного с МС.

Немаловажное значение в формировании эндотелиальной дисфункции может иметь характерное для таких больных усиление оксидативного стресса. Оксидативный стресс вызывает повреждение многих функций эндотелия, включая регуляцию сосудистого тонуса. Инактивация оксида азота супероксидом и другими реактивными свободными радикалами встречается при таких состояниях, как АГ, СД, курение, гиперхолестеринемия. Немаловажное значение в изменениях функционирования эндотелия может иметь и характерное для таких больных усиление процессов перекисного окисления.

Таким образом, дополнительный вклад в поддержание хронического воспаления и эндотелиопатии вносит оксидативный стресс, который многие авторы считают еще одной характерной чертой МС.

В условиях МС повышен провоспалительный статус. Происходит гиперпродукция специфических и неспецифических медиаторов воспаления: комплемента, лейкотриенов, простагландинов, простациклина, цитокинов (TNF-α; IL-1, -6, -8), гистамина, интерцеллюлярной и сосудистой молекул адгезии-1 (ICAM-1, VCAM-1), фактора активации тромбоцитов, токсических метаболитов кислорода и других свободных радикалов, кинин-калликреиновой системы, что дополнительно приводит к активации системы гемостаза.

В ряде исследований было показано, что циркуляция таких маркеров воспаления, как фибриноген, СРБ, лейкоциты, антиген тканевого активатора плазминогена (t-PA), D-димер, FVIII, фактора фон Виллебранда (vWF), взаимосвязана с абдоминальным типом ожирения и другими компонентами МС как у лиц без СД, так и у лиц с ИНСД. В данном случае можно говорить о том, что в условиях МС имеет место проявление синдрома системного воспалительного ответа (ССВО).

ССВО представляет собой симптомокомплекс, характеризующий выраженность воспалительной реакции в системе эндотелиоцитов, а следовательно, и направленность воспалительного ответа на повреждение. Важно, что при наличии генетических форм тромбофилии, АФС, гипертонической болезни, диабете, МС и другой экстрагенитальной патологии системная воспалительная реакция приобретает генерализованный характер и проявляется тромбофилическим состоянием с возможными последующими осложнениями.

Все больше фактов свидетельствует о том, что в патогенезе атеросклероза не последнюю роль играют реакции, которые принято относить к воспалительным.

Воспаление — это неспецифическая патогенетически единая реакция организма, которая формируется в ответ на появление во внеклеточной среде эндо- и экзогенных патогенов; синдром неспецифической защиты хозяина, при котором *in vivo* происходит активация многокомпонентной функции многоклеточного организма.

Намного чаще в организме происходит асептическое воспаление, которое формируется в ответ на появление во внутрисосудистом русле эндогенных патогенов. Такими патогенами служат макромолекулы протеинов, которые не являются физиологичными компонентами крови.

К белкам острой фазы относятся СРБ, α_2-макроглобулин, гаптоглобин, церулоплазмин и амилоиды А и Р, циркулирующие молекулы клеточной

адгезии: VCAM-1 и ICAM-1, Е-селектин, фибриноген и протромбин. Белком острой фазы является и аполипопротеин(а), который в крови в ассоциации с ХС ЛПНП формирует липопротеин(а).

Один из ключевых моментов процесса атерогенеза — миграция моноцитов через эндотелий. Активная роль эндотелиальной выстилки сосудов состоит в синтезе т.н. *адгезивных молекул,* которые, распознавая специфические места связывания на лейкоцитах, направляют их в субэндотелиальный слой. В настоящее время описаны т.н. селектины, из них на эндотелии экспрессируются Р- и Е-типы, иммуноглобулиноподобные молекулы и некоторые представители семейства интегринов. Показано, что часть этих молекул появляется на эндотелиальной мембране после активации эндотелиоцита. Активирующими выработку адгезивных молекул стимулами могут служит факторы риска атеросклероза, такие, например, как гиперхолестеринемия. Существенную роль в активации эндотелиоцитов могут играть компоненты системы комплемента. Действие «комплекса, атакующего мембраны» — конечного продукта каскада активации системы комплемента — на эндотелий вызывает секрецию IL-8, белка хемотаксиса моноцитов-1, экспрессию адгезивных молекул (Р- и Е-селектинов) и секрецию vWF.

Эндотелий осуществляет и синтез целого ряда факторов роста, участвующих в формировании атеросклеротического поражения. Увеличение их продукции также происходит под действием медиаторов воспаления и факторов риска атеросклероза.

В течение последних лет ведется поиск инфекционного агента (или агентов), ответственных за инициацию такого воспаления. Главным кандидатом на сегодняшний день является *Chlamydia pneumoniae.* Хламидии могут размножаться внутри эндотелиальных клеток и макрофагов, вызывая локальное воспаление и активацию атеросклеротического процесса.

Хотя наиболее ранним белком острофазового ответа является амилоид А, методические трудности его определения привели к тому, что чаще о воспалении судят по содержанию СРБ в сыворотке крови.

Воспаление может содействовать развитию атеросклероза. Высокий уровень СРБ и фибриногена ассоциируется с возрастанием риска острой коронарной болезни. Хроническое вялотекущее воспаление — важный фактор риска развития острой коронарной болезни, прогрессирования атеросклероза на фоне увеличения ЛПНП. Исследования последних лет выявили тесную взаимосвязь между повышенным уровнем СРБ и увеличением риска развития атеросклероза.

В литературе представлены данные о влиянии свободно-радикального окисления на функциональную систему холестеринового обеспечения. Под действием свободных радикалов изменяется структура и функция апопротеина В, и образующиеся при этом оЛПНП повреждают эндотелий сосудов как свободнорадикальные соединения. Изменения синтеза ЛПВП в печени способствуют уменьшению их антиоксидантных свойств и способности транспорта холестерина из сосудов в печень. Под влиянием свободных радикалов у липопротеинов появляются антигенные детерминанты, на которые образуются соответствующие антитела. Образующиеся при этом комплексы иммуноглобулинов также оказывают патогенное действие.

Свободно-радикальное влияние определяет повреждение эндотелия сосудов, усугубляемое действием оЛПНП и ЛПОНП. Изменчивость соотношения про- и антиоксидантов (в т.ч. и антиоксидантной активности ЛПВП) объясняет трансформацию доброкачественной бляшки в злокачественную.

Активность свободных радикалов ограничивается антиоксидантами, которые разрывают цепи молекул при реакциях свободно-радикального окисления, разрушают молекулы перекисей. К числу ферментных антиоксидантов относятся супероксиддисмутаза, глютатион-пероксидаза, каталаза, находящиеся в клеточных структурах. Неферментные антиоксиданты (витамины Е, К, С, убихиноны, триптофан, фенилаланин, церулоплазмин, трансферрин, гаптоглобин, глюкоза, каротиноиды) блокируют активность свободных радикалов в крови. Изменения структуры и функции субстратов, на которые действуют свободные радикалы, зависят в конечном счете от соотношения активности свободных радикалов и антиоксидантов.

При ИР нарушается синтез оксида азота в сосудистой стенке, который оказывает сдерживающее влияние на пролиферацию гладкомышечных клеток и адгезию моноцитов к эндотелию сосудистой стенки, снижает перекисное окисление липидов (ПОЛ), т.е. предохраняет стенки сосудов от повреждения. Поэтому развивающаяся эндотелиопатия способствует ускорению атеросклеротических повреждений сосудов, что подтверждено многочисленными исследованиями.

Кроме того, гликозилирование различных клеточных рецепторов приводит к нарушению клеточных взаимодействий и развитию аутоиммунных процессов.

akusherstvo.ru

7.1.4.7. Метаболический синдром и витаминно-минеральный дисбаланс

Установлено, что при МС характерны оксидативный стресс, активизация ПОЛ. Изменения углеводного и липидного обменов при МС выступают основными факторами усиления процессов свободно-радикального окисления, что обусловливает большую потребность организма в биоантиоксидантах, в т.ч. и в витаминах — антиоксидантах. В защите организма от свободных радикалов большую роль играют витамины А, С, Е. Активно на энергетические процессы в организме влияет достаточное поступление витаминов группы В (B_1, PP, B_5, B_6), которые являются важными участниками метаболических реакций в организме. По данным ряда авторов, витаминный статус у больных с МС характеризуется дефицитом в организме витаминов А, Е и С, который усиливается при прогрессировании клинико-метаболической декомпенсации и тяжести течения ИНСД. В исследованиях было показано, что использование в комплексной терапии МС витаминных комплексов, антиоксидантов приводит к снижению содержания продуктов ПОЛ в плазме и эритроцитах, способствует более быстрой и полной компенсации нарушений углеводного, липидного обменов, а также уменьшению степени выраженности клинической симптоматики.

В ряде исследований было показано, что дефицит витамина D может быть фактором риска развития МС.

При метаболическом синдроме и СД, как правило, отмечается выраженный дефицит магния. Для лиц с МС, особенно с гипертонией, СД, по-видимому, требуется ежедневный прием дополнительных количеств магния. Надо отметить, что кальций и магний являются физиологическими партнерами в соотношении 2:1. Роль кальция в процессах обмена веществ многогранна. Существуют данные, что дополнительное снабжение кальцием способствует нормализации уровня глюкозы натощак и повышению чувствительности к инсулину.

7.1.5. Метаболический синдром и нарушения в системе гемостаза

Эпидемиологические данные, полученные в ходе нескольких проспективных исследований, позволили предположить существование связи между концентрацией фибриногена, другими гемостатическими и фибринолитическими факторами и возникновением ССЗ. Среди вышеуказанных параметров независимыми и одними из решающих факторов риска возникновения ССЗ являются фибриноген и изменения в системе фибринолиза при МС.

Избыточное накопление висцеральной жировой ткани в настоящее время считается основным фактором риска заболеваемости и смертности от ССЗ. Увеличение риска при ожирении связывают с метаболическими и гемодинамическими нарушениями. В самом деле, нарушение метаболизма липопротеинов, гомеостаза инсулина и глюкозы, гипертензия давно признаны основными факторами риска ССЗ. Нарушения в системе гемостаза и фибринолиза относят к дополнительным предрасполагающим факторам, укладывающимся в *понятие метаболического синдрома.*

Были получены многочисленные данные, указывающие на причинно-следственные связи между повышением концентрации фибриногена и атеросклеротическими процессами. Повышение концентрации фибриногена может приводить к нарушению реологических свойств крови, усиливать вязкость крови, создавать гиперкоагуляционный фон МС. J.D. Brunzell к компонентам МС относит предрасположенность к тромбозам и повышенный уровень PAI-1.

По предложению Cigolini в 1994 г. гиперфибриногенемия считается составляющей МС, наравне с гипертриглицеридемией и гиперинсулинемией.

Определенное значение в увеличении концентрации фибриногена в крови при МС придается влиянию повышенного количества IL-6, выделяемого активированными моноцитами и гладкомышечными клетками. Способствующим тромбообразованию фактором является усиление реакции высвобождения из активированных тромбоцитов тромбоксана A_2 и тромбоцитарного фактора роста, влияющих как на состояние сосудистой стенки, так и гемокоагуляцию.

В 1985 г. исследователи получили первые данные, указывающие на снижение фибринолитической активности у пациентов с МС.

Было установлено, что снижение фибринолитической активности связано с повышением концентрации PAI-1 в плазме крови. Впоследствии повышение концентрации PAI-1 признано независимым и весьма значимым фактором риска декомпенсации нарушений ССС, осложнений атеросклероза у лиц с СД 2-го типа и ожирением.

Активность PAI-1 в плазме достоверно коррелирует со степенью ожирения по данным ИМТ и ОТ/ОБ, а также с концентрацией циркулирующего инсулина и С-пептида. Следует отметить, что наиболее выраженная связь отмечена между PAI-1 и концентрацией инсулина. Триглицеридемия также важный фактор, соответствующий активности PAI-1.

У лиц с МС всегда имеет место ИР, которая связана с несколькими факторами риска ССЗ. Эти факторы риска включают: систолическая АГ (повышение САД), гипертриглицеридемия, увеличение ОТ/ОБ, НТГ, ГИ и низкий уровень ЛПВП. Было обнаружено, что уровень PAI-1 в плазме прямо коррелирует с ИР и, как было показано в исследованиях, прогнозирует развитие диабета. Схожие взаимоотношения были обнаружены между активностью PAI-1 в плазме, уровнем инсулина в плазме и ТГ у пациентов с ожирением, ИБС и СД 2-го типа.

Патофизиологические основы повышения концентрации и активности PAI-1 у лиц с МС многогранны, и для понимания их необходимо рассмотреть физиологическую функцию этого регулятора фибринолиза.

Протеолитический фермент плазмин образуется из своего неактивного предшественника при действии нескольких активаторов (известны два типа: тканевой и урокиназный активаторы плазминогена — t-PA и u-PA). Для каждого члена фибринолитической системы на поверхности многих клеток присутствуют рецепторные структуры, так что большинство реакций происходит на поверхности клеток.

Протеолитическая активность плазмина и его активаторов регулируется ингибиторами. Ингибитор плазмина — α_2-антиплазмин и α-макроглобулин. К ингибиторам активаторов плазминогена относятся четыре типа: PAI-1, -2, -3, протеаза-нексин.

Кроме этого, регуляция фибринолитической системы может происходить посредством внешних факторов — тромбин-активированного ингибитора фибринолиза (TAFI). TAFI относится к семейству карбоксипептидазы B, вырабатывается в основном в печени. При активации тромбином формируется активная форма TAFIa, или карбоксипептидаза U. TAFIa стабилизирует фибрин и ингибирует его лизис, предотвращая связывание плазминогена с фибрином.

PAI-1 является основным ингибитором активаторов плазминогена.

В настоящее время идентифицировано четыре PAI-1. Как упоминалось выше, к ним относятся PAI-1, -2, -3 и протеаза-нексин. PAI-1 обеспечивает до 60% общей ингибиторной активности в отношении активаторов плазминогена в плазме, и тем самым играет важную роль в регуляции фибринолиза. Повышение уровня PAI-1 связано с риском тромбозов. PAI-1 и PAI-2 отводится доминирующая роль в регуляции клинически значимого фибринолиза. Роль PAI-3 и протеазы-нексина в патологическом фибринолизе требует дальнейших исследований.

PAI-1. Ген PAI-1 локализован в 7-й хромосоме в диапазоне q21.3-22 и включает в себя 9 экзонов и 8 интронов. Молекула PAI-1 (Mr = 50 000 Да) состоит из 379 аминокислот. Он циркулирует в плазме крови, а также присутствует в α-гранулах тромбоцитов. PAI-1 синтезируется эндотелиальными клетками, моноцитами, макрофагами, гладкомышечными клетками, адипоцитами висцеральной жировой ткани. Эндотелиальные клетки и тромбоциты регулируют выделение PAI-1 в процессе фибринолиза. Концентрация PAI-1 в плазме крови составляет 5–20 нг/мл. PAI-1 наиболее эффективный ингибитор одноцепочечной и двуцепочечной форм t-PA и u-PA. Комплекс PAI-1 и протеина C взаимодействует с фибрином и блокирует выделение PAI-1 из эндотелия.

Синтез PAI-1 регулируется на уровне транскрипции. Индукторами синтеза являются липополисахарид (ЛПС), IL-1, TNF-α, фактор роста тромбоцитов-β, основной фактор роста фибробластов и ангиотензин II. Тромбоциты способствуют выделению и синтезу PAI-1 в эндотелии, секретируя фактор роста тромбоцитов-β.

In vitro гепарин способен снижать синтез PAI-1 эндотелиальными клетками. В отличие от эндотелия, синтез PAI-1 гепатоцитами не зависит от TNF-α. Инсулин способствует синтезу PAI-1 в гепатоцитах. PAI-1 синтезируется в активной форме и затем превращается в латентную форму, в которой активный участок становится скрытым. Витронектин стабилизирует PAI-1 в активной форме. PAI-1, находящийся во внеклеточном матриксе, способен регулировать активность плазминогена в тканях.

Регуляция гена PAI-1 осуществляется трансформирующим фактором-β, IL-1, TNF-α, тромбином и др. Следует отметить, что в промоторе гена PAI-1 расположен глюкозочувствительный триплет ЦАГА-бокс. Гипергликемия в эксперименте приводит к высвобождению репрессора белкового фактора транскрипции Spl, приводя к активации транскрипции этого гена. Однако одной гипергликемии для эффективной активации гена PAI-1 недостаточно. Было установлено, что гиперинсулинемия в сочетании с гипергликемией и гипертриглицеридемией приводят к более значительному повышению экспрессии этого гена и соответственно повышению концентрации PAI-1 в крови. Очевидно, что сочетание этих факторов наблюдается при МС, а значительное отложение жировой ткани способствует высокой степени ингибиции фибринолитической активности.

PAI-2. Известный также как ингибитор активатора плазминогена плацентарного типа PAI-2 присутствует в эпителии трофобласта. Ген PAI-2 локализован в 18-й хромосоме. Третий участок PAI-2 гена — это ДНК-связанный фрагмент, принимающий участие в реакциях воспаления. Секреция PAI-2 возрастает под воздействием эндотоксина на макрофаги. PAI-2 синтезируется лейкоцитами, моноцитами, макрофагами и некоторыми опухолевидными клетками. PAI-2 является ингибитором серпинов. В латентной форме он не существует. Физиологическая роль PAI-2 в регуляции нормального фибринолиза не совсем ясна. Однако установили, что степень ингибиции PAI-2 активаторов плазминогена в 10 раз слабее, чем у PAI-1. Однако PAI-2 эффективно ингибирует расщепленные формы урокиназы. Уровень PAI-2 в плазме повышается во время беременности; он играет важную роль в регуляции фибринолиза во время беременности в плаценте; и в меньшей степени — в регуляции нормального физиологического фибринолиза как у небеременных, так и у мужчин.

Повышение уровня ингибиторов активатора плазминогена является возможным механизмом снижения активности плазминовой системы. Эта гипотеза была подтверждена экспериментально на мышах.

В клинической картине повышение уровня PAI-1 наблюдается примерно у 20% пациентов с тромбофилиями. Особое место среди всех тромбофилических состояний занимают послеоперационные тромбозы глубоких вен (ТГВ), при которых часто отмечается повышение уровня PAI-1 как белка острой фазы, что в условиях предшествующей генетически обусловленной или приобретенной (АФС и пр.) тромбофилии приводит к т.н. «фибринолитическому срыву».

В настоящее время считается, что повышение уровня PAI-1 является маркером высокого риска инфаркта миокарда (ИМ).

Повышение уровня PAI-1, более того, ассоциируется с СД. Sneider и Sobel (1990) обнаружили, что инсулин и инсулиноподобный фактор роста типа 1 влияют на синтез PAI-1 и обладают синергичным эффектом на экспрессию PAI-1. Эти результаты соответствуют гипотезе, согласно которой гиперинсулинемия может нарушать фибринолитическую активность и тем самым способствовать атеросклерозу.

Механизмы, влияющие на секрецию PAI-1, остаются недостаточно изученными. Однако следует помнить, что причинами приобретенного увеличения уровня PAI-1 могут быть инсулин, липополисахарид, IL-1, ЛПОНП, глюкокортикоиды, свободные жирные кислоты, ангиотензин II, глюкоза, воспалительные цитокины: TNF-α, TGF-β. Риск тромбоза во много раз увеличивается при одновременном повышении уровня PAI-1 и дефиците протеина S.

Дефекты гена PAI-1. В настоящее время варианты полиморфизма гена PAI-1, а точнее специфические аллели, связывают с повышением концентрации PAI-1 в плазме. К ним относятся полиморфизмы «HindIII» (в рестрикционном участке гена), «(CA)n» (полиморфизм, связанный с повторяющимся CA-динуклеотидом) и единичная нуклеотидная замена или делеция (полиморфизм «4G/5G») в промоторном участке гена.

Генотип 1/1 полиморфизма «HindIII» ассоциируется с более высокой концентрацией PAI-1, чем генотип 2/2.

Уменьшение количества аллелей при полиморфизме повторяющихся динуклеотидных аллелей (меньше 8) также сопровождается повышением концентраций PAI-1 в плазме.

Наиболее частый полиморфизм 4-гуанодина («4G/5G») в промоторе PAI-1 ассоциируется с повышенной PAI-1-активностью. При гомозиготном носительстве аллеля «4G» отмечается более высокая активность PAI-1, чем у гетерозигот или гомозигот по аллелю «5G». Иначе говоря, вариант «4G/4G» ассоциируется с наибольшей активностью PAI-1, а вариант «5G/5G» — с нормальной или низкой активностью PAI-1.

Недавно были обнаружена крайне интересная закономерность: от генотипа PAI-1 зависит его регуляция липопротеином(а) и триглицеридсодержащими ЛПНП на уровне транскрипции.

Метаанализ исследований, посвященных изучению частоты венозных тромбозов и коронарных нарушений, свидетельствует о повышении риска коронарных нарушений в среднем в 1,3 раза.

В то же время, согласно большинству исследований, сниженная фибринолитическая активность (в результате повышения уровня PAI-1) положительно коррелирует с частотой острых инфарктов миокарда у мужчин моложе 40–54 лет.

Анализ же исследований типа случай–контроль свидетельствует о большей корреляции с острым ИМ, чем с нестабильной стенокардией или ангиографически подтвержденной болезнью коронарных сосудов.

Несмотря на противоречивые данные исследований, несомненно, что при наличии дополнительных факторов (другие генетические дефекты или циркуляция антифосфолипидных антител, СД, ожирение и пр.) риск как артериальных, так и венозных тромбозов увеличивается.

Регуляция концентрации PAI-1. Механизмы, регулирующие секрецию PAI-1 различными клетками в плазму, до настоящего времени изучены не полностью. Помимо генетических факторов, ряд приобретенных факторов также влияет на уровни PAI-1 в плазме. Известно, что эндотелиальные клетки начинают усиленно продуцировать PAI-1 в ответ на стимуляцию липополисахаридом или цитокинами. Более того, инсулин выступает как мощный индуктор секреции PAI-1 культурой клеток печени. Аполипопротеин-β-содержащие липопротеиновые частицы, такие как «нагруженные» триглицеридами ЛПОНП и оЛПНП, также стимулируют продукцию PAI-1 культурой человеческих эндотелиальных клеток. Регуляция секреции PAI-1 под действием ЛПОНП эндотелиальными клетками и гепатоцитами осуществляется с участием специфических ЛПНП-рецепторов.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что уровень PAI-1 в плазме коррелирует с рядом метаболических и клинических параметров, как, например, сывороточная концентрация ТГ, плазменный уровень инсулина, ИМТ. Уровень PAI-1 также типично повышается при воспалении. Кроме того, отмечается обратная зависимость между уровнем тестостерона и концентрациями инсулина, ЛПВП, холестерина и PAI-1 у мужчин.

В этой связи крайне интересно, что в последние годы обнаружена ассоциация между метаболическим синдромом (или синдромом X), который классически сопровождается ИР, висцеральным ожирением, гипертензией и дислипидемией и повышенным уровнем PAI-1. В настоящее время особое внимание уделяется изучению тромбофилических осложнений при МС.

К другой нозологии, также ассоциирующейся с повышением концентрации PAI-1 в плазме, относятся СД 2-го типа. Патогенез хорошо известных сосудистых расстройств при диабете составляют нарушения функции тромбоцитов, факторов свертывания и фибринолитической активности и, как следствие, эндотелиальные повреждения, атеросклероз и тромбоз.

Среди основного объединяющего фактора для МС и СД 2-го типа выделяют ИР и, соответственно, гиперинсулинемию, помимо нарушения липидного обмена.

Источником PAI-1 в условиях ИР может быть жировая ткань, в основном стромальные клетки висцеральной жировой ткани. Обнаруженная прямая корреляция между плазменным уровнем PAI-1 и стеатозом печени свидетельствует, что печень также вовлечена в процесс избыточного синтеза PAI-1 при ИР. В условиях ИР к возможным индукторам PAI-1 относятся инсулин, глюкокортикоиды, ЛПОНП, СЖК, глюкоза и ангиотензин-2, а также воспалительные цитокины TNF-α и TGF-β. IL-6, продуцируемый жировой тканью, прямо стимулирует синтез фибриногена в печени. Кроме того, при ожирении повышаются уровни факторов VIII и/или VII.

Высокая концентрация в крови PAI-1 при МС признана независимым фактором риска декомпенсации изменений в ССС. Было установлено, что повышение уровня PAI-1 в крови не зависит от типа ожирения, однако в некоторых исследованиях утверждается, что висцеральное ожирение, в частности накопление жировой ткани в сальнике, сопровождается более высоким уровнем PAI-1 в крови. Кроме этого, Eriksson (1998) в свой работе подчеркнул, что степень секреции PAI-1 адипоцитами прямо зависит от липидного содержания и размеров адипоцита.

Помимо высвобождения PAI-1 адипоцитами при МС наблюдается усиление высвобождения PAI-1 из эндотелиальных клеток — другого основного источника ингибитора. Было установлено, что экспрессия гена PAI-1 в эндотелиальной клетке прямо зависит от концентрации атерогенных ЛПНП. Эндоцитоз этих структур эндотелиальными клетками приводит к активации внутриклеточных механизмов, приводящих к усилению экспрессии этого гена и высвобождению избыточного количества PAI-1.

Присутствие одновременно всех этих факторов повышает риск сосудистых осложнений у лиц с ожирением и ИР. В настоящее время стало известно, что подавление фибринолиза в условиях ИР также обусловлено повышением другого ингибитора фибринолиза — TAFI.

В условиях физиологической нормы уровень PAI-1 «подчиняется» циркадным ритмам — с повышением концентрации в поздние утренние часы. Это коррелирует с большей частотой острых ИМ, инсультов и внезапной смерти в основном в это время суток.

Однако такой циркадный ритм нарушается у пациентов с диабетом, характерно, что и инфаркты у них развиваются чаще в утренние часы.

У пациентов с диабетом отмечается высокая резистентность к тромболитической терапии ИМ или периферической артериальной окклюзии. К основным причинам резистентности относятся высокий уровень PAI-1 и высокая агрегационная активность тромбоцитов.

Это ставит определенные трудности при ведении пациентов с ИР и высоким уровнем PAI-1 не только

в кардиологической или хирургической, но и в акушерско-гинекологической практике, поскольку уровень PAI-1 играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца, а также представляет собой независимый фактор тромбофилии. Это повышает риск ранних и поздних выкидышей, развития тяжелых гестозов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, не говоря о риске тромботических осложнений, который присутствует в течение всего гестационного процесса.

Исследования (проводимые нами в 2003–2005 гг. у 77 пациенток с МС) показали наличие мультигенной тромбофилии в 100% случаев. Особенность которой заключалась в превалировании в общей структуре генетических форм тромбофилии полиморфизма гена PAI-1 (92,2%) — 71 человек. Гомозиготная форма «4G/4G» мутации гена PAI-1 составила 84,5% наблюдений, гетерозиготная — 15,5% случаев.

Следует отметить, что, по предварительным данным, у женщин с СПКЯ и ИР отмечается достоверно чаще полиморфизм гена «4G/4G», что дополнительно обусловливает повышение уровня PAI-1 и риск как сосудистых заболеваний (в первую очередь атеросклероза), так и тромбозов, и тромбоэмболии.

В гинекологической практике высокий уровень PAI-1 важен с точки зрения назначения гормональных препаратов (ЗГТ и ОК).

ЗГТ с использованием физиологических доз эстрогенов ассоциируется с повышением уровня t-PA и снижением PAI-1, что свидетельствует об активации фибринолитической системы. Однако доказано, что эстрогены в фармакологических дозах и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов ($SERM_S$), применяемые у онкологических больных, ассоциируются с повышенным риском тромбоэмболических проявлений, особенно в комбинации с химиотерапией. Роль фибринолитической системы при этом менее ясна.

Относительно функционирования системы гемостаза у онкологических больных следует отметить, что в большинстве случаев имеет место активация ее, сопровождающаяся в т.ч. активацией фибринолиза с повышением уровней t-PA и u-PA и снижением PAI-1, что, возможно, является компенсаторной реакцией. В то же время повышение уровня PAI-1 в плазме и опухолевой ткани — плохой прогностический признак при карциномах молочной железы, простаты и легких в первую очередь.

В контексте повышенного тромбогенного риска PAI-1 обладает по меньшей мере двойным эффектом. С одной стороны, нарушается активация плазминогена и тем самым риск тромбоэмболических осложнений также повышается. С другой стороны, PAI-1 ингибирует апоптоз, а, как стало недавно известно, апоптозные клетки представляют фосфолипидные матрицы, необходимые для формирования протромбиназного комплекса и, следовательно, образования тромбина. Таким образом, повышение концентрации PAI-1 косвенно должно снижать тромбогенный эффект опухолевых клеток.

Повышение PAI-1 у онкобольных считается не только своеобразным маркером подавления апоптоза и, следовательно, дальнейшего роста и распространения опухолевых клеток, но и повышения тромбоопасности (так как помимо подавления фибринолиза присутствует активация коагуляционного каскада и тромбоцитарной активности). Излишне говорить, что у пациентов с генетическим полиморфизмом PAI-1 «4G/4G» риск как более быстрого роста злокачественных новообразований, так и тромбоэмболических осложнений также выше.

Тромбоэмболизм относится к основной причине преждевременной смерти онкобольных. Тому способствует множество тромбогенных факторов, среди которых повышение экспрессии тканевого фактора и опухолевого прокоагулянта (цистеиновая протеаза, прямо активирующая фактор X) опухолевыми клетками. Поэтому для предотвращения тромбозов необходим адекватный фибринолитический ответ. Таким образом, определение уровня ингибиторов фибринолиза (в частности PAI-1) должно играть большое значение для прогнозирования повышения тромботического риска у онкобольных.

Не следует также забывать, что в клинических условиях наряду с нарушенным фибринолизом могут присутствовать множество других факторов, когда гипофибринолиз выступает в роли дополнительного «тромбогенного» фактора. Так, в конце беременности и в особенности в пуэрперии уровень PAI-1 и PAI-2 значительно повышается. Поэтому если у женщины изначально имеется какой-либо тромбофилический дефект (генетический, как полиморфизм «4G/4G» PAI-1 или FV Leiden, или сочетание нескольких генетических дефектов), то риск тромбоэмболизма очень высок. Другой важной причиной может быть АФС, поскольку антитела к аннексину II (рецептору для t-PA) могут дополнительно угнетать фибринолиз наряду с другими протромботическими эффектами, присущими АФА.

Таким образом, риск тромбоэмболизма значительно повышается при сочетании повышенных

концентраций PAI-1 (в т.ч. обусловленных полиморфизмом «4G/G») с другими генетическими и приобретенными факторами риска тромбоза.

7.1.6. Диагностика МС

Широкая распространенность МС, его тесная связь с образом жизни и ведущая роль в патогенезе развития ожирения, АГ, ИБС, СД 2-го типа, а также высокая смертность от его осложнений требуют внимания врачей разных специальностей с целью наиболее раннего выявления метаболических нарушений и предупреждения их последствий.

МС развивается постепенно и длительное время протекает без явной клинической симптоматики.

Наличие МС можно предположить уже при внешнем осмотре пациента и сборе анамнеза. Абдоминальный тип ожирения можно распознать по характерному перераспределению жировой ткани. Это андроидный тип ожирения, с преимущественным отложением жира в области живота и верхнего плечевого пояса, или иначе для простоты — тип «яблоко», в отличие от гиноидного, или типа «груша», с отложением жира в области бедер и ягодиц.

При наличии у пациента абдоминального типа ожирения необходимо подробно выяснить анамнез заболевания, жизни и наследственности (табл. 7.4). Основными клиническими критериями, на основании которых можно предположить наличие МС, считаются ИР, нарушения углеводного обмена разной степени выраженности (от НТГ до СД 2-го типа, ИР, ГИ, дислипидемия) повышение ТГ, ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП, висцеральное ожирение, повышение АД, микроальбуминурия, гиперурикемия, нарушения гемостаза.

До настоящего времени нет общепринятых и исчерпывающих критериев МС, хотя предпринимается множество попыток систематизировать и разработать их как единые. Так, впервые эту задачу выполнила *Рабочая группа ВОЗ в 1998 г.* Таким образом, были сформулированы и предложены для использования следующие *диагностические признаки МС:*

- систолическое и диастолическое артериальное давление (САД > 160 и ДАД > 90 мм рт. ст.);
- общее ожирение с ИМТ > 30 кг/м^2, или признаки абдоминального ожирения с показателем ОТ/ОБ > 0,9 для мужчин и более 0,85 для женщин;
- гипертриглицеридемия более 1,7 ммоль/л отдельно или в сочетании со снижением ХС ЛПВП < 0,9 ммоль/л для мужчин и менее 1,0 ммоль/л для женщин;
- микроальбуминурия со скоростью экскреции альбумина с мочой более 20 мкг/мин;
- нарушение углеводного обмена в виде НТГ или СД 2-го типа.

Согласно рекомендациям ВОЗ, при наличии СД 2-го типа или НТГ достаточно наличия двух из перечисленных симптомов. А при отсутствии признаков

Таблица 7.4

Схема обследования больных на стадии доклинических проявлений
(по Н.А. Белякову и соавт.)

Критерий	Комментарий
1. Семейный анамнез	Выявляют наследственную предрасположенность к ожирению, СД, АГ, ИБС
2. Социальный анамнез	Уточняют особенности образа жизни, пищевые привычки, режим приема пищи, профессию и должность, стрессовые ситуации
3. Антропометрические данные	Измеряют рост; определяют, каковы масса тела, ИМТ, отношение талия/бедро
4. Определение липидного спектра сыворотки крови	Собирают данные: ОХС, ТГ, ХС ЛПВП
5. Определение глюкозы крови натощак	
6. Определение инсулина крови натощак	
7. Проведение теста на толерантность к глюкозе с одновременным определением уровня инсулина	
8. Определение уровня мочевой кислоты	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; СД — сахарный диабет; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

akusher.ru

нарушения углеводного обмена рекомендуется оценить чувствительность тканей к инсулину.

Наиболее адаптированными к амбулаторной и эпидемиологической практике считаются *Рабочие критерии МС,* разработанные экспертами Национального института здоровья США (Adult Treatment Panel III, *2001*). Согласно этим рекомендациям, необязательно проводить определение НТГ, инсулина и С-пептида. Достаточно выявления у пациента абдоминального типа ожирения *по показателям:*

- *окружности талии,* которая должна быть равна или более (≥) 102 см (для мужчин) и ≥ 88 см (для женщин);
- *уровню ТГ* ≥ 150 мг/дл или ТГ > 1,69 ммоль/л;
- *снижения ХС ЛПВП* < 40 мг/дл или < 1,04 ммоль/л (для мужчин), ХС ЛПВП < 50 мг/дл или < 1,29 ммоль/л (для женщин);
- *артериального давления,* равного 130/85 мм рт. ст.;
- *уровня глюкозы плазмы натощак* ≥ 110 мг/дл или > 6,1 ммоль/л

Согласно этим рекомендациям, наличие у пациента МС можно предположить, *если имеется три из указанных выше симптомов или более.* Предложенные диагностические критерии МС могут с успехом применяться как в больничных, так и в амбулаторных условиях.

В апреле 2005 г. Международная федерация по диабету определила единые критерии диагноза МС, выделив среди них обязательный диагностический признак — центральный тип ожирении (ОТ > 94 см для мужчин, > 80 см для женщин (европеоидная раса)). Плюс минимум 2 из 4 критериев:

- ТГ ≥ 150 мг/дл (≥ 1,7 ммоль/л) или специфическое лечение дислипидемии;
- ЛПВП < 40 мг/дл (< 1,03 ммоль/л) — для мужчин; ЛПВП < 50 мг/дл (< 1,29 ммоль/л) — для женщин или специфическое лечение;
- АД > 130/85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия;
- глюкоза натощак ≥ 100 мг/дл (≥ 5,6 ммоль/л) или ранее выявленный СД 2-го типа.

Диагностическая концепция МС основывается на том, что ГИ является следствием ИР и ранним предиктором риска развития и прогрессирования АГ, ИБС и СД 2-го типа. В связи с этим необходима более ранняя диагностика метаболического синдрома с целью предупреждения прогрессирования атеросклероза и связанных с ним заболеваний, осложнений этих заболеваний, а также патогенетически направленной коррекции метаболических нарушений.

7.2. Метаболический синдром, тромбофилия и репродуктивная система

Комплекс гормонально-метаболических и клинических нарушений, развивающийся в результате снижения чувствительности периферических тканей к инсулину, — один из ведущих факторов развития ССЗ, нарушений углеводного обмена, патологии половой и репродуктивной систем.

Доказано, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси сочетается с ожирением, в то же время сложные нейрогуморальные связи позволяют считать гипоталамус основным регулятором и в системе репродукции. Исследования по изучению взаимосвязи ожирения и нарушений репродуктивной функции у женщин ведутся давно.

Тяжелые формы ожирения и особенности распределения жировой ткани — это важные факторы, оказывающие влияние на репродуктивную систему женщины.

Как было показано в исследованиях, ожирение приводит к нарушению менструальной и репродуктивной функции женщин. По данным ряда авторов, на фоне ожирения у женщин довольно часто наблюдаются нарушения менструально-овариальной функции, бесплодие, самопроизвольное прерывание беременности, осложнения течения беременности и родов. Чаще они встречаются при высоком ИМТ. Известно, что нарушение обменных процессов приводит к возникновению различных форм нарушений менструальной функции как с момента становления менархе, так и в активном репродуктивном возрасте (нерегулярные циклы, гипоменструальный синдром, аменорея). Для того чтобы у женщины возник и установился нормальный менструальный цикл, а следовательно, и способность к деторождению, в ее организме должно накопиться пороговое, минимальное количество жира, поскольку жировая ткань участвует в регуляции репродуктивной функции. При анализе репродуктивной функции женщины о преморбидном фоне судят по возрасту менархе. На протяжении последних лет менархе наступает в более раннем возрасте, средний возраст составляет 12,6 года. По данным различных авторов, своевременное наступление менархе у женщин с различными формами ожирения и нарушениями репродуктивной функции наблюдается лишь в 31% случаев. Следовательно, репродуктивная система в детском и юношеском возрасте в процессе функциональной дифференцировки оказывается

высокочувствительной к влиянию повреждающих внешних и внутренних воздействий. В результате этого к наступлению периода репродуктивной зрелости она оказывается поврежденной у значительного числа молодых женщин. У подростков с ожирением формируется либо позднее, либо раннее менархе. Более раннее менархе обусловлено акселерацией, так как между средней массой тела к моменту менархе и средним возрастом существует определенная взаимосвязь. Каким способом количество жира влияет на возраст менархе, до настоящего времени точно определить невозможно, поскольку реакция гипоталамуса на потерю или накопление жировой массы тела неоднозначна.

В гинекологической эндокринологии с ожирением ассоциированы многие синдромы: послеродовый нейрообменно-эндокринный синдром (один из симптомов его — увеличение, иногда очень значительное, массы тела), СПКЯ (почти у всех пациенток сопровождающийся повышением массы тела или обменными нарушениями, связанными с ожирением), климактерический синдром, нейроэндокринный (синдром периода полового созревания, или т.н. *юношеский базофилизм*).

Таким образом, нарушения эндокринной системы с периода полового созревания и до менопаузы тесно связаны с ожирением.

В.Н. Серов, академик РАН. Впервые в мире описал послеродовый нейроэндокринный синдром

Одним из первых в мире в 1970 г. В.Н. Серовым было проведено фундаментальное исследование на большом клиническом материале и описана особая форма нарушения менструальной репродуктивной функции на фоне увеличения массы тела после беременности или родов. Эту патологию автор назвал послеродовым нейроэндокринным синдромом (ПНЭС), хотя относит к нему нарушения, развившиеся не только после родов, но и после беременности, закончившейся артифициальным или самопроизвольным абортом.

ПНЭС является частой причиной эндокринного бесплодия и нарушений менструального цикла. У 4–5% женщин после прерванной беременности и родов возникает ожирение с нарушением репродуктивной функции. Следует подчеркнуть, что речь идет о беременности, осложненной токсикозами первой или второй половины, избыточным увеличением массы тела, оперативными вмешательствами и кровотечением во время родов.

Изменения в репродуктивной и менструальной функции в сочетании с вегетативно-обменными нарушениями (ведущий среди которых прогрессирующее нарастание массы тела) развиваются в течение 3–12 мес. после родов или прервавшейся беременности.

Бесспорно одно — при любой форме ожирения имеет место патология гипоталамо-гипофизарной системы, которая приводит к овариальной недостаточности. Патогенетические механизмы еще не полностью ясны. Установлено, что у женщин с ожирением (особенно с андроидным типом) характерны ИР, ГИ, гиперандрогения, повышены процессы ароматизации андрогенов в эстрогены на периферии, нарушена секреция гонадотропина, уменьшены концентрации глобулина (связывающего половые гормоны), гормона роста и ИФР-связывающих протеинов, повышен уровень лептина, нарушена нейрорегуляция гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Полагают, что все эти особенности могут быть звеньями патогенеза процессов, приводящих к нарушению овуляции.

Связь между количеством жировой ткани и содержанием эстрогенов была выявлена в ряде исследований. Так, П. Синтери и П. Макдональд (1978) обнаружили, что в жировой ткани происходит ароматизация андрогенов и таким путем образуется треть циркулирующих эстрогенов, чем меньше масса тела к моменту менархе, тем больше в крови глобулина, связывающего половые гормоны. Избыток жировой ткани приводит к накоплению стероидов, и количество и активность циркулирующих в крови эстрогенов снижаются. Аномальное функционирование гипоталамуса приводит к нерегулярным менструальным циклам, гипоменструальному синдрому и вторичной аменорее.

В.Н. Серовым (1991) при изучении менструальной функции у женщин с послеродовым ожирением выяв-

лено нарушение тонической и циклической секреции гонадотропинов, приводящее в 63% к развитию ановуляторных кровотечений с последующим развитием гипоменструального синдрома либо ациклических кровотечений на фоне гиперпластических процессов эндометрия.

Ожирение приводит к аменорее и бесплодию, однако механизм этого явления недостаточно изучен, но для восстановления нарушений менструального цикла достаточно похудание на 10–15%. Известно, что необходимым и первоочередным методом лечения для женщин с ожирением является снижение массы тела. Благодаря изменению гормонального профиля увеличивается частота беременностей в среднем на 29%, менструальная функция восстанавливается у 80%.

По мнению большинства исследователей, нарушения менструального цикла вторичны и являются следствием ожирения. Выявлена прямая зависимость между нарастанием массы тела и тяжестью овариальных нарушений, сопровождающихся ановуляцией, неполноценностью лютеиновой фазы и снижающейся кратностью беременностей при алиментарном ожирении.

Многие исследователи полагают, что ранний возраст менархе не только репродуктивный фактор, но и независимый прогностический фактор нарастания ИМТ и других осложнений ожирения. Наиболее неблагоприятно для последующего нарушения репродуктивной функции позднее менархе, постпонирующие циклы и длительный период становления ритма менструаций. В период реализации репродуктивной функции неблагоприятен прогноз по самопроизвольному прерыванию беременности при послеродовом ожирении. При алиментарном ожирении в 6,1 раза чаще отмечаются нарушения менструальной функции и почти в 2 раза чаще — первичное бесплодие. Причем установлено, что своевременная коррекция массы тела в ряде случаев приводит к нормализации цикла и к восстановлению фертильности.

В последнее время интенсивно изучается роль андроидного (висцерального) типа ожирения в патогенезе хронической ановуляции при СПКЯ и гиперплазии эндометрия. Выявлены основные метаболические и гормональные нарушения, сопровождающие наличие андроидного ожирения и приводящие к нарушениям репродуктивной функции.

Среди гормональных нарушений, сопутствующих висцерально-абдоминальному ожирению, выделяют повышение уровней кортизола, тестостерона и андростендиона у женщин, снижение прогестерона, соматотропного гормона, поднятие показателей инсулина и норадреналина.

Известно, что в развитии и прогрессировании ожирения и распределении жировой ткани принимает участие целый ряд гормонов гипоталамо-гипофизарной оси, периферических эндокринных желез. Вовлечение в патогенез ожирения этих гормонов возможно как первично, так и вторично.

При ИР инсулин проникает в область гипоталамуса, что приводит к повышенному выбросу кортикотропин-рилизинг-гормона (КТРГ). КТРГ запускает ряд гормональных изменений в гипофизе и периферических эндокринных железах. При этом усиливается секреция АКТГ, пролактина в гипофизе и снижается секреция гормона роста (ГР) и тиреотропного гормона. Под воздействием повышенной стимуляции АКТГ усиливается продукция кортизола надпочечниками. Помимо этого гиперлептинемия, которая имеет место при МС, также оказывает стимулирующее действие на некоторые гипоталамические рилизинг-факторы, в частности на КТРГ. Повышение секреции КТРГ может приводить к нарушению секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), повышает уровень первого в предовуляторный период и снижает секрецию ЛГ, что вызывает нарушение менструального цикла и развитие гирсутизма. При снижении массы тела наблюдается нормализация менструальной функции. Изменения менструального цикла при ожирении происходят вследствие изменения функции гипоталамо-гипофизарной системы и не связаны с первичной патологией яичников. У больных ожирением также повышается уровень свободных андрогенов и меняется обмен эстрогенов. Повышение уровня активных эстрогенов может приводить к увеличению частоты развития рака эндометрия, наблюдаемого при ожирении.

По данным В.Н. Серова и соавт. (2004), у женщин с МС наиболее распространенным вариантом является нормогонадотропная недостаточность яичников (более 40%). При этом гормональная недостаточность яичников у женщин с МС сопровождается однонаправленными вариантами нарушений менструального цикла, обусловленными степенью тяжести ожирения, типом распределения жировой ткани и метаболическими осложнениями.

Проблема ожирения и МС встает перед акушерами-гинекологами при ведении женщин перименопаузального возраста.

Как показали исследования, частота МС *с возрастом* возрастает в популяции. МС привлекает

внимание в связи с увеличением числа женщин, достигающих возраста менопаузы, и увеличением риска развития у них не только сердечно-сосудистых и других коморбидных заболеваний (остеоартроза, стеатоза печени, желчнокаменной и мочекаменной болезни, легочно-сердечной недостаточности, рака почки, поперечно-ободочной и прямой кишки, желчного пузыря, поджелудочной железы и печени), но и гормональнозависимых опухолей эндометрия, шейки матки, яичников, молочной железы. По данным A. Astrup (1999), около 10% популяции составляют женщины менопаузального возраста, и ежегодно к их числу присоединяется 25 млн; к концу XX в. 90% женщин в мире переступили рубеж менопаузы и 55% достигли возраста 75 лет.

В развитии МС у женщин в перименопаузе важную роль играет нарушение баланса половых гормонов. Так, F. Paul, V.D. Brenner (1988) и другие исследователи показали, что после 48 лет скорость метаболизма замедляется на 4–5% каждые последующие 10 лет, что объясняется не только «фактором хронологического возраста», но и секс-гормональными нарушениями.

Дефицит эстрадиола определяет:

- прогрессирование инсулинорезистентности;
- снижение уровня соматотропина и активности α_2-адренорецепторов адипоцитов и вызываемое этим снижение мобилизации жира из депо;
- снижение уровня лептина (гормона жировой ткани), подавляющего глюконеогенез в печени, транспорт глюкозы в адипоциты, а также определяющего синтез инсулиновых рецепторов к мышечной ткани, активность симпатической нервной системы и пищевые поведенческие реакции.

Дефицит прогестерона приводит к нарушению:

- конкурентных отношений с глюкокортикостероидами (ГКС) в адипоцитах;
- подавления инсулином эндогенной продукции глюкозы печенью.

Несомненное значение имеет возрастное повышение активности гипоталамуса, в частности *системы АКТГ—кортизол.* Развиваясь обычно после 30 лет, оно проявляется снижением чувствительности АКТГ к тормозящим влияниям кортизола, что ведет к небольшому, но все же хроническому избытку секреции последнего. Не исключается, что в основе гиперпродукции кортизола может лежать генетическая предрасположенность. Известно также, что к снижению уровня транскортина и, следовательно, к повышению глюкокортикоидной активности приводит и гипоэстрогенемия.

Имеются сведения, что у больных ожирением имеется достоверное увеличение суточной экскреции 17-гидроксикортикостероидов (17-HOCS) — метаболитов кортизола — не только по сравнению с лицами контрольной группы, но и с больными глютеофеморальным типом ожирения. Представляется заслуживающим внимания и факт отсутствия подавления экскреции 17-HOCS у больных абдоминальным ожирением под влиянием 0,5 мг дексаметазона, в то время как у лиц контрольной группы и больных глютеофеморальным ожирением даже такие малые дозы дексаметазона способны вызывать резкое угнетение экскреции метаболитов кортизола. О способности же кортизола не только уменьшать инсулинобусловленный транспорт глюкозы в клетки, но и тормозить пострецепторную утилизацию глюкозы, подавляя активность вторичных мессенджеров инсулина, сообщают Я.В. Благосклонная и соавт. (2001) и другие исследователи.

По данным некоторых авторов, уровень *лептина* (гормона, вырабатываемого адипоцитами) находится в прямой зависимости от уровня эстрогенов и обратной от уровня андрогенов. Обнаружено, что лептин может влиять на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему непосредственно через рецепторы в яичниках: при контролируемой гиперстимуляции яичников в условиях супрафизиологических уровней эстрогенов выявлено значительное повышение уровня лептина. Полученные данные подтверждают взаимосвязь лептина и функции репродуктивной системы. Концентрация лептина повышается при увеличении массы тела, как у молодых женщин, так и у женщин, находящихся в постменопаузе, однако она значительно выше у женщин климактерического периода, страдающих ожирением, чем у молодых женщин с повышенной массой тела.

Плазменный уровень *β-эндорфина* подвержен значительным влияниям не только массы тела, но и эстрогенов. У женщин в пременопаузе с ИМТ базальный уровень β-эндорфина выше при наличии ИМТ; с наступлением менопаузы реакция β-эндорфина на оральный глюкозотолерантный тест исчезает. Это свидетельствует о большей зависимости уровня β-эндорфина от содержания эстрогенов, чем от массы тела.

Определенное значение при МС у женщин в перименопаузе может иметь дефицит *соматотропного гормона*, т.е. гормона роста, являющегося мощным липолитическим фактором и стимулятором дифференцировки предшественников адипоцитов. Известно,

что интегрированная, среднесуточная секреция ГР с возрастом постепенно уменьшается, находясь в обратной зависимости от массы тела и общего количества жира и в прямой — от концентрации эстрогенов и тестостерона.

Таким образом, менопауза приводит к увеличению содержания в периферической крови ОХС, ТГ, ЛПНП, снижению уровней ЛПВП, повышению ИР, снижению секреции инсулина и его элиминации, способствует андроидному распределению жира, ухудшает функцию сосудов, увеличивает концентрацию фибриногена и фактора VII системы гемостаза, сопровождается снижением концентрации глобулина, связывающего половые стероиды. Можно говорить о том, что менопауза усугубляет те метаболические и гормональные нарушения, которые имели место в репродуктивном возрасте у женщин с МС.

Метаболический синдром и ИР являются также одним из звеньев патогенеза при СПКЯ, который считается одной из причин бесплодия у 5–15% женщин репродуктивного возраста.

7.2.1. Исходы беременности и родов у женщин с МС

Проблема ожирения и МС встает перед акушерами-гинекологами и при ведении женщин во время беременности, родов и послеродовом периоде. Проблема ИМТ и МС весьма актуальна в плане прогноза течения беременности, родов и послеродового периода.

Результаты анализа течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с ожирением свидетельствуют о том, что экстрагенитальная патология встречается почти у 40% беременных женщин и обусловливает возникновение большого количества осложнений беременности и родов.

Б.И. Медведев и соавт. (1991) у беременных с алиментарно-конституциональным ожирением выявили гипокинетический тип кровообращения, прогрессирующий по мере нарастания тяжести ожирения, уменьшение резервных возможностей кровообращения, значительное снижение кровенаполнения сосудов легких при стабильном состоянии системы микроциркуляции.

Обращено внимание на изменения функции печени у беременных женщин, страдающих ожирением. Некоторые исследователи считают, что отклонения биохимических тестов, характеризующих функции печени по регуляции ею основных видов обмена веществ, и изменения печеночного кровотока указывают на наличие скрытой функциональной несостоятельности печени, проявляющейся уже в начале беременности и нарастающей к ее концу. Выявленные сдвиги могут быть объяснены наличием у беременных с ожирением жировой инфильтрации печени, являющейся закономерным спутником общего ожирения и характеризующейся малосимптомной клиникой (слабостью, снижением работоспособности, небольшими болями или чувством полноты в области правого подреберья или надчревной области, диспепсическими расстройствами, увеличением печени) при многообразных изменениях функциональных проб печени (гипоальбуминемия и гиперглобулинемия, сдвиги осадочных проб, некоторое повышение активности аминотрансфераз, чаще аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышенный уровень липидов в крови, иногда — гипербилирубинемия).

Почти у половины тучных беременных отмечается снижение концентрационной способности почек, никтурия, у многих — протеинурия (меньше 1 г/л в утренней порции мочи), иногда гематурия с лейкоцитурией и цилиндрурией.

Ожирение — это сложное нейроэндокринное и метаболическое заболевание, которое влечет за собой большое число расстройств в репродуктивной системе, осложнений беременности (включающие бесплодие, врожденные уродства плода, преэклампсию, гестационный СД, макросомию плода, инфекцию органов мочеполовой системы). Врожденные уродства, связанные с ожирением, включают в себя дефекты нервной трубки и брюшной стенки, пороки развития крупных сосудов. По данным одного из исследований, женщины весом 110 кг и более имели риск развития у плода дефектов нервной трубки в 4 раза выше по сравнению с женщинами, чья масса тела была в пределах 50–59 кг. У женщин с весом 80–89 кг риск развития дефектов нервной трубки у плода был повышен в 1,9 раза. Интересен тот факт, что назначение фолиевой кислоты в дозе 0,4 мг ежедневно не приводило к снижению риска развития дефектов нервной трубки плода у тучных женщин. Эти данные не противоречат результатам других исследований, которые показали, что ИМТ > 29 кг/м^2 взаимосвязан с повышением риска в 1,9 раза по развитию дефектов нервной трубки у плода. Механизм возникновения врожденных уродств плода у женщин с ожирением не известен. Возможно, нарушения в метаболизме глюкозы способствуют формированию врожденных уродств.

В случае наступления беременности у женщин с ожирением и МС врачи сталкиваются с рядом осложнений: угроза прерывания беременности, нередко гипотрофия плода, развитие гестозов, вплоть до тяжелой формы эклампсии и гибели плода. По данным многих исследователей, ожирение взаимосвязано со значительным повышением риска развития преэклампсии, гестационного диабета, повышения АД во время беременности, АГ, переношенной беременности, а также с повышением частоты фетальной макросомии, родовой травмы новорожденных, материнского травматизма в родах. Такие пациентки относятся к группе риска по возникновению самых различных осложнений (в родах и послеродовом периоде): нарушения родовой деятельности, дистоция плечиков плода, кровотечения в родах и послеродовом периоде, преждевременное или запоздалое излитие околоплодных вод, высокая частота оперативных вмешательств, индукция родов. Исследования показали, что переношенная беременность — частая причина, по которой врачи прибегают к индукции родов у беременных с ожирением. Часть исследователей полагает, что индукция родов у тучных женщин может запускать каскад всех тех осложнений, которые могут иметь место в родах и послеродовом периоде как со стороны матери, так и со стороны плода.

Нередко приходится осуществлять родоразрешение путем операции кесарево сечение, при этом высока частота репродуктивных потерь. Согласно результатам исследований, ожирение связано с повышением частоты операций кесарево сечение, а также с осложнениями после оперативного родоразрешения и анестезии. По мнению многих исследователей, ожирение не только взаимосвязано, но и является независимым фактором риска развития неблагоприятных перинатальных исходов, включающих повышение АД во время беременности, гестационный СД, макросомию плода, родоразрешение путем операции кесарево сечение. По результатам исследования, проведенного T.D. Myles и соавт., ожирение является независимым фактором риска развития гнойно-септических осложнений после операции кесарево сечения даже в том случае, когда проводилась антибиотикопрофилактика.

Исследование, проведенное E.A. Nohr и соавт. (2005), показало, что наличие ожирения до беременности связано с возрастающим риском смерти плода в гестационном периоде. Авторы полагают, что возможным фактором, приводящим к гибели плода, может быть дисфункция плаценты у таких женщин.

По данным некоторых авторов, нарушения адаптации у новорожденных от рожениц с ожирением встречаются в 10 раз чаще, чем у новорожденных от матерей с нормальной массой тела.

По мнению ряда авторов, беременные с ожирением и их новорожденные составляют группу высокого риска развития МС и перинатальных осложнений.

В последнее время выявление связи между МС и основными формами акушерской патологии стало предметом глубокого изучения как в нашей стране, так и за рубежом.

Известно, что важнейший гормон беременности — прогестерон (Р). Главный орган-мишень для этого гормона — матка, где эффекты прогестерона направлены на поддержание децидуальной оболочки, кроме того, прогестерон выступает в качестве мощного релаксанта гладкомышечных элементов миометрия, кровеносных сосудов и других органов, обеспечивая их адаптацию к беременности.

Помимо этого при нормальном содержании прогестерона происходит взаимодействие с киллер-ингибирующими рецепторами через прогестерон-индуцирующий блокирующий фактор (PIBF), что приводит к активации иммунного ответа матери через систему Т-хелперов-2 (Th_2). Т-хелперы 2-го типа продуцируют регуляторные цитокины: интерлейкины (IL-3, -4, -10). Регуляторное действие IL-3 в период имплантации определяет пролиферативную активность цитотрофобласта и фибринолитические процессы в эндометрии (за счет активации урокиназы, превращающей плазминоген в плазмин). В экспериментах на мышах показано, что u-PA играет важную роль в процессах инвазии трофобласта и перестройки эпителия матки, а также в поддержании равновесия между фибриногеном и фибринолизом в децидуальной ткани. Таким образом, прогестерон посредством Th_2 и IL-3 влияет также на локальные механизмы гемостаза в эндометрии. PIBF стимулирует защиту эндометрия от отторжения эмбриона. При низком содержании прогестерона вырабатывается мало PIBF и происходит активация натуральных киллеров. Клетки трофобласта не резистентны к лизису активированными клетками-естественными киллерами (NK-клетками). Иммунный ответ матери на трофобласт сдвигается в сторону более активного ответа через Т-хелперы-1 (Th_1), которые продуцируют провоспалительные цитокины: TNF-α, интерлейкины (IL-1, -2, -6, -12, -18). Т-хелперы 1-го типа способны активировать прямую протромбиназу, что способствует тромбозу сосудов плаценты.

При висцеральном (абдоминальном) ожирении, характерном для МС, имеется дефицит прогестерона, который может приводить к нарушению процессов инвазии трофобласта, имплантации, а следовательно, и синдрому потери плода.

В проведенных исследованиях было показано, что такие осложнения беременности, как преэклампсия и синдром задержки развития плода (СЗРП), взаимосвязаны с развитием ССЗ у матерей в будущем. Преэклампсия, которая характеризуется ИР, генерализованным повреждением эндотелия, нарушением его функции, системным воспалительным ответом, является фактором риска развития ССЗ. Беременность, осложняющаяся гестозом, преждевременными родами, СЗРП, в 7 раз повышает риск развития ССЗ, в т.ч. и МС.

По данным ряда исследований, женщины с осложнившейся беременностью преэклампсией, входят в группу высокого риска по развитию ИР в последующем. Установлено, что женщины, у которых беременность протекала с возрастанием АД и преэклампсией, имели более высокие ОТ/ОБ и ИМТ, бóльшую ОТ, повышенный уровень инсулина и сниженное соотношение глюкоза/инсулин по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности. Была отмечена следующая особенность — женщины, рожденные от преждевременных родов, имели двойной риск по развитию АГ во время их первой беременности.

В своей работе A.E. Barden и соавт. (1999) отметили, что вне зависимости от паритета женщины с преэклампсией во время беременности имели ИМТ > 25 кг/м^2 до, во время и после беременности по сравнению с женщинами, у которых беременность протекала без повышения уровня АД. У женщин с преэклампсией в течение беременности, родов и послеродового периода наблюдались дислипидемия, повышение АД. Была отмечена следующая особенность анамнеза женщин с преэклампсией во время беременности: высокая частота АГ и преэклампсии у матерей этих пациенток. По мнению исследователей, соответствующее увеличение АД, ИМТ и липидов вне беременности — характерная черта МС и может быть важным сенсибилизирующим фактором в патогенезе преэклампсии. По мнению A.E. Barden и соавт. (1999), обычная предрасположенность к преэклампсии может действовать частично через эти механизмы.

По данным проведенного исследования S. Lindeberg, U. Hanson (2000), АГ во время беременности является сильным прогностическим фактором в плане развития АГ в дальнейшем, а МС может быть связан с АГ в течение беременности.

По данным A. Verma и соавт. (2002), ожирение и гестационный диабет в первую беременность — достоверные факторы риска в плане развития МС в последующие годы. Раннее выявление маркеров МС очень нужно в плане возможной профилактики развития ИНСД и сердечно-сосудистых осложнений у таких женщин.

Интересные данные были получены финскими исследователями из университета Kuopio (2003). По мнению исследователей, женщины с преэклампсией во время прошлых беременностей имеют повышенный риск МС и ССЗ. Также было установлено, что артериальное давление, как и уровни адреналина в крови, поднимаются у детей, чьи матери перенесли преэклампсию. Авторы полагают, что в основе связи преэклампсии у матери и повышения АД у детей может лежать т.н. феномен «эндокринного программирования».

Возникают определенные трудности при ведении беременных женщин с ИР и высоким уровнем PAI-1, поскольку уровень PAI-1 играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца, а, кроме того, является независимым фактором тромбофилии.

В 1990-е годы в связи с прогрессом в понимании молекулярных механизмов тромбофилии стала выясняться роль различных форм тромбофилии не только в структуре тромбозов и тромботических осложнений, но и в структуре репродуктивных потерь, обусловленных невынашиванием беременности, гестозами, ПОНРП. Абсолютное большинство генетических и приобретенных форм тромбофилии клинически манифестируют именно в течение гестационного процесса, как оказалось не только в форме тромбозов, но и в форме типичных акушерских осложнений. Целый ряд осложнений беременности (синдром потери плода, гестоз, ПОНРП, СЗРП) могут быть связаны с генетическими и комбинированными формами тромбофилии. Патогенез большинства осложнений связан с нарушением процессов имплантации, инвазии трофобласта в децидуальную оболочку, плацентации. Имплантации, инвазия трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатым процессом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий, который нарушается при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания.

Долгое время считалось, что клетки трофобласта, выстилающие интиму децидуальных спиральных артерий, в поздние сроки беременности обладают сниженной фибринолитической активностью. Хотя это

связывалось в основном с эффектом PAI-2, имеющим плацентарное происхождение, недавние исследования показали, что PAI-1 более важен в маточно-плацентарной циркуляции.

Также установлено, что в процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания PAI-1, TF и снижение уровней t-PA и u-PA, металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора — эндотелина-1. Физиологическая регуляция гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлены на предотвращение образования геморрагий при дальнейшей инвазии трофобласта. Со своей стороны бластоциста синтезирует t-PA и u-PA и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их синтез, в свою очередь, регулируется хорионическим гонадотропином.

В процессе «дозированного» разрушения матрикса под действием ферментов, выделяемых бластоцистой, клетки эндометрия, которые содержат определенное количество экстраваскулярного фибрина, не фагоцитируются, а как бы «отодвигаются» посредством «контактного ингибирования».

С точки зрения влияния тромбофилии, наиболее яркий пример — это полиморфизм PAI-1 и другие генетически обусловленные дефекты фибринолиза с повышением уровня PAI-1 и гиперфибриногенемией и АФА. Тромбофилия, в т.ч. и генетически обусловленная, усиливает протромботические механизмы. И в условиях гипофибринолиза (как в результате полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация процессов фибринолиза и фибринообразования, что может вести к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта. Кроме того, выяснилось, что дисбаланс маточно-плацентарного фибринолитического контроля при СЗРП и гестозе в результате повышенной продукции PAI-1 ответственен не только за повышение отложения фибрина в маточных сосудах и снижение маточно-плацентарного кровотока, но также играет важную роль в снижении степени инвазии трофобласта на ранних сроках беременности, что также создает предпосылки для дальнейшего развития гестоза и СЗРП.

Если при этом имеет место и циркуляция АФА, то это усугубляет ситуацию. Неполноценные инвазия трофобласта и ремоделирование спиральных артерий ведут к нарушению плацентарной перфузии. При этом недостаточная инвазия трофобласта в дальнейшем определяет «эндотелиальный» феномен гестоза, что подразумевает эндотелиальный генез развивающихся при этом нарушений.

В акушерской практике ожирение и генетически обусловленная тромбофилия входят в ряд основных факторов риска развития тромбоэмболических осложнений.

Принимая во внимание тот факт, что МС часто сочетается с тромбофилическими осложнениями, а также роль тромбофилии в акушерской патологии, следует сказать, что женщины с МС входят в группу высокого риска по развитию разнообразной акушерской патологии. Это повышает риск ранних и поздних выкидышей, развитие тяжелых гестозов, ПОНРП, не говоря о риске тромботических осложнений, который присутствует в течение всего гестационного процесса.

Таким образом, разработка основных принципов ведения беременности и безопасного родоразрешения у женщин с МС — актуальная проблема современных исследований в этой области.

Исследование, проводимое нами в 2003–2005 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии МПФ (в специализированном родильном доме для беременных с заболеваниями ССС при городской клинической больнице № 67 Москвы) у 77 пациенток с МС в возрасте 25–42 лет, показало следующую особенность акушерско-гинекологического анамнеза.

В анамнезе в 100% случаев имела место акушерская патология в предшествующие беременности:

- синдром потери плода — преэмбриональные потери, ранние выкидыши в анамнезе (один и более выкидыша, неразвивающаяся беременность до 12 нед.), поздние выкидыши в анамнезе (антенатальная гибель плода, один и более выкидышей после 12 нед., неонатальная смерть как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или фетоплацентарной недостаточности) в 84,4% случаев;
- фетоплацентарная недостаточность в предшествующие беременности в 71,4% случаев;
- среднетяжелая и тяжелая степень гестоза в предшествующие беременности в 75,3% случаев.

Все обследуемые женщины имели отягощенный наследственный анамнез: по ожирению — у 52 (67,5%) женщин; по ССЗ (ИБС, инфаркт миокарда, АГ, инсульт) — у 62 (80,5%) обследуемых; по ИНСД — у 25 (32,5%); по злокачественным новообразованиям различной локализации — у 11 (14,3%); по варикозному расширению вен нижних конечностей — у 53 (68,8%) обследуемых.

Все женщины были разделены на две группы: I группа (n = 32) — женщины, которые получали терапию, начиная с фертильного цикла, II группа (n = 45) — беременные женщины, обследованные и получавшие терапию со II или III триместра беременности.

Контрольная группа (30 человек) — соматически здоровые женщины с физиологическим течением беременности.

Диагноз МС был поставлен согласно рекомендациям Национального института здоровья США.

В процессе ведения женщин с МС использовали следующий алгоритм обследования.

1. При первом обращении женщины подробно выяснялся ее соматический и акушерско-гинекологический анамнез.
2. Далее проводилось полное *клинико-лабораторное обследование:*
   - объективное обследование (измерение уровня АД);
   - антропометрические измерения (ИМТ, ОТ/ОБ).
3. Инструментальные методы исследования: УЗИ, доплерометрическое исследование, кардиотокография в динамике, ЭКГ, Эхо-КГ.
4. Мы также полагаем необходимым проведение гормональных исследований: определение в крови ЛГ, ФСГ, пролактина (ПРЛ), эстрадиола ($Э_2$), прогестерона (П), тестостерона (Т), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), кортизола на 5–7-й день самостоятельного или индуцированного менструального цикла и $Э_2$, прогестерона (Р), тестостерона (Т) на 21–23-й день цикла, а также соотношения Р/ $Э_2$, Т/ $Э_2$.
5. *Лабораторные исследования:*
   - клинический анализ крови;
   - биохимический анализ крови (глюкоза, ТГ, холестерин);
   - общий анализ мочи;
   - исследование системы гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПИ), степень агрегации тромбоцитов с различными агонистами, растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ), D-димер, определение волчаночного антикоагулянта (ВА), парус-тест, тромбоэластограмма, комплекс тромбин—антитромбин (ТАТ), фрагменты 1+2 протромбина (F1+2));
   - выявление генетических форм тромбофилий методом полимеразной цепной реакции — ПЦР:
     - *мутации* (MTHFR C677T, протромбина G20210A и FV Leiden);
     - *полиморфизмы* (гена «675 4G/5G» PAI-1, «807C/T» в гене GPIa тромбоцитов, «I/D» в гене t-PA, «I/D» в гене ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), «455G/A» в гене фибриногена, «1565 T/C» в гене гликопротеина GPIIIa тромбоцитов, «1166 A/C» в гене рецептора ангиотензина II 1-го типа);
     - *антифосфолипидные антитела.*

Определение циркуляции молекулярных маркеров тромбинемии и фибринообразования (ТАТ, F1+2, D-димер, тромбоцитарный фактор-4 — PF4) позволяло не только диагностировать реально существующую тромбофилию, но также контролировать эффективность противотромботической профилактики.

В нашем исследовании в 100% случаев наблюдалось повышение уровня маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов.

При диагностировании наследственной, мультигенной формы тромбофилии или комбинированной тромбофилии назначали терапию в зависимости от причины и степени ее выраженности, наличия гомо- или гетерозиготной формы мутации, маркеров тромбофилии.

В качестве антитромботической терапии применяли низкомолекулярный гепарин — НМГ (Фраксипарин, Клексан, Фрагмин). Доза препарата корректировалась в зависимости от уровней маркеров тромбофилии, агрегационной активности тромбоцитов, массы тела беременной женщины. В случае положительных тестов на молекулярные маркеры тромбинемии и фибринообразования (ТАТ, F1+2, D-димер, PF4), отражающих реальную тромбофилию, антитромботическая терапия назначалась немедленно. НМГ применяли на протяжении всей беременности, отменяя за сутки до родоразрешения. Через 8 ч после родоразрешения его прием возобновлялся и продолжался в течение 10 дней. Контролировать эффективность противотромботической терапии можно с помощью маркеров тромбинемии и фибринообразования (ТАТ, F1+2, D-димер, PF4). В результате терапии с использованием НМГ как базового препарата по лабораторным данным отмечались снижение уровня маркеров тромбофилии (ТАТ, D-димер, F1+2), нормализация функции тромбоцитов.

Как установлено, в условиях МС имеет место повреждение эндотелия сосудов с участием продуктов перекисного окисления липидов, в частности активных форм кислорода. Имеющиеся метаболические

нарушения, высокое гидростатическое давление внутри сосудов при артериальной гипертонии, реакции системного воспалительного ответа, оксидативный стресс вызывают повреждение эндотелия и прогрессирование эндотелиопатии. Это дополнительно активирует систему гемостаза.

Помимо вышесказанного, при МС всегда наблюдается витаминно-минеральный дисбаланс: дефицит в организме витаминов А, Е, В и С, магния. Следовательно, патогенетически оправданно назначение антиоксидантов, полиненасыщенных жирных кислот — Омега-3, витаминов и витаминно-минеральных комплексов, содержащих как магний (Магне-B_6), так и витамины группы В, А, С, Е, гипотензивной терапии при условии повышенного АД, фолиевой кислоты, особенно при наличии гипергомоцистеинемии и/или мутации MTHFR C677T. Помимо этого при мутации MTHFR C677T и гипергомоцистеинемии обязательно применение витаминов B_6, B_{12} (см. прилож. в конце главы, схемы 7.2–7.3).

В случае выявления у женщин с МС дефицита прогестерона, а также неполноценности лютеиновой фазы (НЛФ) по тестам функциональной диагностики, мы рекомендуем назначать натуральный прогестерон Утрожестан у женщин с МС.

Утрожестан — единственный на сегодняшний день препарат натурального прогестерона (после инъекционной формы масляного раствора прогестерона), который получают из растительного сырья диоженина (экстрагируется из мексиканского растения дикий ямс). Микронизированная форма обеспечивает максимальную биодоступность как при пероральном, так и интравагинальном применении.

Утрожестан — препарат полностью идентичный натуральному прогестерону. Одной из главных особенностей Утрожестана является его естественный метаболизм, абсолютно идентичный метаболизму эндогенного (яичникового) прогестерона, что предопределено его химической формулой, которая не отличается от таковой эндогенного прогестерона. Все метаболиты Утрожестана идентичны метаболитам эндогенного прогестерона:

- все метаболиты образуются благодаря взаимодействию с 5α,5β-редуктазами;
- связь с 5α,5β-редуктазами у препарата Утрожестан возможна только благодаря точному копированию формулы натурального прогестерона;
- это взаимодействие позволяет Утрожестану полностью повторять метаболизм эндогенного прогестерона.

Ни один из синтетических аналогов не обладает этим важным свойством.

Основные метаболиты натурального прогестерона: α,β-прегнандиол, α,β-прегненолон, α,β-прегнандион, 20-α-дигидропрогестерон, 17-ОН-прогестерон.

Таким образом, естественные метаболиты: 1) дополняют, усиливают все свойства натурального прогестерона, его прогестагенные свойства; 2) каждый из них обладает определенными особенностями воздействия на организм; 3) не имеют побочных эффектов.

Благодаря этому действие препарата Утрожестан физиологично для организма женщины.

Клинические эффекты Утрожестана (прогестагенный, антиэстрогенный, антиальдостероновый, антиандрогенный — физиологический эффект регуляции уровня андрогенов, токолитический, успокаивающий и положительный нейротропный) *аналогичны эндогенному прогестерону.*

Антиэстрогенное действие Утрожестана обусловлено следующими моментами:

- натуральный прогестерон осуществляет качественную физиологическую защиту эндометрия, матки, молочных желез;
- естественный метаболит 5α-прегнандион препятствует митотической активности, действуя на уровне рецепторов в органе-мишени — матке.

Только натуральный прогестерон способен осуществлять физиологическую регуляцию андрогенов, тем самым контролирует уровень мужских половых гормонов в организме женщины. При гиперандрогении снижает активность мужских половых гормонов в организме женщины. Прогестерон способен конкурировать с тестостероном за 5α-редуктазу стероидов. Этот фермент превращает тестостерон в значительно более активный андроген — 5α-дигидротестостерон, а прогестерон — в 5α-дигидропрогестерон (5α-прегнандион). Благодаря конкурентным взаимоотношениям, прогестерон ослабляет образование активного андрогенного метаболита, т.е. проявляет антиандрогенную активность. Синтетический прогестин дидрогестерон таким свойством не обладает. Антиандрогенный эффект прогестерона усиливается тем, что его естественный метаболит 5α-прегнандион имеет сродство к рецепторам андрогенов и, конкурируя с последними в процессе рецепторного связывания, ослабляет их специфический андрогенный эффект.

Два уровня регуляции андрогенов:

1) взаимодействие с ферментом 5α-редуктазой (уменьшение образования самого активного метаболита дигидротестостерона);

2) взаимодействие естественного метаболита 5α-прегнандиона с рецепторами тестостерона в эндометрии (защитное действие метаболита на эндометрий — 2-й уровень регуляции).

Избыток андрогенов у беременной может неблагоприятно сказаться на течении беременности, обмене веществ. Защитное действие прогестерона в отношении андрогенов материнского организма достаточно существенное, поскольку во время беременности активизируется образование андрогенных стероидов в коре надпочечников (наряду с кортикостероидами), и они свободно проникают к плоду через плаценту. Кроме того, повышенный уровень эндогенных андрогенов в материнском организме практически неизбежен, если у женщины имеется врожденная гиперплазия коры надпочечников, СПКЯ, МС.

Антиальдостероновое действие Утрожестана связано с тем, что, полностью повторяя химическую формулу прогестерона, он конкурентно взаимодействует с рецепторами альдостерона. Таким образом, регулирует водно-электролитный баланс, способствует выведению жидкости и натрия. Следует отметить, что прием 200 мг Утрожестана аналогичен приему 25–50 мг Спиронолактона.

Важнейший механизм токолитического действия прогестерона состоит в том, что его метаболит 5α-прегнандион способен ингибировать возбуждающее действие эндогенного окситоцина на миометрий путем блокады окситоциновых рецепторов. Синтетические же прогестины не превращаются в 5α-прегнандион. Также следует отметить, что естественные метаболиты 5β-прегненолон, 5β-прегнадион обладают свойствами усиливать токолитические эффекты натурального прогестерона.

Натуральный прогестерон обладает защитным действием на ССС:

- конкурентное взаимодействие с рецепторами альдостерона в сосудах почек, миокарда;
- защитное влияние в синергизме с эстрогенами на эндотелий сосудов (апоптоз, клеточная адгезия);
- положительное влияние на гладкую мускулатуру и соединительную ткань артериальной стенки (эластичность сосудов);
- уменьшение активности макрофагов, снижение образования «пенистых клеток».

Положительным моментом применения Утрожестана у беременных является снижение чувства тревоги за счет анксиолитического действия нейростероидов — естественных метаболитов прогестерона, которые образуются в головном мозгу.

В случае наличия беременных с МС АФС применение Утрожестана имеет особое значение. Известно, что при наличии АФС имеет место влияние на хорионический гонадотропин человека (β-ХГЧ) и вторичное снижение концентрации прогестерона. Характерно, что в такой ситуации введение извне ХГЧ неэффективно. Таким образом, единственно возможный путь — замещение дефицита прогестерона.

Как правило, у пациенток с МС и СПКЯ практически всегда имеет место относительная или абсолютная прогестероновая недостаточность и гиперандрогения.

Утрожестан обладает бесспорным преимуществом у беременных с МС.

При беременности наиболее широко применяется вагинальная форма (по 1 капс. 2–3 р./день) вследствие достаточно высокой абсорбции, первичного прохождения через эндометрий, высокой эффективности и удобства применения. Утрожестан обладает эффектом физиологического контроля уровня андрогенов. Утрожестан, как и натуральный прогестерон, обладает способностью контролировать уровень андрогенов, что имеет принципиальное значение в половой дифференциации плода. Утрожестан не оказывает влияния на половую дифференцировку головного мозга плода, не обладает антигонадотропной активностью, не влияет на липидный профиль, артериальное давление, метаболизм углеводов; не оказывает отрицательного влияния на систему гемостаза. Благодаря умеренному антиальдостероновому эффекту не вызывает задержку жидкости в организме, не вызывает увеличение массы тела. Основные метаболиты Утрожестана неотличимы от метаболитов эндогенного прогестерона. Все эти свойства Утрожестана важны в случае применения его у женщин с ожирением и МС (см. прилож. в конце главы, схема 7.4).

Утрожестан применяют в дозе 100–300 мг с 17-й по 26-й день цикла зачатия, при наступившей беременности — 400–600 мг до 12–20-й недели беременности в зависимости от показателей гормонов и клинической картины. При наличии диагностированной гиперандрогении — до 24-й недели беременности. Пациенткам с гиперандрогенией рекомендуется обязательное назначение Утрожестана с момента установления беременности или в циклах зачатия с целью купирования относительной гиперэстрогенемии, обусловленной периферической конверсией андрогенов в эстрогены.

Коррекция гормонального дисбаланса у женщин с МС, начатая с фертильного цикла, — это один из методов комплексной дифференцированной

профилактики акушерских осложнений, включая синдром потери плода — СПП.

Как упоминалось выше, при МС и СД, как правило, отмечается выраженный *дефицит магния*. И дефицит магния часто сопровождается недостаточностью или предельно низким уровнем витамина B_6. Для лиц с МС, особенно с гипертонией, СД, по-видимому, требуется ежедневный прием дополнительных количеств магния.

Особое значение дефицит магния приобретает в акушерско-гинекологической практике. Потребность организма беременной женщины в магнии нередко превышает его поступление, что позволяет рассматривать беременность как физиологическую модель гипомагниемии.

Гипомагниемия при беременности обусловлена, как отмечалось ранее, потребностью в этом элементе, необходимом для обеспечения полноценного роста и развития плода, и повышенным выделением магния почками. Существенную роль могут играть стрессовые ситуации, рвота в ранние сроки беременности, заболевания ЖКТ и другие осложнения. Особенно актуальна данная проблема в III триместре беременности. Наиболее низкие значения концентрации магния в крови беременных женщин выявляются при поздних гестозах, в частности при эклампсии. Важным фактором, усугубляющим гипомагниемию и соответственно клиническое течение патологических состояний, патогенетически тесно связанных с дефицитом магния в организме, является наличие в анамнезе гипертонической болезни. Не менее значима роль дефицита магния в невынашивании беременности. В этих условиях происходит патологическая активация кальцийзависимых контрактильных реакций в миометрии и возрастает угроза прерывания беременности, особенно во II–III триместрах. Кроме того, гипомагниемия способствует развитию повышенной возбудимости ЦНС, что провоцирует центральные механизмы спастической реакции матки. При сопутствующей гипертонической болезни нарушается кровоснабжение плаценты и фетоплацентарного комплекса, повышается содержание в крови вазоконстрикторных факторов (ренин, ангиотензин II, простагландины F, серотонин), что усугубляет риск невынашивания беременности.

Следует помнить, что магний — это физиологический регулятор продукции альдостерона. Недостаточность магния ведет к увеличению секреции альдостерона, задержке жидкости в организме и развитию отеков. При гипомагниемии возникает относительная гиперэстрогения, приводящая к гиперпродукции печенью ангиотензина, в свою очередь повышающего уровень альдостерона в крови и артериального давления. Возникающий «порочный круг» служит еще одним патогенетическим механизмом возникновения осложнений беременности, в первую очередь у женщин с ГБ.

«Физиологический дефицит» магния во время беременности может привести к самопроизвольному аборту, преждевременным родам, преэклампсии, замедлению внутриутробного развития плода, эмбриональным отекам.

Дефицит магния на фоне витаминного дисбаланса у лиц с МС усугубляет имеющуюся эндотелиопатию в условиях ИР, гиперинсулинемии, провоспалительного и протромботического статуса, имеющих место при МС. Этот «порочный круг» усугубляет течение беременности у женщин с МС. Поэтому коррекция дефицита магния является необходимым условием в течение всего гестационного процесса у женщин с МС.

Магне-B_6 — это наиболее эффективная комбинированная лекарственная форма магния. Одна таблетка содержит 48 мг лактата магния и 5 мг пиридоксина гидрохлорида (витамина B_6), облегчающего усвоение магния.

Терапия Магне-B_6 назначается в акушерской практике при осложненном течении беременности (угроза прерывания, замедление развития плода и др.) и помогает нормализации течения беременности, в т.ч. и у беременных с метаболическим синдромом (см. прилож. в конце главы, схемы 7.2–7.3).

Метаболические действия Магне B_6 у лиц с МС: устранение магниевого дефицита; снижение периферического сопротивления сосудов, артериального давления, судорожной активности мышц, агрегации тромбоцитов; нормализация липидного обмена.

Согласно проведенному нами исследования женщин с МС, 1-е место отведено мультигенной тромбофилии (100% случаев), особенность которой заключалась в превалировании в общей структуре генетических форм тромбофилии полиморфизма «675 4G/5G» гена PAI-1 (92,2%) — 71 человек. Гомозиготная форма «4G/4G» мутации гена PAI-1 выявлялась в 84,5% наблюдений, гетерозиготная — в 15,5% случаев.

В контрольной группе у 7 (23,3%) беременных женщин обнаружен полиморфизм гена PAI-1, в 100% случаев — только гетерозиготная форма полиморфизма гена PAI-1.

Второе место в структуре генетических форм тромбофилий занимает полиморфизм «807C/T» в гене гликопротеина GPIa тромбоцитов (80,5%),

3-е место — полиморфизм в гене t-PA — 77,9%, далее — полиморфизм «I/D» в гене АПФ — 64,9%, полиморфизм «455 G/A» в гене фибриногена — 62,3%, мутация MTHFR C677T — 61%, полиморфизм «1565 T/C» в гене GPIIIa тромбоцитов — 51,9%, полиморфизм «1166A/C» в гене рецептора ангиотензина II 1-го типа — 38,9%, мутация FV Leiden — 28,6%, мутация протромбина G20210A — в 0% случаев (см. прилож. в конце главы, диаграмма 7.1).

У 10 (14,3%) женщин с МС нами было выявлено сочетание АФС с генетическими формами тромбофилии. В контрольной группе не было обнаружено приобретенной и комбинированной форм тромбофилии.

У женщин во II группе уровень маркеров реальной тромбофилии (ТАТ, D-димер) значительно превышали таковые по сравнению с пациентами I группы, получавшими антитромботическую профилактику, начиная с фертильного цикла. Лучшие исходы беременности мы наблюдали у пациенток I группы. Раннее применение НМГ и витаминов наряду с антиоксидантами препятствовало усугублению гестоза и позволяло пролонгировать беременность и улучшить перинатальные показатели.

Следует отметить, что гестоз у женщин в I группе развивался на более поздних сроках беременности по сравнению с беременными II группы. У 15 (46,9%) женщин I группы возник гестоз легкой степени, у 4 (12,5%) — средней степени тяжести. Тяжелых форм гестоза у женщин I группы не было.

В то же время во II группе по́зднее начало терапии с использованием антикоагулянтов в условиях состоявшегося тяжелого гестоза и фетоплацентарной недостаточности (ФПН) было малоэффективно.

По́зднее начало патогенетически обоснованной терапии на фоне начавшегося гестоза у 11 (24,4%) пациенток II группы привело к развитию гестоза легкой степени, у 24 (53,3%) — средней степени тяжести, у 10 (22,2%) — тяжелых форм гестоза.

Патогенетически обоснованная профилактика с использованием НМГ, витаминов и антиоксидантов позволила пролонгировать беременность у всех женщин I группы.

У 5 пациенток II группы в тех случаях, когда терапию начали поздно, избежать потерь плода не удалось. В одном случае была антенатальная гибель одного плода из двойни.

У 73 женщин беременность завершилась рождением живого ребенка. Родоразрешены же путем операции кесарево сечение 60 беременных (77,9%). Показанием к операции кесарево сечение явилась разнообразная акушерская патология: в I группе — отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (бесплодие в анамнезе и СПП в анамнезе), усугубление гестоза; во II группе — усугубление гестоза, нарастание тяжести ФПН, не поддающиеся медикаментозной коррекции. В 22,1% (17) наблюдений роды были преждевременными (34–36 нед. беременности).

На фоне проводимой антитромботической профилактики НМГ ни в одном из случаев не наблюдалось послеоперационных тромбоэмболических осложнений.

Согласно нашим данным, назначение антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии у женщин с МС при наличии генетической формы тромбофилии и/или с АФС уже в фертильном цикле улучшает прогноз во время беременности. Патогенетически обоснованная профилактика с использованием НМГ, витаминов и антиоксидантов у пациенток с МС и мультигенной тромбофилией с ранних сроков беременности позволила улучшить течение гестационного процесса и перинатальные исходы у беременных с МС, имеющих в анамнезе СПП, гестоз в предшествующие беременности.

Чем раньше начинать противотромботическую терапию, тем лучше будут исходы беременности.

Основные принципы профилактики акушерских осложнений у женщин с МС и тромбофилией — это снижение массы тела и начало терапии с фертильного цикла.

В фертильном цикле назначали витамин Е или другие антиоксиданты, полиненасыщенные жирные кислоты (Омега-3), фолиевую кислоту в дозе не менее 1 мг, а при мутации метилентетрагидрофолатредуктазы C677T — не менее 4 мг, при указанной мутации и гипергомоцистеинемии — витамины B_6, B_{12}, аспирин — в дозе 50–75 мг/сут, Магне-B_6, НМГ (Фраксипарин, Клексан, Фрагмин) в профилактических дозах 1 р./сут подкожно (при условии высокого уровня D-димера), препарат натурального прогестерона Утрожестан, витаминно-минеральные комплексы.

В I триместре беременности продолжали терапию, начатую в фертильном цикле. Утрожестан отменяли с 12–20-й недели в зависимости от гормонального фона и клинической картины (при гиперандрогении — с 24-й недели). Во II и III триместрах беременности к ранее проводимой терапии добавляли препараты железа, кальция (по показаниям), корректировали дозу НМГ с учетом данных гемостазиограммы (уровень D-димера), УЗИ, доплерометрии. В послеродовом

периоде назначали НМГ не менее 10 дней в профилактических дозах, поливитамины.

7.2.2. Риск тромбогеморрагических осложнений у женщин с МС

Беременность у больных с ожирением и МС представляет собой сложную комплексную проблему. Эти пациентки относятся к группе высочайшего риска по возникновению различных осложнений соматического и акушерского характера, угрожающих здоровью и жизни как матери, так и плода. С момента наступления беременности у женщин с ожирением и МС врачи сталкиваются с такими осложнениями: угроза прерывания беременности, нередко гипотрофия плода, переношенная беременность, развитие гестозов, вплоть до тяжелой формы эклампсии и гибели плода. По данным многих исследователей, ожирение взаимосвязано со значительным повышением риска развития преэклампсии, гестационного диабета, повышения АД во время беременности, АГ, а также с повышением частоты фетальной макросомии, родовой травмы новорожденных, материнского травматизма в родах. Такие пациентки относятся к группе риска по возникновению самых различных осложнений (в родах и послеродовом периоде): нарушения родовой деятельности, дистоция плечиков плода, кровотечения в родах и послеродовом периоде, преждевременное или запоздалое излитие околоплодных вод, высокая частота оперативных вмешательств, индукции родов.

По данным ряда авторов, женщины с ожирением имеют не только более высокий риск, но и высокий процент родоразрешения путем операции кесарево сечение, чем женщины с нормальной массой тела.

Исследование, проведенное T.D. Valentin и соавт., показало, что беременные с ожирением имели высокий процент индукции родов, и наиболее частая причина этого — переношенная беременность. Данные этих авторов свидетельствуют о том, что у беременных с ИМТ 26–30 кг/м^2 и более 30 кг/м^2 процент родоразрешения путем операции кесарево сечения составил 19 и 24% соответственно, по сравнению с контрольной группой беременных с ИМТ 20–25 кг/м^2, где процент операции кесарево сечения — 9%. Также авторы отмечали наиболее частую причину операции кесарево сечение — клинически узкий таз и поздние децелерации как признак прогрессирующей гипоксии плода при оценке его сердечного ритма.

Исследование, проводимое нами в 2003–2005 гг. у 77 пациенток с МС в возрасте 25–42 лет, выявило, что 60 беременных (77,9%) были родоразрешены путем операции кесарево сечение.

Согласно результатам исследований, ожирение связано не только с повышением частоты операций кесарево сечение, но и с осложнениями после оперативного родоразрешения и анестезии.

По результатам исследования, проведенного T.D. Myles и соавт., ожирение является независимым фактором риска развития гнойно-септических осложнений после операции кесарево сечения даже в том случае, когда проводилась антибиотикопрофилактика.

Еще одним грозным осложнением у беременных с ожирением и МС в течение всей беременности, родов, послеродового периода, а также после операции кесарево сечение, являются ТГВ и тромбоэмболии.

Известно, что *к факторам риска развития ТГВ или тромбоэмболии легочной артерии относятся* ожирение, гестоз, родоразрешение (особенно экстренная операция кесарева сечения), варикозное расширение вен нижних конечностей, тромбофилии (генетические формы, АФС), СД.

Данные факторы риска имеют место у женщин с ожирением и МС в течение всего гестационного периода, родов и послеродового периода.

Возможность возникновения ТГВ и ТЭЛА у беременных с МС обусловлена нарушением в системе гемостаза и фибринолиза, которые являются дополнительными предрасполагающими факторами, укладывающимися в понятие МС. Повышение концентрации фибриногена может приводить к нарушению реологических свойств крови, усиливать вязкость крови, создавать гиперкоагуляционный фон МС. J.D. Brunzell к компонентам МС относит предрасположенность к тромбозам и повышенный уровень PAI-1.

Анализ наших данных показал высокую частоту встречаемости генетических форм тромбофилии, а также комбинированной формы тромбофилии у женщин с МС. По нашим данным, у женщин с МС имеет место в большом проценте случаев генетическая форма гипофибринолиза, особенностью которой является превалирование в общей структуре генетических форм тромбофилии полиморфизма гена PAI-1 и большой процент встречаемости гомозиготной формы «4G/4G»-полиморфизма в гене PAI-1. Установлено, что наиболее частый полиморфизм 4-гуанодина («4G/5G») в промоторе PAI-1 ассоциируется с повышенной PAI-1-активностью. Обнаружено, что повышенный уровень PAI-1 приводит к повышенному риску атеротромботических эпизодов, а также может способствовать прогрессии сосудистых заболеваний.

Кроме того, исследования показали, что одна из наиболее частых причин развития тромбогеморрагических и тромбоэмболических осложнений у беременных и родильниц — АФС. В результате проведенного нами исследования у 10 (14,3%) женщин с МС нами было выявлено сочетание АФС с генетическими формами тромбофилии.

Так как МС часто сочетается с тромбофилическими осложнениями, то своевременная диагностика и патогенетически обоснованная профилактика тромбогеморрагических осложнений у беременных, страдающих ожирением и МС, очень актуальна, и особенно у больных, акушерский статус и тяжесть заболевания которых требуют абдоминального родоразрешения.

Риск развития тромбогеморрагических и тромбоэмболических осложнений при операции *кесарева сечения* у больных с МС достаточно высок. Это объясняется не только тем, что при МС имеет место тромбофилия, но и тем, что при кесаревом сечении вступают в действие многие дополнительные факторы, способствующие активации сосудистого, плазменного и клеточного звеньев гемостаза: операционные агрессия и травма, изменения внутрилегочной гемодинамики, связанные с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) и т.д.

Согласно исследованиям, при операции кесарева сечения до и после извлечения плода тромбогенная активность крови, оттекающей по маточным венам, намного больше, чем таковая в периферической крови. Фибринолитическая активность ее почти в 3 раза снижена. Коагуляционная способность периферической крови снижается, гиперкоагуляция маточной крови еще больше увеличивается. Это позволяет предположить, что из матки в общий кровоток поступают вещества, обладающие тромбопластиновым или даже тромбиновым свойством. Во время беременности этот процесс носит физиологический характер, и свертываемость периферической крови постепенно повышается. Во время операции возможность попадания тромбопластических веществ в кровоток увеличивается, и поэтому возникает такая разница между свертываемостью периферической и маточной крови. В этот период развивается гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома. При этом происходят уменьшение времени свертывания крови, снижение уровня фибриногена и наличие большого суммарного количества продуктов деградации фибриногена и фибрина — основных показателей развития ДВС-синдрома. Через 1 ч после операции свертывающая способность периферической крови восстанавливается и отмечается некоторая тенденция к гиперкоагуляции, концентрация фибриногена не достигает исходного уровня. Через 24 ч после операции гиперкоагуляция, наблюдаемая в раннем послеоперационном периоде, заметно увеличивается: концентрация фибриногена повышается, фибринолитическая активность снижается, активность противосвертывающей системы резко снижена. К 3–5-м суткам послеродового периода гиперкоагуляция сохраняется, причем она достоверно выше, чем у родильниц, родоразрешенных через естественные родовые пути.

Фактором, способствующим повышению свертываемости крови, является попадание во время операции в брюшную полость околоплодных вод, которые легко всасываются и способствуют возникновению гиперкоагуляции крови. По данным разных исследователей, в нарушении реологических свойств крови у родильниц после кесарева сечения большую роль играет интенсивность агрегации тромбоцитов, которая на всех этапах операционного периода оказывается в 2 раза и более выше, чем у женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути.

Во избежание быстрого и неблагоприятного для ССС перераспределения крови и профилактики тромбоэмболических осложнений эластические бинты на нижние конечности накладывают за 3–5 ч до операции и в течение 4–5 дней после нее. Во время операции и в первые 4 ч после нее осуществляют управляемую гемодилюцию (вводят глюкозо-новокаиновую смесь, гемодез, свежезамороженную плазму, реополиглюкин), что приводит к уменьшению интенсивности внутрисосудистого свертывания крови и темпа потребления прокоагулянтов и тромбоцитов.

Профилактика тромбогеморрагических осложнений должна быть комплексной и направленной на устранение или смягчение факторов риска. Один из последних и наиболее перспективных ее методов — использование НМГ (фраксипарин, клексан, фрагмин).

Как рассматривалось ранее, все пациентки ($n = 77$), входившие в наше исследование, относились к группе высокого риска по развитию тромбогеморрагических осложнений. В связи с этим применение НМГ было показано всем пациенткам основных групп в периоперационном периоде. Доза НМГ корректировалась в зависимости от уровней маркеров тромбофилии, агрегационной активности тромбоцитов, массы тела беременной женщины. В случае положительных тестов на молекулярные маркеры тромбинемии и фибринообразования (TAT, F1+2, D-димер, PF4),

отражающих реальную тромбофилию, антитромботическая терапия назначалась немедленно.

Все женщины были разделены на две группы: I группа (n = 32) — женщины, которые получали терапию, начиная с фертильного цикла, II группа (n = 45) — беременные женщины, обследованные и получавшие терапию со II или III триместра беременности.

Контролем, как отмечалось ранее, эффективности антитромботической терапии являлись молекулярные маркеры тромбинемии и фибринообразования (PF4, TAT, F1+2, D-димер), а также агрегационная активность тромбоцитов. В результате терапии с использованием НМГ как базового препарата по лабораторным данным отмечались снижение уровня маркеров тромбофилии (TAT, D-димер, F1+2), нормализация функции тромбоцитов. НМГ отменялся за 12 ч до планового оперативного родоразрешения, через 8 ч после операции его прием возобновлялся и продолжался в течение 10 дней.

Во время родоразрешения заместительная терапия СЗП с профилактической целью проводилась у всех (100%) пациенток в дозе 180–400 мл в зависимости от исходных показателей гемостаза. СЗП представляет собой нативную плазму, замороженную при температуре –25°С сразу же после ее получения. В состав плазмы входит большое количество биологически активных компонентов — липоидов, углеводов, разнообразных комплексов липопротеинов, гликопротеинов, ферментов, витаминов, гормонов и др. Главное достоинство СЗП определяется наличием в ней всего комплекса факторов системы гемостаза, в т.ч. антитромбин III, который, стабилизируя факторы свертывания, препятствует их быстрому потреблению.

На фоне проводимой антитромботической профилактики НМГ ни в одном из случаев не наблюдалось послеоперационных тромбоэмболических осложнений.

Полученные данные позволяют сделать вывод об обязательности противотромботической терапии у беременных и родильниц с МС в периоперационном периоде. С нашей точки зрения, препаратом выбора для периоперационного ведения пациенток с МС является НМГ (фраксипарин, клексан, фрагмин) в связи с длительным противотромботическим эффектом за счет активации фибринолиза и препятствования образования тромбина, выраженных антитромбоцитарных свойств, а также максимальной эффективности и безопасности как для матери, так и для плода.

* * *

Согласно проведенным нами исследованиям, мы полагаем, что на течение беременности и риск развития таких осложнений, как гестозы и синдром потери плода, ПОНРП у женщин с МС, оказывает огромное влияние сочетание провоспалительного статуса и наличие генетической и/или приобретенной тромбофилии.

Мы обнаружили у пациенток с МС, перенесших гестозы в тяжелой форме, полиморфизм «31 T/C» в гене интерлейкина 1β (IL-1β) в 96% случаев, при этом гомозиготная форма выявлена в 43%; полиморфизм «5032 C/G» в гене CD — в 86% случаев (при этом у 30% — гомозиготная форма); полиморфизм «308 G/A» в гене фактора некроза опухоли α — в 27% случаев (у 10% — гомозиготная форма); полиморфизм «174 G/C» в гене IL-6 — в 69% случаев (у 64% — гетерозиготная форма).

Проведенное нами исследование женщин с МС показало следующую особенность тромбофилии — это наличие мультигенной тромбофилии в 100% случаев, особенностью которой явилось превалирование в общей структуре генетических форм тромбофилии полиморфизма гена PAI-1 и высокий процент встречаемости у лиц с синдромом ИР гомозиготной формы полиморфизма в гене PAI-1. Генетическое исследование демонстрирует у женщин с МС генетическую форму гипофибринолиза, которая наряду с полиморфизмом в гене PAI-1, с нашей точки зрения, может играть важную роль в нарушении процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации. Именно этим, а также отсутствием патогенетической терапии можно объяснить наличие синдрома потери плода, ФПН, гестоза в предшествующие беременности у женщин с МС. В пользу этого говорит факт благополучного вынашивания беременности при применении патогенетической профилактики НМГ в прегравидарном периоде и в течение всей беременности.

Позитивный результат от применения НМГ объясняется как широкими противотромботическими эффектами НМГ (анти-Ха-активность, увеличение активности антитромбина III, высвобождение естественного ингибитора внешнего пути свертывания (ингибитора пути тканевого фактора — TFPI), активация фибринолиза, ингибиция прокоагулянтного действия лейкоцитов, взаимодействие с гепарин-кофактором II, связывание с белками, рецепторно- и нерецепторно-обусловленная модуляция сосудистого эндотелия), так и противовоспалительными воздействиями НМГ. К последним эффектам относятся ингибирование лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия, снижение содержания провоспалительных цитокинов (TNF-α; IL-8, -6 и -1β), транслокация ядерного фактора kB (NF-kB).

На схеме 7.1 (см. прилож. в конце главы) мы представляем нашу точку зрения на патогенез основных форм осложнений беременности у женщин с МС.

Наличие основных проявлений МС (ИР, ГИ, АГ, дислипидемия, ожирение), а также оксидативного стресса и провоспалительного статуса приводит к развитию и прогрессированию эндотелиопатии у лиц с данным синдромом. Усугубляет эндотелиопатию протромботический статус — повышенные уровни фибриногена и PAI-1, наличие генетической и/или приобретенной (АФС) форм тромбофилии. Помимо этого, протромботический статус выступает как независимый фактор тромбоза у данной категории больных. Поскольку имплантация, инвазия трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатыми процессами эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракринной регуляцией, то при тромботической тенденции, в случае генетических дефектов свертывания, дисфункции эндотелия эти процессы объективно нарушаются. В условиях гипофибринолиза (как в результате полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину.

Следует отметить, что наличие гипергомоцистеинемии, а также циркуляции АФА — это дополнительные факторы осложненного течения беременности у женщин с МС, обусловливающие развитие гестоза, СПП, тромбоэмболических осложнений.

Гипергомоцистеинемия приводит к нарушению микроциркуляции и тромбообразованию, развитию микроангиопатий, оказывает тератогенное, фетотоксическое действие, а, по последним данным, в итоге происходит гибель клеток трофобласта.

При этом усугубляет ситуацию циркуляция АФА, которые:

- усиливают протромботические механизмы и потому десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что может вести к дефектам имплантации и снижения глубины децидуальной инвазии трофобласта;
- изменяют поверхностные предимплантационные характеристики плодного яйца: как заряд, так и конфигурацию;
- приводят к развитию вторичной прогестероновой недостаточности вследствие анти-β-ХГЧ-эффекта.

Таким образом, единственно возможный путь в данной ситуации — замещение дефицита прогестерона, поскольку в процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания PAI-1, TF и снижение уровней t-PA и u-PA, металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора — эндотелина-1. Физиологическая регуляция гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлены на предотвращение образования геморрагий при дальнейшей инвазии трофобласта. Дефицит прогестерона важно корректировать с использованием наиболее безопасного препарата — натурального прогестерона.

Нарушением процессов имплантации, инвазии трофобласта можно объяснить неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин с МС.

В ряде случаев у пациенток с диагнозом «бесплодие» могут иметь ранние преэмбрионические потери, которые клинически маскируются нерегулярным менструальным циклом.

Недостаточная инвазия трофобласта в дальнейшем определяет «эндотелиальный» феномен гестоза, что подразумевает эндотелиальный генез развивающихся при этом нарушений. Таким образом, эндотелиопатия, микротромбозы и состояние гипофибринолиза у женщин с МС приводят к нарушению процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации, в дальнейшем это может привести к развитию гестоза, ФПН, СЗРП, СПП, ПОНРП в течение беременности. Помимо этого, микротромбозы сосудов печени, головного мозга, почек могут приводить к развитию тяжелых форм гестоза (HELLP-синдром, преэклампсия, эклампсия). Также эти пациенты входят в группу высокого риска по развитию тромбозов и тромбоэмболий в течение беременности, родов и послеродового периода.

Полученные данные о наличии провоспалительного статуса и исходной генетической и/или приобретенной тромбофилии практически у всех женщин с МС ставят дискуссионный вопрос о допустимости применения препаратов ЗГТ в менопаузальном периоде и гормональной контрацепции. Мы полагаем, что применение любых препаратов ЗГТ и ГК у женщин с МС противопоказано, поскольку, как рассматривалось ранее, у этих женщин имеет место провоспалительный статус, а все препараты ЗГТ и ГК его значительно повышают. Следовательно, базовый провоспалительный статус — основная причина отказа от применения препаратов ЗГТ и ГК. Помимо этого, исходная генетическая и/или приобретенная

тромбофилия приводит к повышению протромботического потенциала у этих женщин, что приводит к высокому риску развития тромбозов, следовательно, тромбофилия также одна из причин отказа от применения препаратов ЗГТ и ГК у женщин с МС. Поэтому следует пересмотреть принципы применения препаратов гормональной контрацепции и ЗГТ у женщин с МС.

Все эти положения относятся и к проведению гормонотерапии при инвитрофертилизации. Таким образом, ЭКО должно проводиться под прикрытием НМГ.

Имеющиеся в литературе указания на существование менопаузального МС мы считаем несостоятельным — МС либо есть, либо его нет.

Принимая во внимание тот факт, что МС часто сочетается с генетическими формами тромбофилии, провоспалительным статусом, следует сказать, что женщины с МС входят в группу высокого риска по развитию не только разнообразной акушерской патологии, но и ССЗ, тромбозов и тромбоэмболий.

Это диктует необходимость противотромботической профилактики НМГ в пред- и послеоперационном периоде при проведении гинекологических, хирургических, онкогинекологических операций у женщин с МС.

Следует отметить, что в условиях беременности провоспалительный статус и генетическая и/или приобретенная тромбофилия относятся к факторам повышенного риска развития ДВС-синдрома с возможными тромбогеморрагическими осложнениями, самые опасные из которых тромбоцитопатия и коагулопатия потребления.

Ранняя (дородовая) диагностика, патогенетическая профилактика и дифференцированная терапия позволяют не только предупредить развитие акушерских осложнений, но и, следовательно, снизить материнскую смертность и заболеваемость, а также улучшить перинатальные показатели у женщин с МС.

Таким образом, метаболический синдром является ярким примером сочетания т.н. больших синдромов: МС, ДВС-синдром, ССВО, АФС, генетических формы тромбофилии, которые лежат в основе формирования разнообразной акушерской патологии.

ПРИЛОЖЕНИЕ

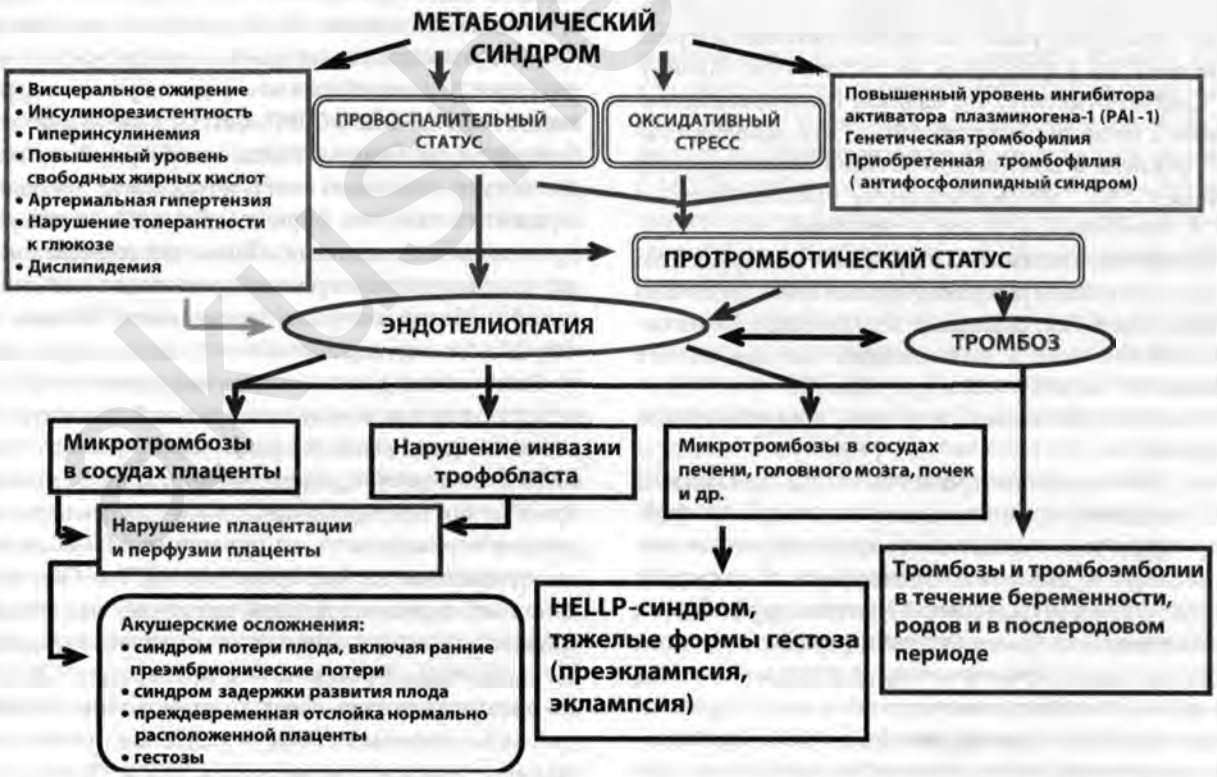


Схема 7.1. Взаимосвязь между метаболическим синдромом, тромбофилией и акушерской патологией

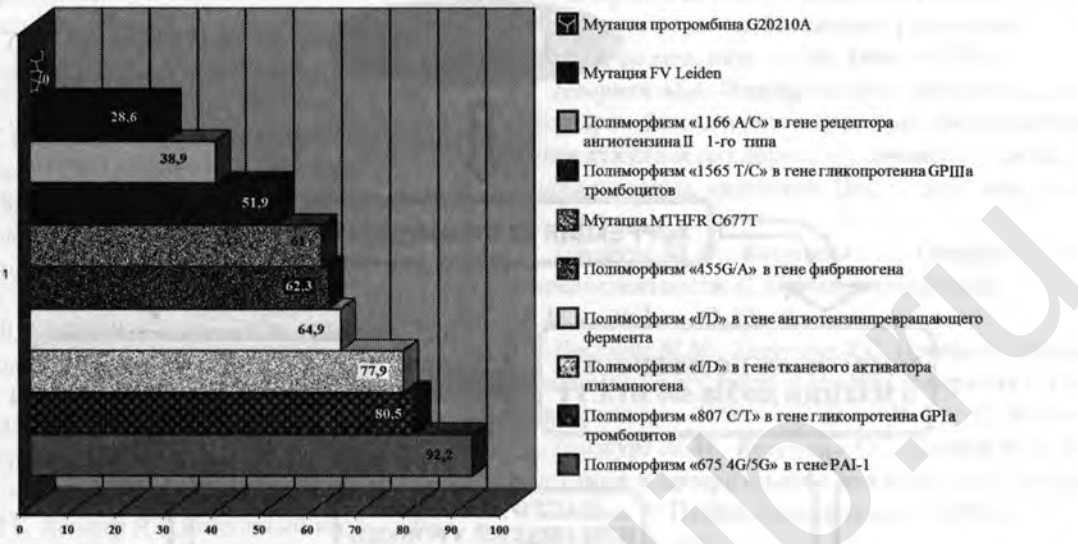


Диаграмма 7.1. Структура генетических форм тромбофилии у пациенток с метаболическим синдромом

Схема 7.2. Коррекция витаминно-минерального дисбаланса у пациентов с метаболическим синдромом

akush-ip.ru

Схема 7.3. Применение МАГНЕ-B_6 в течение беременности у женщин с метаболическим синдромом

Схема 7.4. Применение препарата натурального прогестерона (Утрожестан) у женщин с метаболическим синдромом.
СПКЯ — синдром поликистозных яичников

akusher-lib.ru

Литература

Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Метаболический синдром — основы патогенетической терапии // Леч. врач. — 2003. — № 10.

Алешин С. Метаболический синдром X: состояние высокого риска // Ортомолекул. мед. — 2003.

Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Роль абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности // Тер. арх. — 1999. — № 10. — С. 18–22.

Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. — 208 с.

Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 285 с.

Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение: Пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2004. — 239 с.

Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю. и др. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). — СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2005.

Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004.

Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9. — № 2. — С. 67–71.

Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Бабенко А.Ю. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома. Лечение // Врач. ведомости. — 1999. — № 1 (7). — С. 34–36.

Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Бабенко А.Ю. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома // Нов. Санкт-Петерб. врач. вед. — 1998. — № 4. — С. 43–48.

Бокарев И.Н., Попова Л.В., Кондратьева Т.Б. Венозный тромбоэмболизм: лечение и профилактика // Хирургия: Прилож. к журн. Consillium Medicum. — 2005. — Т. 7. — № 1.

Бохман Я.В., Рыбин Е.П. Полинеоплазии органов репродуктивной системы. — СПб.: Нева-Люкс, 2001. — 240 с.

Бурлев В.А., Аванесян Н.С., Гаспаров А.С. и др. Инсулинорезистентность у пациенток с синдромом поликистозных яичников // Пробл. репродукции. — 2000. — № 2. — С. 5–10.

Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. мед. журн. — 2001. — №. 2. — С. 56–60.

Гаспаров А.С. Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия у больных с СПКЯ: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1996. — 274 с.

Геворкян М.А. Эндокринно-метаболические и молекулярно-биологические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья у женщин с синдромом поликистозных яичников: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001.

Гинзбург М.М., Козупица Г.С. Синдром инсулинорезистентности // Пробл. эндокринол. — 1997. — Т. 43. — № 1. — С. 40–43.

Гинзбург М.М., Козупица Г.С. Изолипан (дексфенфлюрамин) и его место в лечении ожирения // Пробл. эндокринол. — 1996. — Т. 42. — № 3. — С. 38–39.

Гинзбург М.М., Козупица Г.С., Сергеев О.В. Связь инсулина и артериального давления при ожирении у женщин // Пробл. эндокринол. — 1996. — Т. 42. — № 4. — С. 25–27.

Гинзбург М.М., Сергеев О.В., Козупица Г.С. Зависимость артериального давления от распределения жира у женщин, больных ожирением // Пробл. эндокринол. — 1997. — Т. 43. — № 1. — С. 31–33.

Гинзбург М.М., Козупица Г.С. Значение распределения жира при ожирении // Пробл. эндокринол. — 1996. — Т. 42. — № 6. — С. 30–34.

Гинзбург М.М., Козупица Г.С., Котельников Г.П. Ожирение как болезнь образа жизни. Современные аспекты профилактики и лечения. — Самара: Изд-во Самар. гос. мед. ун-та, 1997. — 48 с.

Гинзбург М.М., Козупица Г.С. Ожирение. Дисбаланс энергии или дисбаланс нутриентов? // Пробл. эндокринол. — 1997. — Т. 43. — № 5. — С. 42–46.

Гинзбург М.М., Козупица Г.С., Крюков Н.Н. Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение. — Самара: Парус, 2000. — 159 с.

Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. — М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2002. — 127 с.

Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. — М., 1997. — 400 с.

Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния / Под ред. А.Д. Макацария, Р.А. Саидовой. — М.: Триада-Х, 2004. — 240 с.

Городецкая М.Д. Оптимизация метаболической терапии у пациенток с синдромом поликистозных яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.

Григорян О.Р., Анциферов М.Б. Современные аспекты патогенеза инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и возможности ее коррекция

у женщин с избыточной массой тела (обзор литературы) // Пробл. репродукции. — 2000. — № 3. — С. 21–27.

Демидова Т.Ю. Ожирение — основа метаболического синдрома // Леч. врач. — 2002. — № 5. — С. 15–19.

Диденко В.Л. Метаболический синдром Х: история вопроса и этиопатогенез // Лаб. мед. — 1999. — № 2.

Дмитриев А.Н. Ожирение и метаболический синдром. — Екатеринбург: УГМА, 2001. — 160 с.

Жукова А.В., Нефедова Ю.Б., Винник Т.А. и др. Анализ углеводного метаболизма у лиц, страдающих гипертонической болезнью, в зависимости от TRG64ARG полиморфизма β_3-адренорецептора // Артер. гипертензия. — 1999. — № 5. — С. 19–20.

Зимин Ю.В. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и артериальная гипертензия // Кардиология. — 1996. — № 11. — С. 81–91.

Зимин Ю.В. Метаболические расстройства в рамках метаболического синдрома Х (синдрома инсулинорезистентности): необходимость строгого применения критериев диагностики синдрома // Кардиология. — 1999. — № 8. — С. 37–41.

Зимин Ю.В. Артериальная гипертония при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) // Тер. арх. — 1998. — № 10. — С. 15–20.

Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическое и клиническое значения синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х // Кардиология. — 1998. — № 6. — С. 71–82.

Зимин Ю.В., Родоманченко Т.В. Влияет ли длительное антигипертензивное лечение ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналоприлом на концентрацию инсулина в крови и другие составляющие метаболического синдрома при гипертонической болезни // Кардиология. — 1998. — № 9. — С. 32–37.

Зинкина Е.В. Особенности восстановления репродуктивной функции у женщин с различными клиническими формами течения СПКЯ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов н/Дону, 2003.

Клиническая эндокринология / Под ред. Н.Т. Старковой. — М., 2002. — С. 423–441.

Кузин А.И., Ленгин Ю.А. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты. — Челябинск: ЗАО «Челяб. межрайон. типогр.», 2001. — 90 с.

Кухаркина О.Б. Дифференциальный подход к выбору метода эндоскопической операции у больных с СПКЯ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — С. 185–188, 798–812.

Мамедов М.Н. Компоненты метаболического синдрома у больных с артериальной гипертонией: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.

Манухин И.Б., Геворкян М.А., Кухаркина О.Б. Восстановление репродуктивного здоровья у больных с синдромом поликистозных яичников // Акуш. и гинекол. — 2002. — № 2. — С. 18–21.

Манухин И.Б., Геворкян М.А. и др. Метаболические нарушения у женщин с синдромом поликистозных яичников // Пробл. репродукции. — 1999. — № 4. — С. 7–13.

Манухин И.Б., Геворкян М.А., Манухина И.Е. и др. Антиандрогены в лечении гирсутизма у инсулинорезистентных больных синдромом поликистозных яичников // Пробл. репродукции. — 2002. — № 5. — С. 44–46.

Манухин И.Б., Геворкян М.А., Минкина Г.Н. и др. Метаболические нарушения у женщин с синдромом поликистозных яичников (обзор литературы) // Пробл. репродукции. — 1998. — № 4.

Манухин И.Б., Геворкян М.А. Синдром поликистозных яичников (клиническая лекция) // Пробл. репродукции. — 1999. — № 6. — С. 13–18.

Манухина Е.И., Манухин И.Б., Геворкян М.А. и др. Терапия гирсутизма у больных синдромом поликистозных яичников: сравнение эффективности Диане-35 и бусерилина в сочетании с мерсилоном // Пробл. репродукции. — 2002. — № 6. — С. 37–39.

Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. — М.: МИА, 2001. — С. 132–151, 193–196.

Манухина И.Е. Оптимизация терапии гирсутизма у пациенток с синдромом поликистозных яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.

Матвеева Т.Е. Вопросы патогенеза и профилактики синдрома потери плода у беременных с тромбофилией: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.

Матвеева Т.Е., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. и др. Основные принципы ведения беременности у женщин с синдромом потери плода и тромбофилией в анамнезе // Акуш. и гинекол. — 2003. — № 4. — С. 26–30.

Медведев Б.И., Астахова Т.В., Кирсанов М.С. Состояние системы кровообращения у женщин с нормальной и избыточной массой тела при неосложненной беременности // Вопр. охраны мат. и дет. — 1991. — № 7. — С. 49–53.

Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога // Рус. мед. журн.— 2001. — Т. 9. — № 2. — С. 82–87.

Метаболический синдром / Под ред. чл.-кор. РАМН Г.Е. Ройтберга. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — С. 224.

Мишиева Н.Г., Назаренко Т.А., Фанченко Н.Д. Диагностика и лечение гиперинсулинемии у больных с синдромом поликистозных яичников // Акуш. и гинекол. — 2002. — № 2. — С. 21–25.

Мкртумян А.М. Ксеникал в комплексной терапии метаболического синдрома // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9. — С. 272–274.

Моисеев В.С., Ивлева А.Я., Кобалава Ж.Д. Гипертония, сахарный диабет, атеросклероз — клинические проявления метаболического синдрома X // Вести. Рос. акад. мед. наук.— 1995.— № 5.— С. 15–18.

Мычка В.Б. Артериальная гипертония и ожирение // Consilium provisorum. — 2002. — № 5. — С. 18–21.

Овсянникова Т.В., Соловьева И.Н. Восстановление менструально-репродуктивной функции у пациенток с ожирением // Гинекология. — 2004. — Т. 6. — № 5. — С. 237–242.

Оганов Р.Г., Александров А.А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертония: возвращайсь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 10. — № 11. — С. 486–491.

Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н. и др. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией // Тер. арх. — 1998. — № 12. — С. 19–23.

Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты: Рук. для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: МИА, 2004. — 456 с.

Ожирение: Рук. для врачей / Под ред. Н.А. Белякова, В.И. Мазурова. — СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2003. — С. 96–119, 219–234.

Перова П.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний // Междунар. мед. журн. — 2001. — Т. 7. — № 3. — С. 6–10.

Пищулин А.А., Бутов А.В., Удовиченко О.В. Синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза (обзор литературы) // Пробл. репродукции. — 1999. — № 3. — С. 6–16.

Пищулин А.А., Карпова Е.А. Овариальная гиперандрогения и метаболический синдром // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9. — № 2. — С. 93–98.

Полякова В.А. Онкогинекология. — М.: Мед. кн., 2001. — 192 с.

Репродуктивная эндокринология: Пер. с англ. / Под ред. С. Иена и Р. Даффе. — М., 1998. — Т. 1. — С. 171–173, 197–201.

Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. — М.: МИА, 2002. — С. 360–395.

Саидова Р.А., Семенова Ю.И., Макацария А.Д. Основные принципы гормональной коррекции эндокринных нарушений при невынашивании беременности в первом триместре. — М., 2004. — 28 с.

Серов В.Н. Послеродовые нейроэндокринные заболевания. — М.: Медицина, 1978. — 246 с.

Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. — М.: Русфармамед, 1995. — 426 с.

Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — С. 139–153, 155–158, 274–275, 285–330.

Серов В.Н., Кан Н.И. Клинико-патогенетические варианты гормональной недостаточности яичников у женщин с метаболическим синдромом // Акуш. и гинекол. — 2004. — № 5.

Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2002. — С. 150–152.

Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. — М.: МИА, 2000. — С. 188–206.

Стрижова Н.В., Сираканян И.К., Саркисова А.В. и др. Особенности течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов при метаболическом синдроме у женщин с ожирением // Акуш. и гинекол. — 2004. — № 6.

Терещенко И.В. Эндокринные расстройства у юношей и девушек в пубертатном периоде // Мед. и здравоохр. Обзорная информация. — 1991. — 66 с.

Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Синдром поликистозных яичников: факты, теории, гипотезы // Фарматека. — 2003. — № 11. — С. 8–19.

Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертония // Артер. гипертензия. — 2002. — Т. 8. — № 1. — С. 37–41.

Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Consilium medicum. — Т. 4. — № 11. — 2002. — С. 587–592.

Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. — М.: MEDIA MEDICA, 2004. — 163 с.

Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Кардиоваскул. тер. и профилакт. — 2003. — № 3. — С. 32–38.

Чернуха Г.Е., Сметных В.Л. Применение метформина для лечения больных с яичниковыми формами гиперандрогении и рецидивирующей гиперплазией эндометрия // Пробл. репродукции. — 2001. — № 1. — С. 36–40.

Чернуха Г.Е., Перова Н.В., Валуева Л.Г. и др. Особенности липидного спектра крови у больных с синдромом поликистозных яичников // Пробл. репродукции. — 2003. — № 1. — С. 34–39.

Шаргородская А.В., Пищулин А.А., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников в возрастном аспекте (обзор литературы) // Пробл. репродукции. — 2003. — Т. 9. — № 1. — С. 28–33.

Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9. — № 2. — С. 88–92.

Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Триада-Х, 1999. — С. 743–751.

Шилин Д.Е. Синдром поликистозных яичников: роль инсулинорезистентности и ее коррекция. — Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. — 50 с.

Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогении у женщин с различными формами нарушений репродуктивной системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.

Шилов А.М., Чубарое М.В. и др. Артериальная гипертензия и метаболический синдром X // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11. — № 21. — С. 45–50.

Шостак Н.А., Аничков Д.А. К вопросу о диагностических критериях метаболического синдрома // Рус. мед. журн. — 2002. — № 27. — С. 1255–1257.

Шубина А.Т., Демидова И.Ю., Чернова Н.А. и др. Метаболический синдром: возможности применения метморфина // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9.— № 2. — С. 77–81.

Шумбутова А.Ю., Ткачева О.Н., Самсоненко Н.С. и др. Метаболический синдром у женщин — механизмы развития и поиск эффективных методов ранней коррекции // Клин. фармакол. и тер. — 2007. — № 16 (5). — С. 33–37.

Эндокринные заболевания и синдромы. Вирилизм / Под ред. М.С. Бирюковой. — М.: Знание-М, 2000. — С. 89–112.

AACE Position Statement on Insulin Resistance Syndrome. ACE Guidelines for Glycemic Control // Endocrine Practice. — 2003. — V. 9 (1). — P. 7–19.

Albrink M.J., Krauss R.M., Lindgrem F.T. et al. Intercorrelations among plasma high density lipoprotein, obesity and triglycerides in normal population // Lipids. — 1980. — V. 15. — P. 668–676.

Albrink M.J., Meigs J.W. Interrelationship between skinfold thickness, serum lipids and blood sugar in normal men // Amer. J. Clin. Nutr. — 1964. — V. 15. — P. 255–261.

Albrink M.J., Meigs J.W., Granoff M.A. Weight gain and serum triglycerides in normal men // New Engl. J. Med. — 1962. — V. 266. — P. 484–489.

Albrink M.K., Mann E.B. Serum triglycerides in coronary artery disease // Arch. Intern. Med. — 1959. — V. 103. — P. 4–8.

Alessi M.C., Lijnert H.R. et al. Adipose tissue and atherothrombosis // Pathophysiol. Haemost. Thromb. — 2003/2004. — V. 33. — P. 290–297.

Alessi M.C., Peirctti F., Morange P. et al. Production of plasminogen activator inhibitor-1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease // Diabetes. — 1997. — V. 46. — P. 860–867.

Amos A., McCarty D., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010 // Diabetic. Med. — 1997. — V. 14 (5). — P. 1–85.

Apter D. et al. Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — V. 80. — P. 2966.

Ashwell M. The health of the nation target for obesity // Int. J. Obes. — 1994. — V. 18. — P. 837–840.

Austin M.A., King M.C., Vranizan K.M. et al. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk // Circulation. — 1990. — V. 82. — P. 495–506.

Avogaro P., Crepaldi G., Enzi G. et al. Association of hyperlipaemia, diabetes mellitus and mild obesity // Acta Diabetol. Lat. — 1967. — V. 4. — P. 572.

Bagdade J.D., Bierman E.L., Porte D. Jr. The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and non-diabetic subjects // J. Clin. Invest. — 1967. — V. 46. — P. 1549–1557.

Balen A.H. et al. Polycystic ovary syndrome. — London; N.Y.: Taylor & Francis, 2005. — 211 p.

Balen A.H., Jacobs H.S. Infertility in Practice. — Edinburgh; London; N.Y.; Oxford; Philadelphia; St. Louis; Sydney; Toronto: Churchill Livingstone, 2003. — 490 p.

Barden A.E., Beilin L.J., Ritchie J. et al. Does a predisposition to the metabolic syndrome sensitize women to develop pre-eclampsia? // J. Hypertens. — 1999. — V. 17 (9). — P. 1307–1315.

Basdevant A., Cassuto D., Gibault T. et al. Microalbuminuria and body fat distribution in obese subjects // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1994. — V. 18. — P. 806–811.

Bierman E.L., Bagdade J.D., Porte D. Jr. Obesity and diabetes: the odd couple // Amer. J. Clin. Nutr. — 1968. — V. 21. — P. 1434–1437.

Bjomtorp P. Neuroendocrine abnormalities in human obesity // Metabolism. — 1995. — V. 132. — P. 12–24.

akusher.ru

I «Portal» adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes // Aterosclerosis. — 1990. — V. 10. — P. 493–496.

Bjomtorp P. Evolution of the understanding of the role of exercise in obesity and its complications // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1995. — V. 19 (4). — P. 1–4.

Bjomtorp P. Coronary disease and obesity // Medicographia. — 1991. — V. 13 (1). — P. 45–47.

Bjomtorp P. Metabolic implications of body fat distribution // Diabetes Care. — 1991. — V. 14. — P. 1132–1143.

Bray G. Obesity: a time bomb to be defused // Lancet. — 1998. — V. 352 (18). — P. 160–161.

Bray G.A., Popkin B.M. Dietary fat intake does affect obesity! // Amer. J. Clin. Nutr. — 1998. — V. 68 (6). — P. 1157–1173.

Brunzell J.D., Hokanson J.E. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance // Diabetes Care. — 1999. — V. 22. — P. 10–13.

Calandra C., Abell D.A., Beischer N.A. Maternal obesity in pregnancy // Obstet. Gynecol. — 1981. — V. 57. — P. 8.

Camus J. Goutte, diabete, hyperlipemie: un trisyndrome metabolique // Rev. Rhumat. — 1966. — V. 33. — P. 10–14.

Castro L.C., Avina R.L. Maternal obesity and pregnancy outcomes // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2002. — V. 14 (6). — P. 601–606.

Chow W.H., McLaughlin J.K., Mandel J.S. et al. Obesity and risk of renal cell cancer // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 1995. — V. 5 (1). — P. 17–21.

Considine R., Considine E., Williams C.J. et al. The hypothalamic leptin receptor in humans. Indentification of incidental sequence polymorphisms and absence of the dl/db mouse and fa/fa rat mutations // Diabetes. — 1996. — V. 19. — P. 992–994.

Crane S.S., Wojtowycz M.A., Dye T.D. et al. Association between prepregnancy obesity and the risk of cesarean delivery // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — V. 89. — P. 213.

Davidson P., Albrink M.J. Abnormal plasma insulin response with high plasma triglycerides independent of clinical diabetes or obesity // J. Clin. Invest. — 1966. — V. 45. — P. 1000.

Davis C.L., Kapuku G., SniederH. et al. Insulin resistance syndrome and left ventricular mass in healthy young people // Amer. J. Med. Sci. — 2002. — V. 324 (2). — P. 72–75.

Davis B.R., Cutler J.D., Gordon D.J. et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // Amer. J. Hypertens. — 1996. — V. 9. — P. 342–360.

Davis S.N., Colburn C., Robbins R. et al. Evidence that the brain of the conscious dog is insulin sensitive // J. Clin. Invest. — 1995. — V. 95. — P. 593–602.

Dawson S., Hamsten A., Wiman B. et al. Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-I locus is associated with altered levels of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity // Arterioscl. Thromb. — 1991. — V. 11. — P. 183–190.

DeFronzo R., Ferrannini E. Insulin resistance, a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dislipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease // Diabetes Care. — 1991. — V. 4 (3). — P. 173–194.

DeFronzo R.A., Agus Z. The effect of glucose and insulin on renal electrolyte transport // J. Clin. Invest. — 1976. — V. 58. — P. 83–90.

Despres J.P. The impact of orlistat on the multifactorial risk profile of abdominally obese patients // Diabetes. — 1998. — V. 48. — P. 1–307.

Despres J.P., Lamarche B., Mauriege P. et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease // New Engl. J. Med. — 1996. — V. 334 (15). — P. 952–957.

Despres J.P., Marette A. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk // Curr. Opin. Lipid. — 1994. — V. 5. — P. 274–289.

Despres J.P., Moorjani S., Lupien P.J. et al. Regional distribution of body fat, plasma insulin, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease // Arteriosclerosis. — 1990. — V. 10. — P. 497–511.

Desires J.P., Krauts R.M. Obesity and lipoprotein metabolism // In: Handbook of obesity / Eds. G.A. Bray, C. Bouchard, W.P.T. James. — N.Y.: Marcel Dekkerlnc, 1998. — P. 651–676.

Despres J.P., Mootjani S., Lupien P.J. et al. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease // Arteriosclerosis. — 1990. — V. 10. — P. 497–511.

Diamanti-Kandarakis E., Kouli C., Tsianateli T. et al. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome // Europ. J. Endocrinol. — 1998. — V. 138. — P. 269–274.

Diamanti-Kandarakis E., Bergiele A. The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female // Obesity Reviews. — 2001. — V. 2. — P. 4.

Donahue R.P., Orchard T.J. Hyperinsulinemia and resistance / Associations with cardiovascular disease and cardiovascular risk factors. — 1993. — V. 1. — P. 12–18.

Dunaif A. et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive

abnormalities in the polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — V. 85. — P. 3298–3306.

Dunaif A. et al. Profound peripheral insulin resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome // Diabetes. — 1989. — V. 38. — P. 1165–1174.

Eckel R.H. Obesity: mechanisms and clinical management. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003. — P. 378–398.

Ehrenberg H.M., Dumwald C.P., Catalano P. et al. The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2004. — V. 191 (3). — P. 969–974.

Eriksson P., Reynisdottir S., LonNvist F. et al. Adipose tissue secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese and obese individuals // Diabetologia. — 1998. — V. 41. — P. 65–71.

Eldor A. Thrombophilia, Thrombosis and Pregnancy // Thromb. Haemost. — 2001. — V. 86. — P. 104–111.

Epstein M., Sowers J.R. Diabetes mellitus and hypertension // Hypertension. — 1992. — V. 19. — P. 403–418.

Evans D.J., Murray R., Kisselbah A.H. Relationship between skeletal muscle insulin resistance, insulin mediated glucose disposal, and insulin binding. Effects of obesity and body fat topography // Clin. Invest. — 1984. — V. 74 (4). — P. 1515–1525.

Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // J.A.M.A. — 2001. — V. 285. — P. 2486–2497.

Felber J.P. et al. Insulin and blood pressure in the obesity // Diabetologia. — 1995. — V. 15. — P. 1220–1228.

Ferrannini E., Buzzigoli G. et al. Insulin resistance in essential hypertension // New Engl. J. Med. — 1987. — V. 317. — P. 370–377.

Ferrannini E., Haffner S.M., Mitchell B.D. et al. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome // Diabetologia. — 1991. — V. 34. — P. 416–422.

Ferrannini E., Natali A., Capaldo B. et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. Role of age and obesity // Hypertension. — 1997. — V. 30. — P. 1144–1149.

Festa A., D'Agostino R.Jr., Tracy R.P. et al. Elevated levels of acutephase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // Diabetes. — 2002. — V. 51. — P. 1131–1137.

Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // J.A.M.A. — 2002. — V. 287. — P. 356–359.

Fortaine K.R., Cheskin L.J., Barofsky. Health-related quality of life in obese persons seeking treatment // J. Fam. Pract. — 1996. — V. 43. — P. 265–270.

Fraze E. Ambient plasma free fatty acid concentration in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance // J. Clin. Endocrin. Metab. — 1985. — V. 61 (5). — P. 807–811.

Fujimoto W.Y., Abbale S.L., Kahn S.E. et al. The visceral adiposity syndrome in Japanese-American men // Obes. Res. — 1994. — V. 2. — P. 364–371.

Fujioka S., Matsuzawa Y., Tokunaga K. et al. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity // Metabolism. — 1987. — V. 36. — P. 54–59.

Garcia-Rubi E., Starting R., Tchemof A. et al. Trp64Arg variant of the 3-adrenoreceptor and insulin resistance in obese postmenopausal women // J. Clin. Endocr. — 1998. — V. 83. — P. 4002–4005.

Grimaldi A., Heurtier A. Epidemiology of cardiovascular complication of diabetes // Diabetes. Metab. — 1999. — V. 25 (3). — P. 12–20.

Grunberger W., Riss P. Influence of body weight and weight increase on the development and severity of an EPH gestosis // Z. Geburtshilfe Perinatol. — 1980. — V. 184 (3). — P. 217–222.

Grundy S.M., Hansen B., Smith S.C. et al. Clinical Management of Metabolic Syndrome // Circulation. — 2004. — V. 109. — P. 551–556.

Haffher S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P. et al. Prospective analysis of the insulinresistance syndrome (syndrome X) // Diabetes. — 1992. — V. 41. — P. 715–722.

Have P., Kasin-Karakas S., Mueller W. et al. Relationship plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss // J. Clin. Endocr. — 1996. — V. 81. — P. 4406–4413.

Haffner S.M., Valdez R-A., Hazuda H.P. et al. Prospective analysis of the insulinresistance syndrome (syndrome X) // Diabetes. — 1992. — V. 41. — P. 715.

Haffher S., Lehto S., Ronnemaa T. et al. Mortality from coronary heart disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // New Engl. J. Med. — 1998. — V. 339. — P. 229–234.

Hashimoto N., Saito Y. Diagnostic criteria of insulin resistance and multiple risk factor syndrome // Nippon Rinsho. — 2000. — V. 58 (2). — P. 405–415.

Henefeld M., Leonhardi W. Das metabolische Syndrome // Deutsch. Ges. Wes — 1980. — V. 36. — P. 545–551.

Himsworth H. Diabetes mellitus: a differentiation into insulin-sensitive and insulininsensitive types // Lancet. — 1936. — V. 1 (1). — P. 127–130.

Hodge A.M., Dome G.K., Gareeboo H. et al. Incidence, increasing prevalence, and predictors of change in obesity and fat distribution over 5 years in the rapidly developing population of Mauritius // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 1996. — V. 20 (2). — P. 137–146.

Hubert H.B., Fenleib M., Mcnamara P.M. et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participant in the Framingham study // Circulation. — 1983. — V. 67. — P. 968–977.

Imperatore G., Riccardi G., lovine C. et al. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study // Diabetes Care. — 1998. — V. 21 (4). — P. 649–654.

Jensen Li, Kollerup G., Quaade R. et al. Bone minerals changes in obese women during a moderate weight loss with and without calcium supplementation // J. Bone Miner. Res. — 2001. — V. 16 (1). — P. 141–147.

Julian-Vague I., Alessi M.C., Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis // Diabetologia. — 1991. — V. 34. — P. 457–462.

Juhan-Vague I., Alessi M.C. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events // Thromb. Haemost. — 1997. — V. 78. — P. 656–660.

Juhan-Vague I., Pyke S.D., Alessi M.C. et al. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT study group. European concerted action on thrombosis and disabilities [see comments] // Circulation. — 1996. — V. 94. — P. 2057–2063.

Juhan-Vague I., Thompson S.G., Jespercen J. Involvment of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris // Arterioscl. Thromb. — 1993. — V. 13. — P. 1865–1873.

Juhan-Vague L., Valadier J., Alessi M.C. et al. Deficient t-PA release and elevated PA inhibitor levels in patients with spontaneous or recurrent deep venous thrombosis // Thromb. Haemost. — 1987. — V. 57. — P. 67–72.

Julius S., Gudbrandsson T., Jamerson K. et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension // J. Hypertens. — 1991. — V. 9. — P. 983–986.

Kaiser P.S., Kirby R.S. Obesity as a risk factor for cesarean in a low-risk population // Obstet. Gynecol. — 2001. — V. 97 (l). — P. 39–43.

Kamide K., Hori M., Zhu J. et al. Insulin-mediated growth in aortic smooth muscle and the vascular renninangiotensin system // Hypertension. — 1998. — V. 32. — P. 482–487.

Kannel W. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension // J. Hum. Hypertens. — 2000. — V. 14 (2). — P. 83–90.

Kannel W.B., Cuppels L.A., Ramaswami R. et al. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study // J. Clin. Epidemiol. — 1991. — V. 44 (2). — P. 183–190.

Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // Arch. Intern. Med. — 1989. — V. 149. — P. 1514–1520.

Kesaniemi Y.A., Lilja M., Kervinen K. et al. Multiple metabolic syndrome: Aspects of genetic epidemiology and molecular genetics // Ann. Med. — 1992. — V. 24. — P. 461.

Kissebah A.H., Vydelingum N., Murray R. W. et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — V. 54. — P. 254–260.

Krotkiewski M., Bjomtorp P., Sjostrom L. et al. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution // J. Clin. Invest. — 1983. — V. 72. — P. 1150–1162.

Kujovich Jody L. Thrombophilia and pregnancy complications // Am. J. Obstetr. Gynec. — 2004. — V. 191. — P. 412–424.

Kumari A.S. Pregnancy outcome in women with morbid obesity // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2001. — V. 73 (2). — P. 101–107.

Lamarche B., Lemieux I., Despres J.P. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, pathophysiology and therapeutic aspects // Diabetes Metab. — 1999. — V. 25. — P. 199–211.

Lean M.E. Clinical handbook of weight management. — Martin Dunitz, 1998. —113 p.

Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis // Circulation. — 2002. — V. 5 (9). — P. 1135–1143.

Lijnen H.R. Pleiot ropic functions of plasminogen activator inhibitor-1 // J. Thromb Haemost. — 2005. — V. 3. — P. 35–45.

Lind L., Andersson P.E., Andren B. et al. Left ventricular hypertrophy in hypertension is associated with the insulin resistance metabolic syndrome // J. Hypertens. — 1995. — V. 13 (4). — P. 433–438.

Lind L., Lithell H. Decreased peripheral blood flow in the pathogenesis of the metabolic syndrome comrising hypertension, hyperlipidemia and hyperinsulinemia // Amer. Heart J. — 1993. — V. 125. — P. 1494–1497.

Lowe G.D.O. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease // J. Thromb. Haemost. — 2005. — V. 3. — P. 1618–1627.

Published by

Mavri A., Alessi M.C., Bastelica D. et al. Subcutaneous abdominal, but not femoral fat expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is related to plasma PAI-1 levels and insulin resistance and decreases after weight loss // Diabetologia. — 2001. — V. 44. — P. 2025–2031.

Mehnert H., Kuhlmann H. Hypertonie and Diabetes mellitus // Deutsch. Med. J. — 1968. — V. 19. — P. 567–571.

Myles T.D., Gooch J., Santolaya J. Obesity as an independent risk factor for infectious morbidity in patients who undergo cesarean delivery // Obstet. Gynecol. — 2002. — V. 100 (l). — P. 959–964.

Neel J.M. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by «progress»? // Amer. J. Hum. Genet. — 1962. — V. 14 (2). — P. 353–362.

Nestler J. Obesity, insulin, sex steroids and ovulation // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2000. — V. 2 (24). — P. 71–73.

Nestler J.E., Jacubowicz D.J., Evans W.S. et al. Effects of metforminon spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovaiy syndrome // New Engl. J. Med. — 1998. — V. 338. — P. 1876–1880.

Nohr E.A., Bech B.H., Davies M.J. et al. Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort // Obstet. Gynecol. — 2005. — V. 106 (2). — P. 250–259.

Norden Lindeberg S., Hanson U. Hypertension and factors associated with metabolic syndrome at follow-up at 15 years in women with hypertensive disease during first pregnancy // Hypertens. Pregnancy. — 2000. — V. 19 (2). — P. 191–198.

Odeleye O., de Courten M., Pettitt D. et al. Fasting hyperinsulinemia is a predictor of increased body weight gain and obesity in Pima Indian children // Diabetes. — 1997. — V. 46. — P. 1341–1345.

Pannacciulli N., De Mitrio V., Marino R. et al. Effect of glucose tolerance status on PAI-1 plasmal levels in over weight and obese subjects // Obes. Res. — 2002. — V. 10. — P. 717–725.

Pasquali R. et al. Metabolic alterations and cardiovascular risk factord in the polycystic ovary syndrome // Minerva Ginecologia. — 2005. — V. 57 (1). — P. 79–85.

Peeples L.H., Carpenter J.W., Israel R.G. et al. Alterations in low-density lipoproteins in subjects with abdominal adiposity // Metabolism. — 1989. — V. 38. — P. 1029–1036.

Pi-Sunjyer F.X. Medical hazards of obesity // Ann. Intern. Med. — 1993. — V. 119 (2). — P. 655–660.

Pontiroli A., Carpa F., Veglia F. et al. Genetic contribution of polymorphism of the GLUT 1 and GLUT 4 genes to the susceptibility to type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in different population) // Acta Diabetol. — 1996. — V. 33. — P. 193–197.

Pouta A., Hartikainen A.L., Sovio U. et al. Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy // Hypertension. — 2004. — V. 43 (4). — P. 825–831.

Raichel L., Sheiner E. Maternal obesity as a risk factor for complications in pregnancy, labor and pregnancy outcomes // Harefuah. — 2005. — V. 144 (2). — P. 107–111, 150.

Randle P.J., Garland P., Hales C. et al. The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and metabolic disturbance of diabetes mellitus // Lancet. — 1963. — V. 1. — P. 785–789.

Randle J., Priestman D.A., Mistry S.C. et al. Glucose fatty acid interactions and the regulation of glucose disposal // J. Cell. Biochem. — 1994. — V. 55. — P. 1–11.

Rasmussen M.S. Is there a need for antithrombotic prophylaxis during laparoscopic surgery? Always // J. Thromb. and Haemost. — 2005. — V. 3. — P. 210–211.

Reaven G. Diet and Syndrome X // Curr. Atheroscler. Rep. — 2000. — V. 2 (6). — P. 503–507.

Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. — 1988. — V. 37. — P. 1595–1607.

Reaven G., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympatoadrenal system // New Engl. J. Med. — 1996. — V. 334. — P. 374–381.

Reaven G.M., Lemer R.L., Stem M.P. et al. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridaemia // J. Clin. Invest. — 1967. — V. 46. — P. 1756–1767.

Resnick L.M. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of «syndrome X» // Amer. J. Hypertens. — 1993. — V. 6 (4). — P. 123–134.

Resnick L. The cellular ionic basis of hypertension and allied clinical conditions // Prog. Cardiovasc. Dis. — 1999. — V. 42 (1). — P. 1–22.

Robertson R.P., Olson L.K., Zhang H.J. et al. Differentiating glucose toxityfrom glucose desensitization; a new message from insulin gene // Diabetes. — 1994. — V. 43 (9). — P. 1085–1089.

Rodie V.A., Freeman D.J., Sattar N. et al. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? // Atherosclerosis. — 2004. — V. 175 (2). — P. 189–202.

Samad F., Loskutoff D.J. Tissue distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in obese mice // Mol. Med. — 1996. — V. 2. — P. 568–582.

Scherrer U., Sartori C. Insulin as a vascular and sim-pathoexcitatory hormone. Implications for blood pressure

regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity // Circulation. — 1997. — V. 96. — P. 4104–4113.

Shaper A., Wannamethee S., Walker M. Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus in a cohort study of middleaged men // Brit. Med. J. — 1997. — V. 314. — P. 1311–1317.

Shaw G.M., Velie E.M., Schaffer D. Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women // J.A.M.A. — 1996. — V. 10; 275 (14). — P. 127–128.

Sheiner E., Levy A., Menes T.S. et al. Maternal obesity as an independent risk factor for caesarean delivery // Paediatr. Perinat. Epidemiol. — 2004. — V. 18 (3). — P. 196–201.

Silfen M.E., Denburg M.R., Manibo A.M. et al. Early Endocrine, Metabolic, and Sonographic Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Comparison between Nonobese and Obese Adolescents // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — V. 88 (10). — P. 4682–4688.

Sipilainen R., Uusitupa M., Heikkinen S. et al. Polymorphism of the P3-adrenegic receptor gene affects basal metabolic rate in obese Finns // Diabetes. — 1997. — V. 46. — P. 77–80.

Sowers J.R., Standley P.R., Ram J.L. et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: contributing factors in pathogenesis of hypertension and atherosclerosis // Amer. J. Hypertens. — 1993. — V. 6. — P. 260–270.

Stamler J. Epidemic obesity in the United States // Arch. Intern. Med. — 1998. — V. 150. — P. 1040–1044.

Stein E.A., Lane M., Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia // Amer. J. Cardiol. — 1998. — V. 81. — P. 66–69.

Steiner G. Altering triglyceride concentration changes insulin-glucose relationships in hypertriglyceridemic patients. Double-blind study with gemfibrozil with implications for atherosclerosis // Diabetes Care. — 1991. — V. 14. — P. 1077–1081.

Stem M. Epidemiology of obesity and its link to heart disease // Metabolism. — 1995. — V. 44 (3). — P. 1–3.

Stone J.L., Lockwood C.J., Berkowitz G.S. et al. Risk factors for severe preeclampsia // Obstet. Gynecol. — 1994. — V. 83 (3). — P. 357–361.

Szymanska M., Suchonska B., Wielgos M. et al. Pregnancy and labor in obese women // Ginekol. Pol. — 2003. — V. 74 (6). — P. 446–450.

The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Subgroup Analysis of Diabetic Subjects: Implications for the Prevention of Coronary Heart Disease // Diabetes Care. — 1997. — V. 20. — P. 469–471.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report // Circulation. — 2002. — V. 106. — P. 31–43.

Tsao T.S., Stenbit A., Li J. et al. Muscle-specific transgenic complementation of GLUT4-deicient mice. Effects on glucose but not lipid metabolism // J. Clin. Invest. — 1997. — V. 100. — P. 671–677.

Usha Kiran T.S., Hemmadi S., Bethel J. et al. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index // B.J.O.G. — 2005. — V. 112 (6). — P. 768–772.

Vague J., Vague P., Tramoni M. et al. Obesity and diabetes // Acta Diabetol. Lat. — 1980. — V. 17. — P. 87–99.

Vague J. La differenciation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesite // Presse Med. — 1947. — V. 30. — P. 339–340.

Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities, a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease // Amer. J. Clin. Nutr. — 1956. — V. 4. — P. 20–34.

Vague P., Juhan-Vague I., Alessi M.C. et al. Metformin decreases the high plasminogen activator inhibition capacity, plasma insulin and triglyceride levels in nondiabetic obese subjects // Thromb. Haemost. — 1987. — V. 57 (3). — P. 326–328.

Valentin T.D., Sorensen J.A., Andreasen E.E. Obese pregnant women have complicated deliveries // Ugeskr. Laeger. — 2003. — V. 3 (10). — P. 1027–1030.

Vaughan D.E. PAI-1 and atherothrombosis // J. Thromb. Haemost. — 2005. — V. 3. — P. 1879–1883.

Verma A., Boney C.M., Tucker R. et al. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus // Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — V. 87 (7). — P. 3227–3235.

Wajchenberg B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome // Endocr. Rev. — 2000. — V. 21. — P. 697–738.

Wannamethee S.G., Lowe G.D.O., Shaper A.G. et al. Insulin resistance, haemostatic and inflammatory markers and coronary heart disease risk factors in type 2 diabetes with and without coronary heart disease // Diabetologia. — 2004. — V. 47. — P. 1557–1565.

Warram J.H., Martin B.C., Kmlewski A.S. et al. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type 2 diabetes in the offspring of diabetic parents // Ann. Int. Med. — 1990. — V. 113. — P. 909–915.

Weiss J.L., Malone F.D., Emig D. et al. Faster research consortium. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate — a populationbased screening study // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2004. — V. 190 (4). — P. 1091–1097.

Werler M.M., Louik C., Shapiro S. et al. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects // J.A.M.A. — 1996. — V. 10 (14). — P. 1127–1128.

Widen E., Ekstrand A. et al. Insulin — resistance in type 2 diabetic patients with hypertriglyceridemia // Diabetologia. — 1992. — V. 35. — P. 1140–1134.

Williams B. Insulin resistance: the shape of things to come // Lancet. — 1994. — V. 344. — P. 521–524.

Yen and Jaffes's reproductive endocrinology. Physiology, pathophysiology and clinical management. — 5th ed. — Elsevier Saunders, 2004. — P. 746.

Yokoyama C., WangX., Briggs M. et al. SREBR-1, a basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that control transcription of the low-density lipoprotein that control transcription of the low density lipoprotein receptor genes // Cell. — 1993. — V. 75. — P. 187–197.

akusher-lib.ru

ГЛАВА 8 МНОГОПЛОДНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

Нет на земле гимна торжественнее,
чем лепет детских уст.
Виктор Мари Гюго

8.1. История вопроса

Многоплодная беременность является одним из интереснейших феноменов человечества, который, начиная с древних времен, отражался в самых разнообразных жанрах народного творчества. О близнецах сложено множество мифов, легенд, сказок, баллад и песен. Изобразительное искусство и художественная литература также не могли обойти своим вниманием такое загадочное природное явление, как многоплодная беременность. Разные народы по-разному относились к этому феномену. Одни боготворили детей, рожденных от такой беременности, другие боялись, считая близнецов дьявольским проявлением. В древних религиозных писаниях существуют повести о близнецах (библия, египетская, греческая, римская, китайская мифология и т.д.). Многие писатели не обошли стороной близнецовую тему. Так, Шекспир создал свою «Комедию ошибок», позднее появились «Близнецы» Шуберта. Во многих сказках — русской (А.Н. Афанасьева «Два Ивана — солдатских сына»), немецкой (братьев Гримм «Два брата»), эстонской (Ф.Г. Крейцвальда «О быстроногом, леворуком и зоркоглазом») — повествуется о близнецах. Также о близнецах писали М. Андерсен, И.С. Тургенев, Ж. Санд, Т.Г. Шевченко.

Близнецовая тематика нашла свое отражение и в изобразительном искусстве (рис. 8.1–8.5).

Рис. 8.1. Художник Саломон де Брей (1597–1664) «*Близнецы Клара и Альберт*», 1646
(Salomon de Bray (1597–1664) «The twins Clara and Aelbert de Bray», 1646)

akusher-lib.ru

Рис. 8.2. Художник Мэтью Пратт (1734–1805) *«Элизабет Гей (г-жа Томас Болинг) с близнецами Сарой и Энн»*. Колониальный Вильямсбург-Фонд, 1773 (Matthew Pratt (1734–1805). «Elizabeth Gay (Mrs. Thomas Bolling) with twins Sarah & Ann». Colonial Williamsburg Foundation 1773)

Рис. 8.3. Художник Вильям Адольф Бугеро (Бугро) (1825–1905) (William Adolphe Bouguereau) *«Милосердие»*, 1859

Рис. 8.4. Центрально-европейская школа. Портрет близнецов, XVIII в.

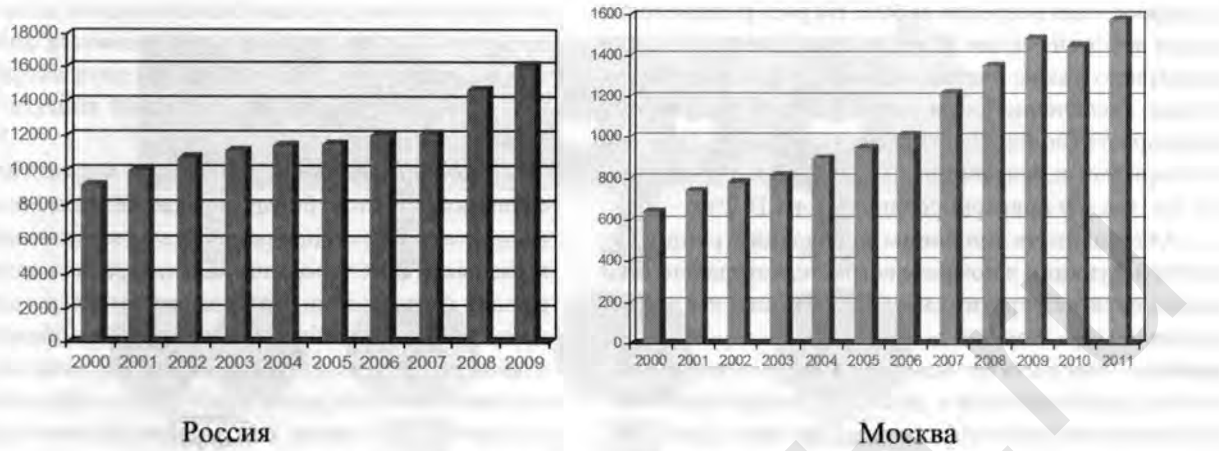
Рис. 8.5. Художник Марта Уолтер (1880–1976) *«Близнецы в синем»*, 1917 (Martha Walter «Twins in blue», 1917)

8.2. Многоплодная беременность: определение, актуальность, эпидемиология, диагностика

Повышенный интерес к многоплодной беременности, характерный еще с древних времен, не ослабевает и до настоящего времени. Частота многоплодной беременности существенно возросла за последние 15–20 лет, приобретая масштабы эпидемии, что вывело эту проблему в разряд экстраординарных и на сегодняшний день сделало не менее актуальной, чем многие классические акушерские осложнения.

Частота многоплодной беременности в большинстве европейских стран колеблется в пределах 0,7–1,5% и имеет тенденцию к неуклонному росту. Не обошла стороной «эпидемия» многоплодия и нашу страну, что особенно отчетливо прослеживается на примере мегаполиса (рис. 8.6).

До внедрения методов вспомогательной репродукции вероятность спонтанного наступления многоплодной беременности (более двух плодов) можно было рассчитать с помощью правила Hellin. Согласно этому правилу, если частота двоен в данной популяции составляет X, то частота троен, четверни и т.д.



Россия Москва

Рис. 8.6. Частота многоплодных родов в России и Москве

должна быть X^2, X^3 и т.д. соответственно. Однако в настоящее время — век широкого внедрения в практику вспомогательных технологий, таких как стимуляция овуляции и ЭКО, которые стали основной причиной наступления многоплодной беременности, это правило утратило свое значение.

Широкое внедрение вспомогательных репродуктивных технологий привело к изменению соотношения спонтанной и индуцированной многоплодной беременности: 70 и 30% в 80-е годы против 50 и 50% в конце 1990-х годов соответственно. Аналогичная тенденция к нарастанию частоты т.н. «ятрогенного» многоплодия (как результат вспомогательных репродуктивных технологий — ВРТ) прослеживается и в ЦПСиР, в которой концентрируются пациентки с многоплодной беременностью (рис. 8.7).

Значимость вклада «ятрогенного» многоплодия хорошо демонстрирует работа C. Derom и R. Derom (2005), в которой показано, что частота спонтанно наступившей беременности двойней на протяжении последних 25 лет практически стабильна — 0,8–1,0%.

В настоящее время, помимо ВРТ, доказано влияние на частоту многоплодия географических, социально-экономических, бытовых и других факторов. К основным факторам, способствующим многоплодной беременности, относятся возраст матери старше 30–35 лет, наследственный фактор (по материнской линии), высокий паритет, аномалии развития матки (удвоение), наступление беременности сразу после прекращения использования оральных контрацептивов.

Особенно следует подчеркнуть важность такого фактора, как возраст пациенток, в связи с тем, что за последние годы резко изменилась возрастная структура беременных: возросло число женщин, выполняющих функцию материнства в позднем репродуктивном возрасте. Американские исследователи, основываясь на данных ежегодных отчетов Центра по контролю болезней и профилактике США, прослеживают стойкую тенденцию увеличения за последние 30 лет количества первых родов у женщин в возрасте старше 30–35 лет. По данным исследования, проведенного I. Kessler и соавт. (1980), с 1962 по 1976 гг. количество первородящих старше 35 лет составляло 0,21% от всех родов. W. Gilbert и соавт. (1999), проанализировав рождаемость в госпитале Калифорнии за 1992 г., показали, что количество первородящих после 35 лет достигло 0,41%. По данным S. Romero-Maldonado и соавт. (2002), за последние 10 лет число возрастных

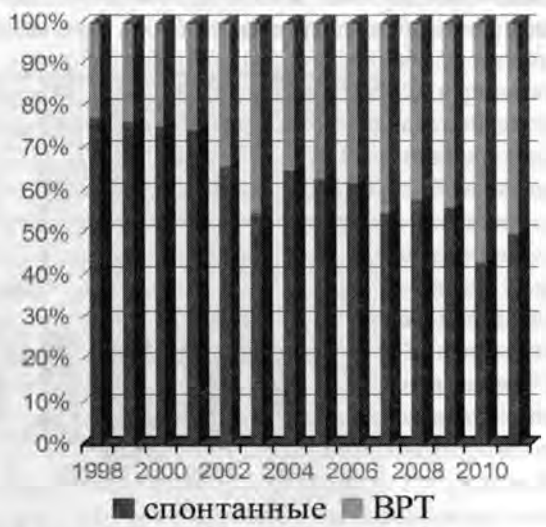


Рис. 8.7. Соотношение спонтанной беременности и беременности, наступившей в результате ВРТ (Центр планирования семьи и репродукции — ЦПСиР)

первородящих возросло на 50%. На рост рождаемости среди женщин старше 30 лет за последнее десятилетие указывают также ученые большинства европейских стран. Увеличение числа родов у пациенток старшего возраста (более 30 лет) за десятилетие не зависело от паритета и возрастало как у первородящих — на 14,1%, так и у повторнородящих — на 18,2%.

Актуальность проблемы реализации репродуктивной функции в позднем возрасте, которая по всей видимости не утратит своей значимости и в последующие годы, хорошо демонстрируют и результаты проведенных нами исследований. Существенные различия были выявлены в динамике рождаемости среди пациенток различных возрастных групп (рис. 8.8). Как оказалось, рост количества родов, отмечаемый в нашей стране, обусловлен увеличением рождаемости только среди пациенток старше 30 лет — с 24% в 1998 г. до 43,2% в 2008 г.

До появления ультразвуковой диагностики распознавание и ведение многоплодной беременности представляло определенные трудности даже для опытных акушеров. Существовавшие до середины XX в. диагностические признаки не были лишены субъективизма и условностей, почему допущение ошибок в акушерской практике было возможно всегда. Capuron, имевший 50-летний опыт, говорил «есть только один верный способ узнать, что женщина беременна двойнями, — когда видишь, что уже родился один ребенок, и ощупываешь в животе другого, тогда можно быть уверенным, что их два».

Выделяют два типа многоплодия — монозиготное и дизиготное. Как следует из названия, в результате оплодотворения двух или большего количества одновременно созревших яйцеклеток возникает дизиготная беременность, а при развитии двух эмбрионов или более из одной оплодотворенной яйцеклетки — монозиготная.

Дизиготная двойня возникает при множественных овуляциях. Две или большее число яйцеклеток могут выделяться почти одновременно в одном яичнике или в разных. Такие зародыши обычно располагаются в разных местах матки, развиваются отдельно друг от друга благодаря собственным плодным оболочкам, снабжаются двумя плацентами. Однако если зародыши расположились рядом друг с другом, обе плаценты и хорионы срастаются, и беременность может протекать в условиях, типичных для монозиготной двойни.

Монозиготные близнецы возникают из одной зиготы. Зародыш расщепляется на две генетически идентичные половины, которые имеют одинаковый генотип. В зависимости от дня, когда произошло расщепление, возникает тот или иной вид двойни (рис. 8.9).

Таким образом, **многоплодной** называется **беременность,** при которой интракорпорально развиваются две и более зиготы или/и одна, но разделившаяся зигота; причем зиготы могут быть образованы как в одном, так и в разных овуляторных циклах; и вне зависимости от количества плодов/новорожденных к концу беременности/родов.

Проблема многоплодной беременности продолжает оставаться одной из наиболее *актуальных* в современном акушерстве. Одними из наиболее весомых факторов увеличения числа многоплодных беремен-

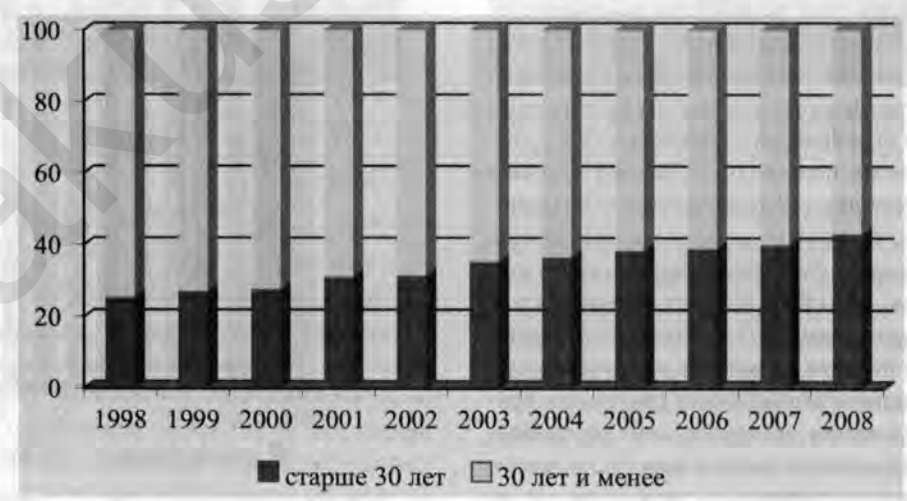


Рис. 8.8. Распределение числа родов в зависимости от возраста, %

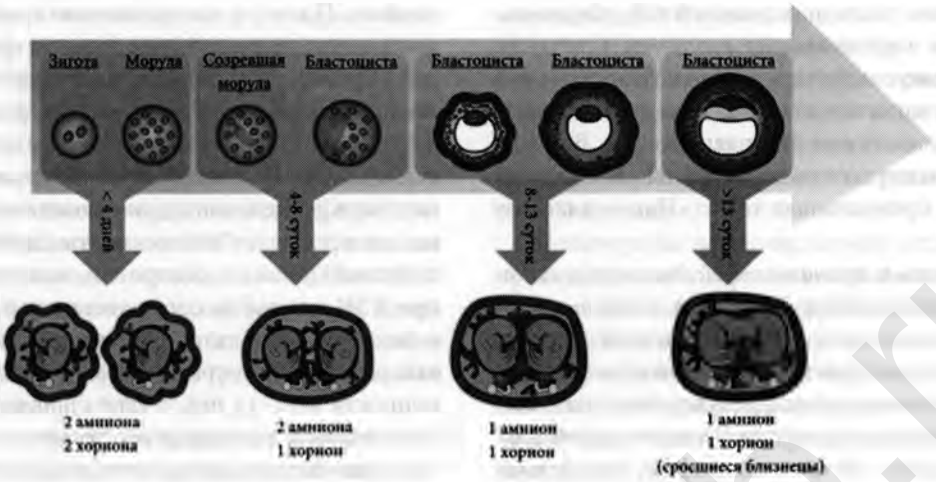


Рис. 8.9. Образование монозиготной двойни

ностей, безусловно, являются увеличение возраста беременных и ВРТ, которые широко внедрились в современную медицину. На сегодняшний день уже известно, что многоплодная беременность является фактором риска перинатальной заболеваемости, смертности и перинатальных потерь, а также фактором риска материнской заболеваемости и смертности. Многоплодная беременность, особенно после ЭКО, тем более при наличии осложненного акушерско-гинекологического анамнеза, характеризуется более высоким риском возникновения разнообразных осложнений — повторные потери плода, гестозы, тромбозы, геморрагии и т.д.

Ни в одной другой специальности клиническая ситуация не изменяется с такой быстротой, как в акушерстве, когда тактика ведения пациенток может в мгновение стать противоположной. Это в особенной степени относится к такой сложной с точки зрения ведения беременности, как многоплодная.

Многоплодная беременность составляет примерно 3% в структуре рождения и 14% в структуре перинатальной смертности. В последнее время число многоплодных беременностей стало увеличиваться. Начиная с 1950-х по 1970-е годы наблюдался резкий спад многоплодия. До 1998 г. количество двойни и тройни постепенно повышалось, после чего количество тройни стало резко снижаться, а количество двойни продолжило статистически увеличиваться. Число дизиготной двойни стало расти в результате более старшего возраста матери. Развитие методов лечения бесплодия (применение стимуляции овуляции), вызывающих множественные овуляции, также привело к частым многоплодиям. После применения ВРТ двойни рождались в 20–30% случаев, а тройни — в 30–40%. Начиная с 2000 г. процентное соотношение изменилось в результате выполнения операции редукции одного плода. В 2006 г. частота многоплодных родов составила 32,2 на 1 тыс. Подсчитали, что дети из двойни в 5 раз чаще гибнут в течение 1-го месяца жизни, чем дети от одноплодной беременности, а дети из тройни — в 15 раз чаще. Чем старше женщина, тем больше у нее вероятность забеременеть двойней. 20% родов среди женщин, которым за 45 лет, составили роды двойней, и только 2% — среди женщин в возрасте 20–24 лет.

На сегодняшний день неоспоримым является тот факт, что перинатальные исходы при многоплодии определяются не зиготностью, а в большей степени — хориальностью. Так, по данным R. Derom и соавт. (1991), G. Machin и соавт. (1995), перинатальная смертность (ПС) при монохориальной двойне в 3–4 раза превышает таковую при бихориальной, независимо от зиготности. По крайней мере один случай внутриутробной гибели плода приходится на 12,7% монохориальных и 2,5% бихориальных двоен до 24 нед. беременности и на 4,9 и 2,8% — после 24 нед. соответственно при моно- и бихориальной двойне. Процент преждевременных родов до 32 нед. почти в 2 раза выше при монохориальной плацентации (9,2% против 5,5%). При моноамниотической двойне (наиболее неблагоприятный вариант монохориальной двойни), частота которой составляет 5% среди монохориальных беременностей, гибель плодов достигает 50–70%. По нашим данным, перинатальные потери при монохориальной двойне в 6–7 раз превышают таковые у пациенток с бихориальной двойней.

rusmedlib.ru

Исследования последних десятилетий, убедительно показавшие кардинальные различия в течении и исходах беременности при моно- и бихориальной двойнях, послужили поводом для отказа от диагноза «двойня» без указания на тип плацентации. В 2010 г. на Всемирном конгрессе по перинатальной медицине в Берлине был провозглашен тезис: «Нет — диагнозу «двойня!».

Большая роль в *пренатальной диагностике хориальности* принадлежит УЗИ, при котором устанавливаются пол плодов, число плацент и наличие межплодовых перегородок. Если выявление плодов различного пола и двух плацент указывает на бихориальную плацентацию, то при наличии одной плаценты или плодов одного пола дифференциальная диагностика между моно- и бихориальной двойнями представляет значительные трудности. При многоплодной беременности в большинстве наблюдений две плаценты тесно примыкают друг к другу, что порой представляет трудности для дифференциальной диагностики сросшихся двух плацент и монохориальной плаценты. В связи с этим при эхографии часто происходит гипердиагностика монохориального типа плацентации.

Различная толщина межплодовых перегородок (при бихориальных плацентах перегородка между плодами состоит из 4 слоев: амнион–хорион–хорион–амнион, в то время как при монохориальной только из 2: амнион–амнион) позволила использовать этот показатель при УЗИ для определения хориальности двоен. Субъективная оценка большей толщины и большей эхогенности перегородок, толщина перегородки 2 мм и более стали УЗ-критериями бихориальной двойни. Использование толщины перегородки 2 мм в качестве пограничного показателя позволило с точностью до 85 и 92,3% диагностировать моно- и бихориальные двойни соответственно. Однако оценка этих параметров во многом зависит как от технических погрешностей, так и от гестационного срока на момент диагностики.

Оптимальным для определения типа плацентации (хориальности) является УЗИ в 6–9 нед. беременности. В этот срок гестации при наличии бихориальной двойни определяется толстая перегородка, разделяющая два плодных яйца. После 9-й недели беременности перегородка постепенно истончается, оставаясь толстой у основания и формируя к 10–14-й недели УЗ-признак (λ-признак) (см. рис. 8.10), который с высокой степенью достоверности позволяет проводить дифференциальный диагноз би- и монохориальной двойни. По мере прогрессирования беременности происходит *регресс chorion laeve,* и этот эхографический критерий становится менее доступным для исследования (в 10–14 нед. — 100%; в 16 нед. — 98%; в 20 нед. — 87%). Таким образом, отсутствие λ-признака после 16–20 нед. беременности не может быть подтверждением монохориальности и, соответственно, не исключает возможность бихориальной (дизиготной) двойни. Напротив, наличие λ-признака при УЗИ на любом сроке гестации свидетельствует о бихориальном типе плацентации. Следовательно, эхографический скрининг при многоплодной беременности в 11–14 нед. с тщательным исследованием межплодовой перегородки с целью выявления λ-признака необходим для ранней диагностики типа плацентации.

На более поздних сроках беременности (II–III триместры) точная диагностика хориальности возможна только при наличии двух отдельно расположенных плацент. При наличии единой плацентарной массы (одна плацента или слившиеся плаценты) при эхографии в поздние сроки часто происходит гипердиагностика монохориального типа плацентации, что может быть причиной неправильной тактики ведения беременности и родов.

Помимо выявления типа хориальности (а в некоторых случаях и зиготности) УЗИ незаменимо для диагностики и определения тактики ведения пациенток при таких осложнениях многоплодной беременности, как задержка роста плода/плодов, синдром фето-фетальной гемотрансфузии (СФФГ), внутриутробная гибель, структурные и хромосомные аномалии одного из плодов.

8.3. ЭКО и многоплодная беременность

В настоящее время примерно 1% беременностей наступают после применения вспомогательных репродуктивных технологий. С 1970-х годов благодаря широкому применению ЭКО увеличилось число беременностей. Однако, так как многоплодная беременность часто является следствием и осложнением ЭКО, увеличивается и риск развития осложнений, ассоциированных с многоплодием (преждевременные роды, синдром задержки роста плода (СЗРП), перинатальная заболеваемость и смертность). Сегодня многоплодие после ЭКО составляет более чем 30% случаев. При применении ЭКО многоплодная беременность — основная причина перинатальных осложнений. Существуют исследования, показывающие, что с возрастом

пациенток наблюдается тенденция к снижению частоты наступления многоплодной беременности после применения ВРТ.

Интересно отметить, что при сравнении спонтанной и наступившей после применения ЭКО одноплодной беременности частота осложнений и неблагоприятных исходов чаще выявляется при беременности, наступившей после ЭКО. А при сравнении спонтанной и наступившей после применения ЭКО многоплодной беременности такой тенденции не наблюдалось. Возможно, такие исследования не вполне достоверны, так как при подборе групп не учитывался тип плацентации.

Известно, что при беременности, наступившей после ЭКО, риск развития преэклампсии повышен. Некоторые авторы отмечают, что у женщин с многоплодием после ЭКО риск развития преэклампсии увеличен в 2 раза по сравнению со спонтанной многоплодной беременностью. Риск возникновения кровотечения, как при многоплодии, так и при одноплодии (наступивших после применения ВРТ), повышен. При беременности, наступившей в результате применения ВРТ, частота ее осложнений (гестоз, предлежание плаценты и необходимость в абдоминальном родоразрешении) выше, чем при спонтанно возникшей беременности. При исследовании исходов многоплодной беременности после ЭКО было показано, что по сравнению с одноплодной и беременностью двойней при беременности тройней случаи кровотечения в I триместре и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) наблюдались значительно чаще. При сравнении беременностей двойней (спонтанной и наступившей после применения ВРТ) было обнаружено, что беременности после ВРТ чаще осложнялись гестозом, маточными кровотечениями, задержкой роста плода, а также антенатальной гибелью плода.

8.4. Осложнения многоплодной беременности

Любая беременность — это своеобразный «экзамен» для организма матери, а многоплодная беременность — экзамен вдвойне. С этим может быть связана бóльшая частота гестоза, отслойки нормально расположенной плаценты, гибели плодов, выкидышей, преждевременных родов и т.д. При многоплодной беременности все системы организма работают с большим напряжением: ССС, легкие, печень, почки и т.д. Материнская заболеваемость и смертность при многоплодной беременности возрастают в 3–7 раз по сравнению с одноплодной. При этом чем выше порядок многоплодия, тем больше риск материнских осложнений. А если у женщины до беременности имелись хронические заболевания, то обострений таких заболеваний следует ожидать практически в 100% случаев.

Несмотря на многочисленные исследования, направленные на совершенствование тактики ведения беременности и родов, пациентки с многоплодной беременностью продолжают представлять группу высокого риска развития перинатальных осложнений. Отсюда известны *неблагоприятные исходы для матери и плода при многоплодии,* проявляющиеся *в увеличении частоты:*

- внутриутробной гибели плода (в 4 раза);
- неонатальной (в 6 раз) и перинатальной смертности (в 10 раз);
- церебрального паралича у детей из двойни (в 3–7 раз) и при тройне (в 10 раз);
- анте- и интранатальных осложнений со стороны матери, в 2–10 раз превышающей таковую у пациенток с одноплодной беременностью.

Перинатальные потери и заболеваемость при многоплодной беременности возрастают пропорционально числу развивающихся плодов: перинатальная смертность составляет 16, 21 и 41% соответственно при тройне, 4- и 5-плодной беременности; частота детского церебрального паралича — 1,5, 8,0 и 42,9% соответственно.

От осложнений беременности и родов в год погибает примерно 1 млн женщин. По данным ВОЗ, в развитых странах материнская смертность равна менее 1%, и наоборот, абсолютное большинство случаев происходит в Азии и Африке (примерно 90%) и других развивающихся странах (10%). Таким образом, получается, что в развивающихся странах гибнет 1 из 48 беременных женщин, а в развитых — 1 из 1800. По сравнению с одноплодной беременностью, при многоплодии все осложнения беременности происходят чаще. Современные авторы допускают мнение о том, что многоплодная беременность сама по себе предрасполагает к материнской смертности.

Частота возникновения осложнений, приводящих к гибели матери, при многоплодной беременности увеличена. К таким осложнениям относятся массивные кровотечения, сепсис, эклампсия, роды при наличии механического препятствия прохождению плода, эмболия, обусловленная анестезией, и такая косвенная причина, как анемия.

akusher-lib.ru

В Англии M. Waterstone и соавт. (2001) оценивали предрасполагающие факторы тяжелых акушерских заболеваний среди 588 таких случаев. Так, они обнаружили выверенную вероятность успешного исхода при многоплодной беременности 2,2 для всех тяжелых заболеваний, а для преэклампсии — 3,3 и для сепсиса — 2,3. Результаты исследования, проведенного в Западной Африке, подтверждают предыдущие данные.

Один из важных факторов риска материнской смертности при многоплодной беременности — возраст женщины. Чем старше женщина, тем выше вероятность наличия у нее хронических заболеваний. Такие заболевания, как артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет, негативным образом влияют на течение беременности. Чаще всего у возрастных беременных двойни возникают после применения ВРТ. В таком случае следует ожидать осложненного течения беременности.

Исследование, проведенное в Республике Малави в период 1987–1990 гг., показало 7-кратное увеличение риска материнской смертности при многоплодной беременности по сравнению с одноплодной. Авторы установили, что в структуре материнской смертности в данном исследовании многоплодная беременность составляет 11,5%.

В другом исследовании, проведенном в Латинской Америке, риск гибели матери при многоплодной беременности был увеличен вдвое по сравнению с одноплодной беременностью. К тому же было установлено, что риск развития гестоза, эклампсии, анемии, послеродовых кровотечений и эндометрита составил 2,2; 3,0; 1,8; 2,0 и 1,8 соответственно.

Только в одном исследовании из всех проведенных в развитых странах была показана связь между многоплодной беременностью и материнской смертностью. Во Франции материнская смертность составила 10,2 (многоплодная беременность) против 4,4 (одноплодная беременность) на 100 тыс. живорожденных. По данным этого исследования, по всем странам Европы такое соотношение составило 14,9 против 5,2.

Повышение артериального давления — одно из серьезнейших осложнений беременности. По разным данным, оно встречается в 1 случае из 3 или из 10 среди многоплодной беременности.

Связь между многоплодной беременностью и гестозом клинически очевидна. Исследования методом случай–контроль показали увеличение случаев гестоза при многоплодной беременности в 2,5–3,5 раза по сравнению с одноплодной. Риск развития гестоза увеличен среди первородящих женщин. Гестоз при многоплодной беременности возникает в более ранние сроки по сравнению с одноплодной, а также протекает в более тяжелой форме. Риск развития гестоза возрастает при увеличении количества плодов и снижается при редукции плода при многоплодной беременности. При последней, наступившей после применения ВРТ, риск развития гестоза увеличен в 2,1 раза по сравнению со спонтанно возникшей многоплодной беременностью. Опасным для жизни осложнением гестоза является эклампсия, возникающая в 1,7–2,3% случаев гестоза при многоплодной беременности. В Великобритании провели национальное медицинское обследование по поводу эклампсии. И обнаружили относительный риск развития эклампсии при многоплодной беременности 6,0 по сравнению с одноплодной. В данном исследовании погибла примерно 1 из 50 женщин (1,8%). В двух исследованиях частота гибели женщин от эклампсии при многоплодной беременности составила 1:6. В настоящее время *гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов и тромбоцитопения* (*HELLP-синдром*) расценивается как осложнение или крайне тяжелый вариант гестоза. Более высокая частота развития HELLP-синдрома характерна для многоплодной беременности.

Острая жировая инфильтрация печени при беременности является тяжелым осложнением, смертельным как для матери, так и для плодов. При тройне частота острой жировой инфильтрации печени составляет 7%, что сильно превышает таковую в общей популяции (1 на 10 тыс. беременностей).

К одним из наиболее частых осложнений многоплодной беременности относятся преждевременные роды, что в первую очередь является следствием перерастяжения матки. При этом чем больше число вынашиваемых плодов, тем чаще наблюдаются преждевременные роды. Так, при двойне роды, как правило, наступают в 36–37 нед., при тройне — в 33,5 нед., при четверне — в 31 нед. По данным J. Lumley (1999), в Европе 17% многоплодных беременностей прерывается в 20–27 нед., 21% — между 28-й и 31-й неделей и 17% родов происходит между 32-й и 36-й неделей. Среди родов, произошедших до 32 нед., 25% составляют многоплодные роды.

По нашим данным, только половина беременных с двойней рожает после 36 нед.:

Сроки прерывания беременности, нед.	12–26	27–31	32–36	37–40
Количество пациенток с двойней, рожавшие в эти сроки, %	13	5	31	51

Достоверных различий в частоте преждевременных родов в зависимости от типа плацентации нами выявлено не было. Исключение составили пациентки с монохориальной двойней, осложненной СФФГ, который сопровождался выраженным многоводием у плода-реципиента. В то же время, как показали наши исследования, проведенные у пациенток с монохориальной двойней, не осложненной СФФГ, частота преждевременных родов была выше в подгруппе пациенток, родивших нормотрофных детей (табл. 8.1). При этом следует подчеркнуть, что преждевременные роды до 32 нед. произошли лишь у одной из 47 пациенток, родивших гипотрофичных детей, в то время как частота преждевременных родов нормотрофных детей составила 20%.

Таблица 8.1

Гестационный возраст детей из МХ двойни (без СФФГ)

Возраст двойни, нед.	Преждевременные роды у пациенток МХ двойней, %	
	без ЗРП	с ЗРП
Менее 32	20	2,1
32–37	46,7	44,7
37 и более	33,3	53,2

Примечание: ЗРП — задержка роста плода; МХ — монохориальная.

Это подтверждает тот факт, что уменьшенная суммарная масса плодов за счет формирования ЗРП предотвращает чрезмерное перерастяжение матки и развитие т.н. *функциональной истмико-цервикальной недостаточности*, характерной для пациенток с многоплодием. Это согласуется с мнением I. Blickstein (2003), который указывает, что снижение темпов прибавки массы плодов в III триместре многоплодной беременности — адаптивная мера, уменьшающая перерастяжение матки и тем самым способствующая пролонгированию беременности при многоплодии.

В настоящее время общепризнано, что важнейшим фактором риска преждевременных родов как для одноплодной, так и для многоплодной беременности является укорочение шейки матки. Сегодня для характеристики шейки матки практически безальтернативным методом исследования считается трансвагинальная эхография (ТВЭ), которая позволяет оценить истинную длину шейки матки на всем протяжении, а также состояние внутреннего зева (рис. 8.10), имея существенные преимущества перед пальцевым исследованием шейки матки и трансабдоминальной эхографией.

Наши исследования показали, что для многоплодной, так же как и для одноплодной, беременности у пациенток, родивших в срок, характерно прогрессивное уменьшение длины шейки матки по мере увеличения гестационного срока. Нами не выявлено досто-

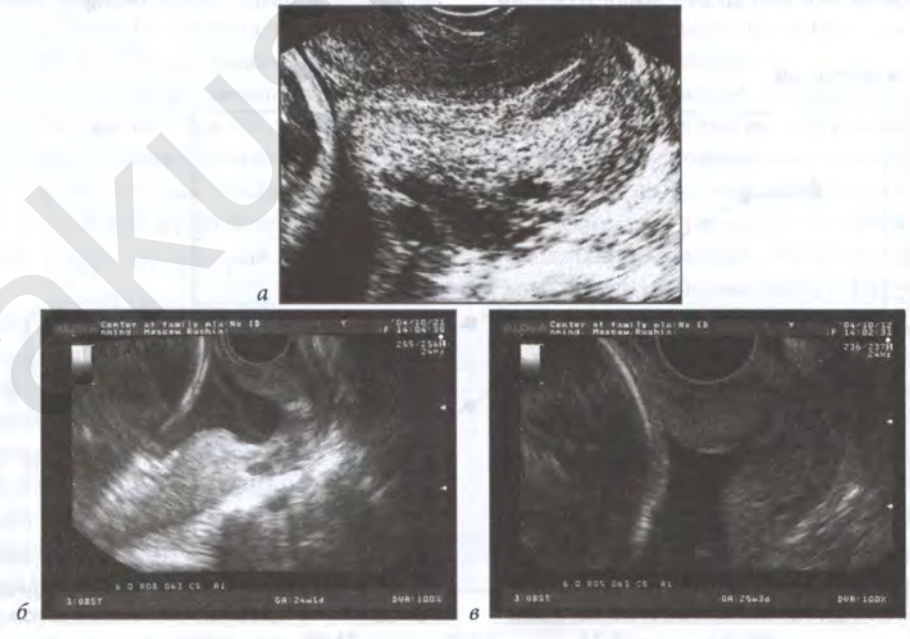


Рис. 8.10. Трансвагинальная эхография (24 нед.):
а — нормальная длина шейки матки; *б*, *в* — укорочение шейки матки

акушерство.by

верной разницы длины шейки матки в зависимости от паритета в обеих группах наблюдений, а также в зависимости от типа плацентации (би-, монохориальный) при многоплодии. Так, при исходно статистически достоверно не отличающихся показателях длины шейки матки до 15 нед. беременности (43,19 ± 0,7 мм при многоплодной беременности; 41,25 ± 0,68 мм при одноплодной беременности) длина ее составляла к сроку родов 20,7 ± 0,4 мм у пациенток с многоплодной беременностью и 31,6 ± 0,45 мм при одноплодной беременности. Выявленные особенности шейки матки при одноплодной и многоплодной беременности объясняются различными механизмами: более выраженным перерастяжением матки и ее механическим давлением на шейку при двойне, в то время как при одноплодной беременности это, как правило, связано с преждевременным созреванием шейки матки.

При анализе состояния длины шейки матки по данным ТВЭ у пациенток с многоплодной беременностью, родивших преждевременно, выявлены достоверно более низкие показатели, начиная с 22–24 нед. (рис. 8.11). При этом скорость укорочения шейки матки значительно превышала таковую у пациенток, родивших в срок: 1,5 мм/нед. В 34–36 нед. длина шейки матки при преждевременных родах составляла 15 мм против 20,7 мм при своевременных родах.

Следует отметить, что наиболее выраженное уменьшение длины шейки матки происходило с 22–24-й до 25–27-й недели — с 33,3 до 26,7 мм, в то время как у пациенток с многоплодной беременностью, родивших в срок, эти значения составили соответственно 37,5 и 33,2 мм.

Проведенные нами исследования показали, что сроки гестации с 22–24-й до 25–27-й недели — «критические» для беременных с многоплодием в отношении риска преждевременных родов.

При длине шейки матки, равной 34 мм или менее, повышена опасность возникновения преждевременных родов в 22–24-ю неделю до 36-й недели; при длине, равной или менее 27 мм, — в 32–35-ю неделю; при равной или менее 19 мм — риск «ранних» преждевременных родов (до 32-й недели).

Отслойка нормально расположенной плаценты при многоплодной беременности наблюдается чаще, чем при одноплодной. Возможно, это связано с большим числом плацент, большей вероятностью внезапного снижения давления в перерастянутой матке, из-за частого сочетания с гестозом. Чаще всего при многоплодной беременности отслойка нормально расположенной плаценты происходит после рождения первого плода и разрыва плодного пузыря второго в связи со снижением давления в матке. Также при лечении СФФГ при помощи амниодренирования следует опасаться отслойки нормально расположенной плаценты. Было показано, что данное осложнение при двойне возникает вдвое чаще по сравнению с одноплодной беременностью. В исследовании, проведенном в США, было обнаружено, что отслойка

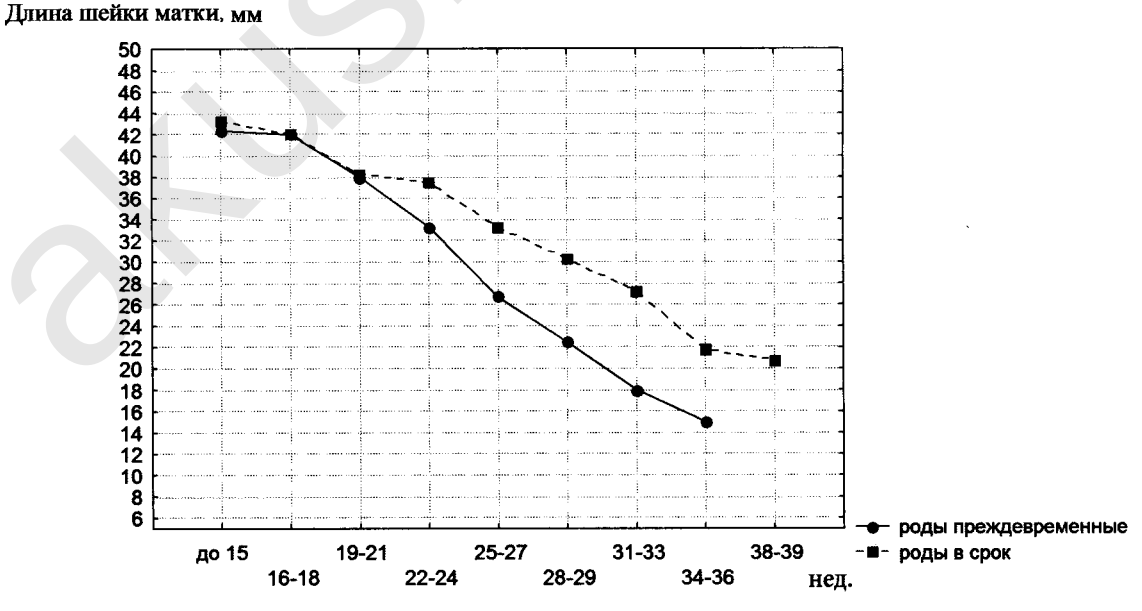


Рис. 8.11. Динамика длины шейки матки при многоплодной беременности

akusherstvo.ru

нормально расположенной плаценты явилась причиной гибели женщин в 2,1% среди всех случаев смерти. В одном из 6 случаев гибели женщин с многоплодной беременностью, связанных с эклампсией, также имелась отслойка нормально расположенной плаценты.

В большинстве развитых стран в случаях двойни кесарево сечение производится в 60% случаев, а при беременности с бóльшим количеством плодов — в 100% случаев. Наиболее специфические осложнения, такие как кровотечения, эмболия, инфицирование и гибель, связанная с анестезиологическим пособием, чаще возникают при абдоминальном родоразрешении.

При многоплодной беременности риск развития любых осложнений увеличен в связи с физиологическими изменениями в организме матери, а при сочетании их с перинатальной патологией возникает реальный риск гибели матери. Не удивительно, что в процентном отношении материнская смертность выше в развивающихся странах, где существует проблема отсутствия адекватной медицинской помощи. В связи с увеличением количества многоплодных беременностей (из-за широкого внедрения вспомогательных репродуктивных технологий) не стоит недооценивать потенциального риска развития осложнений беременности, многие из которых смертельно опасны.

Кровотечения все еще остаются наиболее серьезным осложнением беременности, оказывающим неблагоприятное воздействие как на мать, так и на плод. В ранних исследованиях было показано, что кровотечения при многоплодной беременности и в послеродовом периоде составили 6,1 и 3% соответственно. В более поздних исследованиях отмечено, что риск послеродового кровотечения составляет 2–4,5%. При тройне послеродовые кровотечения возникали в 9–12% случаев, а при четверне они составили 21% случаев.

Существует ряд причин, приводящих к кровотечениям при многоплодной беременности. В I триместре причиной кровотечения может быть самопроизвольный выкидыш, отслоение одного эмбриона. Во II и III триместрах — предлежание плаценты, отслойка нормально расположенной плаценты. В послеродовом периоде — атония матки, разрыв матки. В большинстве случаев кровотечение происходит из-за патологий материнского организма, однако следует обратить внимание на кровотечения из-за плодового фактора, так как при многоплодной беременности вероятность наличия аномалий, связанных с плацентарным комплексом, выше. При многоплодной беременности чаще имеет место оболочечное прикрепление пуповины или предлежание сосудов. Важно отметить, что ВРТ увеличивают риск кровотечения при беременности. Известно, что предлежание плаценты — одна из основных причин кровотечения при беременности. Предлежание плаценты при многоплодной беременности встречается на 40% чаще, чем при одноплодной.

Еще одна серьезная причина возникновения кровотечения при беременности — это преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, а многоплодная беременность сама по себе считается фактором риска для отслойки нормально расположенной плаценты. Как уже упоминалось ранее, послеродовые кровотечения при многоплодной беременности наблюдаются намного чаще, чем при одноплодной. К основной причине таких кровотечений относят перерастяжение матки в поздние сроки беременности (в результате чего после родоразрешения возникает атония матки), к другим — патология плаценты или травма родовых путей. Несомненен факт, что женщины с многоплодием подвержены большему риску кровотечения, чем женщины с одноплодием.

При многоплодной беременности возможно развитие ряда осложнений, не характерных для одноплодной беременности: СФФГ, обратной артериальной перфузии, внутриутробной гибели одного из плодов, врожденных аномалий развития одного из плодов, сросшихся близнецов, хромосомной патологии одного из плодов.

Согласно нашим исследованиям, определяется прямая корреляция между высокой частотой тромбофилии и осложненным течением беременности у пациенток с многоплодием. Это касается как случаев беременности после ЭКО с многократными потерями плода в анамнезе, так и спонтанно наступившей многоплодной беременности. При этом формы тромбофилии наблюдались самые разнообразные: мультигенная генетическая тромбофилия, циркуляция антифосфолипидных антител и/или антифосфолипидный синдром, а также гипергомоцистеинемия (как правило, генетически детерминированная).

Кроме того, отмечается существенно более напряженное функционирование системы гемостаза при физиологически протекающей многоплодной беременности. Особенностью ее является более глубокая, чем при одноплодной беременности, депрессия естественных антикоагулянтных систем (антитромбин III, протеины С и S). Это позволяет объяснить

дополнительно более высокий риск тромбогеморрагических осложнений при родоразрешении пациенток с многоплодием. Наличие же исходно изолированной тромбофилии объясняет и высокую частоту наиболее характерных для многоплодной беременности осложнений в виде гестоза, синдрома потери плода, задержки внутриутробного развития плода, антенатальной гибели плода, ПОНРП. Учитывая, что при многоплодной беременности имеет место «гиперплацентоз», можно предполагать, что риск плацента-ассоциированных сосудистых осложнений много выше. Более того, наличие СФФГ может значительно ухудшать прогноз исходов беременности.

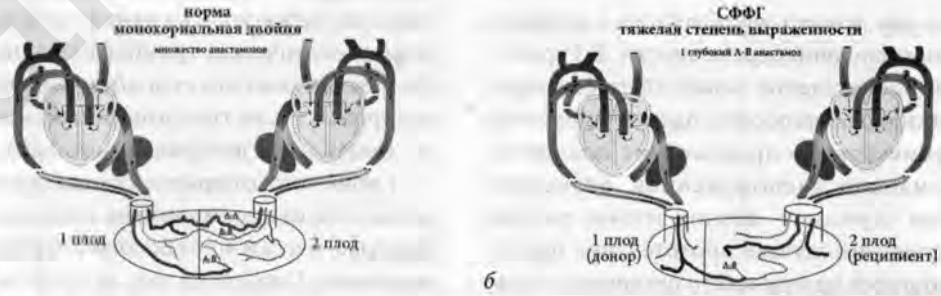
Несмотря на очень ограниченное количество исследований, посвященных течению и ведению многоплодной беременности у пациенток с тромбофилией, можно предположить, что НМГ, натуральный прогестерон и антиоксиданты могут стать фактором, максимально пролонгирующим многоплодную беременность, и профилактикой фатальных тромбогеморрагических осложнений у матери.

СФФГ. Течение многоплодной беременности нередко осложняется задержкой роста одного из плодов, частота которой в 10 раз выше таковой при одноплодной беременности и составляет 34 и 23% соответственно при моно- и бихориальной двойне. Более выражена зависимость от типа плацентации частоты задержки роста обоих плодов (7,5% при монохориальной и 1,7% при бихориальной двойне) (рис. 8.12).

По нашим данным, отмечен высокий процент ЗРП при двойне; при этом частота отставания роста плода/плодов при монохориальной (72%) почти вдвое превышала таковую при бихориальной двойне (40%). По мере прогрессирования беременности число плодов с внутриутробной задержкой роста как при монохориальной, так и при бихориальной плацентации увеличивалось с 32% в 32–35 нед. до 65,9% в 36–39 нед. гестации, что, по-видимому, связано с постепенным истощением компенсаторных возможностей маточно-плацентарного кровообращения в условиях конкурентного сосуществования двух плодов. При этом различий в частоте ЗРП первого и второго плодов нами выявлено не было (60,8 и 62%). M. Houton и соавт. (1981) также указывали на высокий процент ЗРП при монохориальном типе плацентации. Выявленная более высокая частота ЗРП при монохориальном типе плацентации по сравнению с бихориальным в первую очередь связана с СФФГ.

В то же время имеется недостаточно сведений о течении беременности, родов, а также исходов для детей при монохориальной двойне, не осложненной СФФГ, что гораздо более часто встречается в клинической практике (80–85%). Наши исследования показали, что при монохориальной двойне, не осложненной СФФГ, задержка роста плода(-ов) отмечается более чем у половины пациенток — у 47 из 92 (51%). L. Cordero и соавт. (2005) в своей работе, посвященной оценке перинатальных исходов у пациенток с монохориальной двойней, не осложненной СФФГ, сообщают о несколько меньшей частоте развития ЗРП (39%). Однако многие авторы так же, как и мы, даже при отсутствии специфических осложнений монохориального типа плацентации, отмечают, что частота и тяжесть ЗРП все же выше, чем при бихориальном типе плацентации.

Наряду с общеизвестными причинами возникновения ЗРП (длительно текущая угроза прерывания беременности, гестоз) при монохориальной плацентации может быть связано и с неравнозначным распределением сосудистого русла плаценты между плодами-близнецами. R. Redline и соавт. (2001) изучили плацентарные причины ограниченного внутриутробного роста плода при многоплодии независимо



а *б*

Рис. 8.12. Течение многоплодной беременности при синдроме фето-фетальной гемотрансфузии:
а — норма, монохориальная двойня, множество анастомозов; *б* — СФФГ, тяжелая степень выраженности (1 глубокий А–В анастомоз)

от плацентации и установили, что это в большей мере обусловлено аномалиями строения и прикрепления пуповины. В нашем исследовании частота краевого и оболочечного прикрепления пуповин среди пациенток с монохориальной двойней и с ЗРП составляла 17 и 23,4% соответственно против 8,8 и 15,5% данной патологии среди пациенток с физиологически развивающимися плодами. Наши данные согласуются с мнением W. Malinowski (2003), который показал, что среди монохориальных близнецов краевое прикрепление пуповины обнаруживается в 21,2% наблюдений, оболочечное — в 15,9%.

Представляет практический интерес выявленная нами четкая корреляция между частотой ЗРП в конце как монохориальной, так и бихориальной беременности и общей прибавкой массы тела пациентки. Так, при прибавке до 10 кг ЗРП плода(-ов) отмечалась в 100% наблюдений. Оптимальна, по нашим данным, что согласуется с литературными, общая прибавка — 20–22 кг, при которой частота ЗРП была наименьшей и составляла 24–28%. По мнению B. Luke и соавт. (1996), при рекомендациях относительно прибавки массы тела при двойне следует учитывать массу тела пациентки до беременности и срок гестации (табл. 8.2).

Таблица 8.2

Рекомендуемая прибавка массы (в кг) при двойне в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) пациентки до беременности

ИМТ, кг/м^2	Прибавка массы тела, кг		
	к 20 нед.	к 29 нед.	к 36–38 нед.
Менее 19,8	11–16	17–22	23–28
19,8–26	9–14	14–20	18–25
26,1–29	9–11	13–17	17–21
Более 29	7–9	10–14	13–17

Особого внимания заслуживает т.н. *селективная задержка роста* одного из плодов при монохориальной двойне: отставание предполагаемой массы ниже 10 перцентили в сочетании с разницей масс плодов, превышающей 25%. Последняя, которая вычисляется путем деления разницы массы плодов на массу большего плода, осложняет до 7% монохориальных двоен.

К наиболее неблагоприятным исходам при селективной задержке роста плода при периодическом или постоянном отсутствии конечного диастолического кровотока в артерии пуповины по данным допплерометрии относят риск внезапной смерти плода с задержкой роста (25%), церебральные поражения у близнеца-нормотрофика (30%). В основе данного феномена лежит гемодинамический дисбаланс вследствие наличия крупных артериоартериальных анастомозов.

Учитывая, что в последние годы большое значение придается прогнозированию различных акушерских осложнений, ряд исследований проводился с целью определения значимых ультразвуковых критериев для прогнозирования задержки роста плода с ранних сроков беременности. У пациенток, у которых беременность закончилась рождением живых детей, уже в I триместре выявлено различие между копчико-теменными размерами (КТР) плодов, составляющее в среднем 0,9 мм. При этом разница в размерах плодов нарастает по мере прогрессирования беременности от 3% в 12 нед. до 10% при рождении. Ряд авторов указывают на прогностическое значение этого показателя в отношении задержки роста и/или врожденной патологии плода уже с 6–14 нед. беременности. При разнице КТР плодов, превышающей 3 мм до 8 нед. беременности, в 50% наблюдений авторы отмечали внутриутробную гибель меньшего по массе плода.

Существенного различия в КТР плодов в 11–14 нед. гестации при моно- и бихориальной многоплодной беременности выявлено не было. Авторами не обнаружено корреляции между разницей КТР плодов в I триместре и различием в массе детей при рождении. В то же время для бихориальной двойни при наличии хромосомной патологии у одного плода или при неблагоприятном исходе беременности (выкидыш или внутриутробная гибель одного или обоих плодов) была характерна статистически достоверная, более выраженная диссоциация (дискордантность) в массе плодов в I триместре, чем в группе пациенток с благоприятным перинатальным исходом (рождение обоих живых детей). Эти наблюдения дают основание для предположения, что при бихориальных двойнях, 90% из которых двуяйцевые, различие размеров плодов в I триместре беременности обусловлено или генетическим дефектом, или ранним нарушением плацентации у одного из плодов при нормальном развитии другого. При монохориальной двойне существенной разницы КТР плодов в зависимости от исхода беременности авторами не было выявлено.

Синдром фето-фетальной гемотрансфузии, впервые описанный Schatz в 1982 г., осложняет течение 5–25% многоплодных однояйцевых беременностей. Перинатальная смертность при СФФГ достигает 60–100%. СФФГ, морфологическим субстратом которого

являются анастомозирующие сосуды между фетальными системами кровообращения, относится к специфическому осложнению для монозиготной двойни с монохориальным биамниотическим типом плацентации, который наблюдается в 63–74% одноя йцевой многоплодной беременности.

Проведенные анатомические исследования показали, что для СФФГ характерны артериовенозные анастомозы, располагающиеся не на поверхности, а в толще плаценты, и практически всегда проходящие через капиллярное ложе котиледона. Выраженность СФФГ зависит от степени перераспределения крови через эти анастомозы, которые варьируют в размерах, числе и направлении. В некоторых случаях обнаружить коммуникантный сосуд позволяет эхография, диагностические возможности которой возрастают при использовании цветного доплеровского картирования и трехмерного ультразвукового сканирования.

Основным пусковым фактором служит патология развития плаценты плода-донора, результатом которой является повышение периферической резистентности плацентарного кровотока, что приводит к шунтированию крови к плоду-реципиенту. Таким образом, страдание плода-донора происходит в результате гиповолемии (вследствие потери крови) и гипоксии (из-за плацентарной недостаточности). Плод-реципиент компенсирует увеличение объема циркулирующей крови полиурией. При этом, учитывая, что содержание белков и клеточный состав остаются неизмененными, увеличение коллоидного осмотического давления приводит к чрезмерному поступлению жидкости из материнского русла через плаценту. В результате этого гиперволемия, полиурия и гиперосмоляльность приводят к сердечной недостаточности плода-реципиента и многоводию.

Проведенные исследования кровотока при наличии СФФГ выявили отклонения доплерометрических показателей: увеличение пульсационного индекса в артериях пуповин у обоих плодов. У плода-донора это обусловлено указанной выше патологией развития плаценты, у плода-реципиента нарушение кровотока связывают с компрессией пуповины в результате многоводия. Нарушен и собственно плодовый кровоток (в аорте и средней мозговой артерии) у близнецов вследствие плацентарной недостаточности, хронической гипо- и гиперволемии соответственно у донора и реципиента.

Традиционно в течение многих лет диагноз СФФГ ставился ретроспективно в неонатальном периоде на основании разницы в содержании гемоглобина (50 г/л и более) в периферической крови близнецов и различия в массе новорожденных (20% и более). Однако значительная разница в уровне гемоглобина и массе новорожденных характерна и для некоторых бихориальных двоен, и тем самым не является патогномоничным признаком для СФФГ. Кроме того, в отличие от данных неонатального периода исследования плодовой крови, полученной путем кордоцентеза, не выявили существенной разницы в концентрации гемоглобина у плода-донора и плода-реципиента. Однако авторами отмечается выраженная межплодовая разница в содержании альбумина и общего белка пуповинной крови.

На основании ультразвуковых критериев разработаны стадии СФФГ, которые используются в практике для определения тактики ведения беременности [Quintero R.A. et al., 1999]:

I — мочевой пузырь плода-донора определяется;
II — мочевой пузырь плода-донора не определяется, состояние кровотока (в артерии пуповины и/или венозном протоке) не является критическим;
III — критическое состояние кровотока (в артерии пуповины и/или венозном протоке) у донора и/или реципиента;
IV — водянка у плода-реципиента;
V — антенатальная гибель одного или обоих плодов.

Патогномоничные эхографические признаки тяжелого СФФГ: наличие большого мочевого пузыря у плода-реципиента с полиурией на фоне выраженного многоводия и «отсутствие» мочевого пузыря у плода-донора с анурией, для которого характерно снижение двигательной активности на фоне выраженного маловодия.

Дополнительные эхографические критерии включают наличие гипертрофичного, расширенного сердца и патологического кровотока в венозном протоке у плода-реципиента. У плода-донора сердце может быть также расширено, кишечник гиперэхогенный, что, наряду с отсутствием диастолического компонента кровотока в пуповинной крови, служит проявлением гипоксемии. При выявлении выраженного маловодия у одного плода и многоводия у другого при монохориальной беременности частота внутриутробной гибели обоих плодов составляет 90%, что диктует необходимость более ранней диагностики этой патологии.

При тяжелом СФФГ ультразвуковые проявления гемодинамических изменений могут диагностироваться в 11–14 нед. беременности и выражаются уве-

личением воротникового пространства у одного или обоих плодов. Возможно, что воротниковый отек у плода-реципиента — проявление сердечной недостаточности в связи с гиперволемией. Наиболее высокой прогностической значимостью в отношении СФФГ обладает комбинация двух маркеров — воротникового отека и патологического кровотока в венозном протоке. Наличие увеличенного воротникового пространства и нарушенного в венозном протоке при монохориальном типе плацентации в 11–14 нед. беременности, хотя и не влечет за собой необходимости какого-либо вмешательства, но требует более тщательного наблюдения с целью ранней диагностики проявлений выраженного СФФГ.

Особую диагностическую значимость при монохориальной двойне, осложненной СФФГ, имеет определение максимальной скорости кровотока в средних мозговых артериях плодов (МСК СМА): показатель МСК СМА повышен у страдающего анемией плода-донора, а у плода-реципиента, напротив, определяется снижение данного показателя.

Интересные данные получены и в результате исследований S. Degani и соавт. (2006), проводивших доплерометрию в СМА у плодов из монохориальной двойни с СФФГ. Периоды регистрации высокой МСК и низкого пульсационного индекса сменялись периодами снижения МСК СМА у одного и того же плода. Этот феномен авторы объясняют нестабильностью кровотока с эпизодами гиперперфузии в головном мозге у обоих плодов. Этим объясняется большая частота ДЦП у детей из монохориальной двойни.

Помимо вышеописанного хронического, развивающегося по мере прогрессирования беременности, СФФГ, в исследовании E. Lopriore (2005) рассматривается возможность интранатального острого развития СФФГ, может иметь место и т.н. *плаценто-фетальная трансфузия* после рождения первого близнеца. В последние годы изучается возможность развития т.н. *синдрома анемии-полицитемии* (*twin anemia-polycythemia sequence*) как следствия фето-фетальной трансфузии. К основному диагностическому критерию синдрома анемии-полицитемии относят различие в концентрации гемоглобина у близнецов на 80 г/л и более. Патогенетическая основа этого осложнения — незначительные артериовенозные анастомозы, которые, не приводя к развитию «классического» СФФГ, способствуют медленной трансфузии крови от донора к реципиенту. В исследовании А.А. Поваровой (2011) разница в показателях концентрации гемоглобина от 50 до 60 г/л отмечена в 9 наблюдениях, разница в уровне гемоглобина от 60 до 80 г/л — у 4 пар новорожденных, более 80 г/л — у 3.

Наиболее выраженное проявление СФФГ — обратная артериальная перфузия (*синоним* акардия). В основе этой патологии лежит нарушение сосудистой перфузии, в результате чего один плод (реципиент) развивается за счет плода-донора вследствие наличия артериоартериальных анастомозов. При этом у плода-донора («насоса»), как правило, не бывает структурных аномалий, но обнаруживаются признаки водянки. Плод-реципиент («паразитирующий») — всегда с множественными аномалиями, несовместимыми с жизнью: могут отсутствовать голова и сердце или выявляются значительные дефекты этих органов (рудиментарное сердце). Прогноз для плода-донора также неблагоприятен: при отсутствии внутриутробной коррекции смертность достигает 50%. Единственная возможность сохранить жизнь плоду-донору — это фетоцид плода-реципиента (лигирование пуповины).

Методом выбора в лечении СФФГ тяжелой степени является эндоскопическая лазерная коагуляция анастомозирующих сосудов плаценты под эхографическим контролем, т.н. соноэндоскопическая техника. Эффективность эндоскопической лазеркоагуляционной терапии СФФГ (рождение хотя бы одного живого ребенка) составляет 70%. По данным Y. Ville и соавт. (1999), с помощью эндоскопической лазерной коагуляции возможно пролонгирование беременности в среднем на 14 нед. и снижение смертности с 90 до 29%.

При анализе эффективности фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов, проведенной в ЦПСиР, показано, что наилучший результат, а именно рождение двух живых близнецов, получен в 12% наблюдений. Рождение одного живого ребенка, что по данным мировой литературы, является критерием эффективного хирургического лечения СФФГ, наблюдалось более чем у 35% пациенток. Положительный результат после фетоцида, который проводился при обратной артериальной перфузии и терминальной стадии СФФГ и, естественно, предполагал рождение лишь одного живого ребенка, отмечен практически у 43% пациенток.

В качестве альтернативной тактики ведения беременных с выраженным СФФГ при отсутствии возможности проведения лазерной коагуляции анастомозирующих сосудов плаценты выбирают амниодренирование избыточного количества амниотической жидкости из амниотической полости плода-реципиента. Этот паллиативный метод лечения,

который может применяться неоднократно в динамике беременности, не устраняет причину СФФГ, однако способствует снижению внутриамниотического давления и тем самым — компрессии, как правило, оболочечно прикрепленной пуповины и поверхностных сосудов плаценты, что в определенной мере улучшает состояние как плода-донора, так и плода-реципиента. К положительным эффектам амниодренирования следует отнести и пролонгирование беременности как следствие снижения внутриматочного объема. Эффективность амниодренажа, проводимого под ультразвуковым контролем, составляет 30–83%. Основная и наиболее важная разница в перинатальных исходах при проведении эндоскопической лазеркоагуляции и повторных амниодренажей состоит в частоте неврологических нарушений у выживших детей (5% против 18–37% соответственно).

Недавно было показано, что СФФГ может возникать и в случае бихориальной многоплодной беременности, если плаценты располагаются рядом и имеется тонкая амниотическая перегородка.

Внутриутробная гибель одного из плодов наблюдается в любом сроке гестации, и результатом этого может быть «отмирание» одного плодного яйца в I триместре, что отмечается в 20% наблюдений, и «бумажный плод» во II триместре беременности. Средняя частота гибели одного или обоих плодов на ранних сроках гестации составляет 5% (2% — при одноплодной). Частота поздней (во II и III триместрах беременности) внутриутробной гибели одного из плодов составляет 0,5–6,8% при двойне и 11–17% при тройне.

Среди основных причин поздней внутриутробной гибели выделяют при монохориальной плацентации СФФГ и селективную задержку роста плода, а при бихориальной — задержку роста плода(-ов) и оболочечное прикрепление пуповины. При этом частота внутриутробной гибели плода при монохориальной двойне в 2 раза превышает таковую при бихориальной многоплодной беременности.

При внутриутробной гибели одного из плодов при бихориальной двойне оптимальной тактикой считается пролонгирование беременности. Риск гибели второго плода очень низкий (рис. 8.13).

При монохориальной двойне, осложненной гибелью одного из плодов, огромный риск для оставшегося в живых плода представляют повреждения головного мозга, что обусловлено выраженной гипотензией вследствие перераспределения крови («кровотечения») от живого плода в фетоплацентарный комплекс погибшего. Современная тактика ведения при недоношенной беременности заключается в тщательном мониторинге анемии у оставшегося в живых плода на основании исследования МСК СМА. Выявление анемии служит показанием к проведению кордоцентеза и внутриутробного переливания крови, что позволяет пролонгировать беременность. Проведение внутриутробного лечения анемии способствует снижению риска формирования гипоксически-ишемических поражений головного мозга (рис. 8.14).

Рис. 8.13. Бихориальная двойня, внутриутробная гибель одного из плодов в 23 нед., второй ребенок родился в 36 нед.

Рис. 8.14. Нейросонограмма. Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга у оставшегося живого плода при монохориальной двойне

Тактика ведения многоплодной беременности, дискордантной в отношении врожденных аномалий развития плода, зависит от степени выраженности порока, гестационного возраста плода на момент диагностики и, что особенно важно, типа плацентации. При бихориальной двойне при повышенном риске для второго плода (многоводие) целесообразно проведение селективного фетоцида больного плода (внутрисердечное введение KCl под контролем УЗИ), однако, учитывая небезопасность проводимой инвазивной процедуры, при абсолютной летальности порока (например, анэнцефалии) следует рассматривать вопрос и о выжидательной тактике с целью снижения риска проводимой процедуры для второго плода.

В отличие от бихориальной двойни, при монохориальном типе плацентации, как правило, наблюдается конкордантность (идентичность) пороков развития плодов. Однако не исключается и возможность дискордантности кариотипов плодов (постзиготная потеря половой хромосомы, инактивация Х-хромосомы на 3-й день после оплодотворения и др.). При монохориальной плацентации наличие межплодовых трансплацентарных анастомозов исключает возможность селективного фетоцида с использованием KCl ввиду опасности его попадания из циркуляции больного плода или кровотечения в сосудистое русло живого плода. При монохориальной двойне используются другие методы фетоцида больного плода: инъекция чистого алкоголя во внутрибрюшную часть пупочной артерии, перевязка пуповины при фетоскопии, эндоскопическая лазерная коагуляция, введение под эхографическим контролем тромбогенной спирали, эмболизация больного плода. Оптимальной тактикой ведения монохориальной двойни при дискордантности в отношении врожденных аномалий развития считается окклюзия сосудов пуповины больного плода.

8.5. Родоразрешение женщин с многоплодной беременностью

В норме продолжительность беременности при многоплодии меньше, чем при одноплодной беременности. Распространенное мнение о том, что легкие плодов при двойне созревают раньше, все-таки остается дискутабельным. В различных исследованиях показано, что после 37–38 нед. беременности уровень перинатальной заболеваемости при двойне снижается. B. Luke и соавт. (1992), исследуя 163 женщины с многоплодной беременностью, показали, что наилучший исход, с точки зрения перинатального благополучия, наблюдался у тех женщин, которые родоразрешились в сроке 35–38 нед. беременности. В другом исследовании было показано, что реже всего перинатальная гибель при двойне наблюдалась при родоразрешении в сроке 38 нед. беременности. Cheung и соавт. (2006) сравнили заболеваемость и смертность детей из многоплодной и одноплодной беременностей, рожденных в сроке 29–37 нед. беременности, и обнаружили, что показатели заболеваемости и смертности при многоплодной беременности ниже.

К проблеме определения оптимального срока родоразрешения многоплодной беременности следует подходить сугубо индивидуально, основываясь на состоянии как матери, так и плодов. Пролонгирование беременности до 38 нед. возможно только в том случае, когда при тщательном обследовании патологии не обнаруживаются.

При наличии моноамниотической двойни ситуация с выбором времени родоразрешения сложнее. В связи с высоким риском перинатальной гибели родоразрешение показано в более ранние сроки беременности, чем при биамниотической двойне. Гибель плодов при моноамниотической двойне в основном обусловлена переплетением пуповин. Несмотря на широкое применение диагностической техники все же невозможно предвидеть гибель плодов в каждом случае. Такая беременность требует более частого наблюдения, и в сроке 32–34 нед. беременности следует выработать тактику дальнейшего ведения или выбрать метод родоразрешения с целью предупреждения гибели плодов.

akusher.ru

Выбор метода родоразрешения при двойне достаточно сложная задача. Логично, что кесарево сечение следует производить в случае сращенных и моноамниотических близнецов, так как имеется высокий риск осложнений. Большинство авторов полагают, что при моноамниотической двойне предпочтительно выполнить кесарево сечение, но имеют место исследования, показывающие неосложненное течение родов через естественные родовые пути при моноамниотической двойне. В основном показания к проведению кесарева сечения при двойне не отличаются от таковых при одноплодной беременности. Родоразрешение путем операции кесарева сечения также рекомендуется в случае, если первый плод находится в тазовом предлежании. Головное предлежание обоих плодов встречается примерно в 40% случаев. При отсутствии осложнений со стороны матери и плодов в случае головного предлежания обоих плодов возможно проведение родов через естественные родовые пути. По поводу оптимального пути родоразрешения в случае, когда первый плод находится в головном предлежании, а второй — в тазовом, мнения расходятся. Некоторые авторы, утверждая, что при родах через естественные родовые пути риск развития тяжелых осложнений у второго плода высок, предпочитают проведение кесарева сечения. В другом исследовании не было обнаружено статистически значимых различий между детьми, рожденными через естественные родовые пути и путем операции кесарева сечения. B.A. Armson и соавт. (2006) показали, что по сравнению с абдоминальным родоразрешением при родах через естественные родовые пути перинатальные осложнения для второго плода увеличивались втрое.

В акушерстве существует еще такое понятие, как комбинированное родоразрешение двойни, которое означает родоразрешение вторым плодом путем операции кесарева сечения после родов первым плодом через естественные родовые пути. Обычно к такой тактике родоразрешения прибегают незапланированно, для спасения второго плода, когда после рождения первого плода возникает экстренная ситуация. Причиной проведения кесарева сечения на втором плоде может стать отслойка нормально расположенной плаценты, пролапс или предлежание пуповины, а также запущенное неправильное положение плода.

В 2000 г. K. Wolff, описывая кесарево сечение на втором плоде, показал, что $^2/_3$ таких случаев можно было избежать. S.W. Wen и соавт. (2004), используя данные по многоплодным родам в США, обнаружили, что частота кесарева сечения на втором плоде увеличивается при наличии соматических заболеваний у матери, осложнений беременности и родов. При наличии тройни большинство акушеров-гинекологов склоняются к выбору кесарева сечения как способа родоразрешения.

Несмотря на это, все же имеются данные, хоть и немного устаревшие, о хороших результатах родоразрешения через естественные родовые пути при беременности тройней. J.P. Clarke и соавт. (1994) позднее показали, что при тройне благополучие исхода беременности в большей степени зависит от срока нежели от пути родоразрешения. Некоторые авторы полагают, что родоразрешение женщин с тройней в отдельных случаях возможно через естественные родовые пути. При этом уменьшается продолжительность послеродового пребывания женщины в стационаре, а также снижается риск развития послеоперационных осложнений. Большинство мировых исследователей предлагают родоразрешать монохориальную беременность путем операции кесарево сечения, а бихориальную — в зависимости от предлежания плодов (головное предлежание I плода — роды через естественные родовые пути, тазовое предлежание I плода — кесарево сечение).

В любом случае многоплодной беременности к вопросу выбора пути и времени родоразрешения следует подходить со всей серьезностью, обращая внимание на малейшие осложнения со стороны матери и плодов.

8.6. Многоплодная беременность и тромбофилия (генетическая и приобретенная)

Состояние системы гемостаза при физиологическом течении многоплодной беременности имеет определенные особенности. Так, хорошо известно, что во время беременности происходит перестройка функционирования системы гемостаза в сторону активации (с гиперкоагуляцией, снижением фибринолитической активности и т.д.). Такая физиологическая адаптация необходима для обеспечения по меньшей мере двух важных функций:

а) интеграции быстро увеличивающегося материнского и плодового кровотока в области их «границы раздела» — плаценты;
б) эффективного контроля кровотечений со стороны плаценты при ее отделении во время родов.

Изменения в свертывающей системе при физиологически протекающей беременности представле-

ны слабой локальной активацией свертывания в маточном сосудистом русле, с повышенным синтезом фибриногена и других факторов свертывания в сочетании со слабым снижением уровня естественных ингибиторов свертывания крови.

Снижение фибринолитической активности в маточном кровотоке влияет и на состояние свертывающей системы в периферическом кровотоке у беременной. Как интра-, так и экстраваскулярная депозиция фибрина является частью физиологического процесса при имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта в области плацентарного ложа. Однако недавние исследования показали, что клетки трофобласта ответственны не только за контроль физиологической депозиции фибрина в области плацентарного ложа, но и за повышенную депозицию фибрина, которая наблюдается при осложненном течении беременности.

Сравнительная оценка функционирования системы гемостаза при физиологическом течении одноплодной и многоплодной беременности показывает, что глобальные оценочные тесты функционирования системы гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ, протромбиновое время — ПВ) в I триместре достоверно не отличались от таковых у небеременных женщин.

В динамике наблюдения за беременными с неосложненным течением гестационного процесса и женщинами с многоплодной беременностью отмечается преобладание процессов фибринообразования (повышение уровней D-димера) по сравнению с аналогичными показателями D-димера у женщин с одноплодной беременностью, максимум значений D-димера у которых приходится на III триместр. У женщин с многоплодной беременностью увеличение D-димера начинается уже в I триместре, а максимальных значений достигает во II–III триместрах беременности. Аналогичные уровни частоты обнаружения признаков активации свертывания крови (тромбинемия) отмечены при определении фибрин-мономеров. Тесты определения растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) показали преобладание уровней тромбинемии к III триместру у женщин с многоплодной беременностью.

Определение комплексов тромбин—антитромбин (ТАТ) и антитромбин III в динамике у женщин с многоплодной и одноплодной беременностью показывает следующие закономерности качественного и количественного характера: изменение ТАТ и АТ III в I, II и III триместрах имели обратнопропорциональную зависимость.

Максимальные изменения ТАТ и АТ III приходятся на II и III триместр у женщин с многоплодной беременностью. Гиперактивность тромбоцитов при исследовании на агрегатометре выявляется у 20–30% женщин в ответ на воздействие разных стимуляторов агрегации, коагулянтная активность тромбоцитов (при двойной тромбоэластографии — ТЭГ) была повышена только в отдельных случаях до 1,5–2,0 условных единиц.

Наиболее стабильное проявление активации внутрисосудистого свертывания — увеличение содержания D-димера у 75–90% беременных в I триместре (до 0,5–1,0 и более 1,0 мкг/мл в отдельных случаях). В контрольной группе у более 95% женщин содержание D-димера было менее 0,5 мкг/мл.

Таким образом, характерная особенность гестационной адаптации системы гемостаза в I триместре беременности заключается в более выраженном увеличении потенциала свертывания крови (чем при одноплодной беременности) и обратимом характере появления маркеров тромбинообразования.

Максимальное увеличение суммарной активности факторов свертывания крови отмечается во II триместре беременности, что показывает изменение параметров хронометрической и структурной коагуляции на ТЭГ. Наметившаяся во II триместре тенденция повышения концентрации фибриногена, в III триместре достигла максимальных значений. Увеличение общекоагуляционного потенциала крови сопровождается умеренным снижением (на 5–12%) активности естественного антикоагулянта (АТ III) во II и III триместрах по сравнению с параметрами в I триместре. Наиболее выраженная активация тромбиногенеза, проявляющаяся значительным увеличением в крови содержания D-димера и сочетанием D-димера с РКМФ и фибрином мономера (FM/ФМ), отмечена во II и III триместрах беременности. Во II триместре у 30% пациенток отмечалось значительное увеличение уровня D-димера, у 12% — выявлено сочетание D-димера с РКМФ, у 10% — сочетание D-димера с FM. В III триместре стойкое повышение D-димера наблюдалось у 20% женщин с многоплодной беременностью. Сочетанное повышение D-димера с РКМФ выявлено у 19%, D-димер + FM — у 5% обследованных. Наиболее постоянное патофизиологическое изменение во II триместре у женщин с многоплодной беременностью — увеличение содержания маркеров фибринообразования — D-димера до 1,0–3,0 мкг/мл. Аналогичные закономерности определения тромбинемии во II триместре отмечаются при определении

FM-иммунологическими методами. Закономерное увеличение D-димеров у 20–30% беременных сочеталось с увеличением содержания FM. Менее чувствительные тесты определения РКМФ во II триместре коррелируют с увеличением концентрации D-димера только в 5–10% случаев. Содержание ТАТ во II триместре 10–20 мкг/л и более отмечено в преобладающем большинстве тестов (75–95%). Это, по-видимому, отражает персистирующие процессы тромбинообразования при многоплодной беременности. У женщин с врожденной или приобретенной формами тромбофилии количественные соотношения ТАТ и D-димера соответствующим образом коррелировали. Прямо пропорциональная корреляция в значительной мере подтверждает значимость количественных характеристик тестов определения фибринообразования (D-димер) и тромбинообразования (ТАТ) для раннего выявления активации свертывания крови при многоплодной беременности. Тромбоэластограмма у беременных во II триместре позволяет выявить повышение потенциала свертывания крови, что практически невозможно своевременно обнаружить при оценке АЧТВ и протромбинового индекса (ПИ), так как при адекватном исследовании АЧТВ не укорачивается, а значительное увеличение ПИ наступает позже.

Анализ коагуляционной активности тромбоцитов путем изучения параметров агрегатограммы и двойной тромбоэластограммы выявляет увеличение количества тромбоцитов и повышение их агрегационной активности. В I триместре параметры агрегатограммы отражают достаточно выраженный гемостатический потенциал тромбоцитов. Во II триместре параметры агрегатограммы свидетельствуют о гиперактивности тромбоцитов, проявляющейся увеличением интенсивности агрегации и повышением реакции высвобождения из тромбоцитов эндогенных стимуляторов свертывания крови. Однако, по данным двойной тромбоэластограммы, чрезмерная коагулянтная активность тромбоцитов во II триместре сменяется приобретенной формой гипофункции тромбоцитов; вероятно, как проявление реакции приобретенной тромбоцитопатии.

Такие данные свидетельствуют не только о повышенном коагулянтном потенциале и соответственно тромботической готовности (в т.ч. в сосудах плаценты), но и о повышенном риске геморрагических осложнений, связанных как с приобретенной тромбоцитопатией, так и перерастянутой маткой и возможной гипотонией в родах и послеродовом периоде.

В III триместре у женщин с многоплодной беременностью отмечаются следующие изменения: чрезмерное увеличение фибриногена — у 20% пациентов (до 4,9–7,5 г/л), высокое значение ПИ — у 10–12% женщин (до 112–120%), увеличение общей свертываемости крови на тромбоэластограмме — у 30% женщин (на 80–120%) от величины аналогичных показателей у пациенток с одноплодной беременностью. Среди наиболее важных показателей системы гемостаза в III триместре и накануне родов отмечали проявления внутрисосудистого свертывания: фибринообразования (D-димер) и тромбинемии (РКМФ и FM). Содержание D-димера у беременных в III триместре было в 1,5–3 раза выше, чем при одноплодной беременности, и составило 2,5–3,0 мкг/мл.

Таким образом, у пациенток с бихориальной двойней даже при неосложненном течении беременности наблюдали более раннюю и выраженную активацию гемостаза с более напряженной работой естественных противотромботических механизмов. Наличие дополнительных триггеров, таких как скрытая генетическая и/или приобретенная тромбофилия, а также хорошо известные коморбидные состояния (анемия, ожирение, диабет, экстрагенитальные заболевания, бактериальная и вирусная инфекция и пр.) могут стать причиной быстрой декомпенсации системы гемостаза и клинической манифестации плацентарной недостаточности, тромбозов в *системе мать—плацента—плод,* антенатальной гибели плода (АГП), ПОНРП, ранних и поздних выкидышей, преждевременных родов, тромбоэмболических осложнений у матери.

Целый ряд исследований подтверждает роль исходной тромбофилии в патогенезе не только тромбоэмболических осложнений, но и типичных акушерских (синдром потери плода, преэклампсия и др.). Гистологические исследования плаценты пациенток с АФС демонстрируют несомненную роль тромбообразования в патогенезе потерь плода: тромбоз спиральных сосудов, избыточное отложение фибрина на поверхности трофобласта и в межворсинчатом пространстве, тромбоз основных сосудов плода и хориона. Тромботическая составляющая АФС является следствием тяжелого поражения естественных антикоагулянтных механизмов системы гемостаза, когда имеет место «тройной удар» на важнейшие антикоагулянтные системы — АТ III, протеин С, системы фибринолиза и ингибитора внешнего пути свертывания крови (ингибитора пути тканевого фактора — TFPI) и активации коагуляции.

akusher.ru

В настоящее время активно изучаются не только тромботические, но и «нетромботические» механизмы АФА в структуре репродуктивных потерь и других осложнений беременности. Во многом этому способствуют экспериментальные работы на животных. К нетромботическим эффектам АФА относится повреждение клеток, индукция апоптоза, ингибирование пролиферации, супрессия хорионического гонадотропина, препятствие инвазии трофобласта, дефекты дифференциации эндометрия. Беременность ассоциирована с компенсированным синдромом системного воспалительного ответа (ССВО), равно как и с физиологической (компенсированной) гиперкоагуляцией. Любое нарушение этого равновесия может вести к неблагоприятным исходам беременности — потере плода, преэклампсии, ПОНРП, тромбоэмболизму, массивным кровотечениям. АФА-индуцированная репродуктивная потеря, по сути, — комплемент-ассоциированное воспалительное состояние.

Недостаточная глубина инвазии трофобласта, будь то в условиях АФС или десинхронизации процессов фибринообразования и фибринолиза, в дальнейшем предопределяет «эндотелиальный феномен преэклампсии» — распространенную эндотелиопатию и связанные с ней патологические проявления преэклампсии.

По современным представлениям, ключевую роль в патогенезе гестоза играет эндотелиальная дисфункция, которая клинически проявляется классической триадой симптомов: АГ, протеинурия и отеки. В последние годы широкое распространение получили взгляды на гестоз как на проявление системного воспалительного ответа. Фундаментальные исследования показали, что системное воспаление играет ключевую роль в развитии гораздо большего числа патологических процессов, чем предполагалось раньше.

Уже давно известно, что плацента — «источник» гестоза. Наличие плаценты — необходимый и достаточный фактор для развития гестоза. Присутствие плода не обязательно, так как гестоз развивается, например, при таких состояниях, как пузырный занос. Уже не вызывает сомнений существенная роль генетических нарушений в развитии гестоза, однако не существует одного (единственного) гена, ответственного за развитие этого осложнения беременности. Гестоз является мультигенным и мультифакториальным заболеванием.

Стимулом к развитию «плацентарной» концепции стало наблюдение, известное с древнейших времен: после родов симптомы гестоза безвозвратно исчезают. Возможно, при увеличении размеров плаценты усиливается продукция различных плацентарных факторов, участвующих в патогенезе гестоза. Так, клинические проявления гестоза нарастают в III триместре беременности, когда плацента достигает максимальных размеров. Риск гестоза увеличивается при гиперплацентозе.

Впервые понятие «гиперплацентоз» было введено в клиническую практику T.N. Jeffcoate и соавт. в 1959 г. Эта патология может наблюдаться при пузырном заносе, гестационном диабете, многоводии, многоплодии. Так, у беременных с гестационным диабетом риск гестоза в 4 раза выше, чем при физиологическом течении беременности. У беременных двойней риск гестоза увеличивается в 3 раза. До сих пор однозначного научного объяснения этому феномену не найдено. Возможно, данное явление обусловлено гиперплацентозом, развитием ишемии плаценты вследствие увеличения потребности в кислороде и формированием относительной плацентарной недостаточности. Тогда совершенно обоснованным представляется суждение о патогенетической роли предсуществующей тромбофилии (генетической и/или приобретенной) в развитии преэклампсии при многоплодной беременности. В нашем исследовании у большинства пациенток с бихориальной двойней и осложненным течением беременности (60%) в анамнезе была преэклампсия. При этом у 28% преэклампсия носила рецидивирующий характер.

Особенность преэклампсии как патологического состояния сводится к развитию порочного круга изменений, которые способствуют возникновению ряда новых патологических изменений, которые, в свою очередь, способствуют поддержанию существования и аггравации старых предшествующих изменений.

С этой точки зрения, если принять тромбофилию как постоянно персистирующий фактор у женщин с генетической тромбофилией или АФС, первые ее эффекты представляются нам как дефекты имплантации плодного яйца, недостаточная глубина инвазии трофобласта, неполноценная плацентация и, как следствие — эндотелиопатия. Все эти процессы, в свою очередь, становятся дальнейшей причиной снижения перфузии плаценты.

Дополнительный фактор, поддерживающий и усугубляющий сниженную перфузию плаценты, — тромбирование маточно-плацентарных сосудов, вплоть до полного блока микроциркуляции, когда возможны и ПОНРП, и АГП. На более ранних этапах блокада

микроциркуляции при гестозе может носить по истине катастрофический характер и сопровождаться такими клиническими явлениями, как HELLP-синдром, эклампсия, острая почечная недостаточность, доходя до развития полиорганной недостаточности.

Идея о том, что в основе патогенеза гестоза лежит активация эндотелия, принадлежит J.M. Roberts и соавт. (1989). Они обнаружили гломерулоэндотелиоз у беременных с гестозом — морфологическое изменение, не встречающееся ни при какой другой форме гипертензии и представляющее собой увеличение гломерулы вследствие гипертрофии эндотелия. Об исключительной важности эндотелиальной дисфункции в патогенезе гестоза свидетельствует увеличение риска этой патологии у женщин с системными васкулитами и сахарным диабетом.

Под активацией эндотелиальных клеток понимают нарушение их дифференцировки, типично индуцированное действием цитокинов и приводящее к формированию прокоагулянтного и провоспалительного фенотипа эндотелиального слоя. Дисфункция эндотелиальных клеток может быть результатом действия различных факторов: нарушенного кровотока, гипоксии, цитокинов, активированных лейкоцитов и тромбоцитов, продуктов перекисного окисления липидов, АФА.

Нарушение функции эндотелия приводит к формированию вазоспазма, увеличению проницаемости стенок сосудов, активации свертывающей системы крови. Эти процессы лежат в основе развития общеизвестных симптомов гестоза: АГ, протеинурии, отеков.

Активация эндотелия и лейкоцитов неразрывно связанный процесс. В условиях хронического патологического процесса, каковым является и гестоз, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия могут замыкать порочный круг, в результате которого развивается системный воспалительный ответ, тотальное повреждение эндотелия и нарушение функций всех органов и тканей организма.

Биохимическими маркерами активации эндотелия служат синтез и секреция различных продуктов эндотелиальных клеток, включая эндотелин-1, тромбоксан, фибронектин, различные молекулы адгезии, а также снижение экспрессии вазодилататоров (например, простациклина), повышение чувствительности к вазоконстрикторным стимулам.

Таким образом, в основе патогенеза гестоза лежит универсальный механизм активации процессов воспаления в ответ на воздействие повреждающего фактора. Степень активации системного воспалительного ответа определяет выраженность клинической картины: от бессимптомного становления патологического процесса при сохранении баланса про- и противовоспалительных медиаторов (II стадия ССВО, согласно общепринятой классификации), формирования тотальной эндотелиальной дисфункции и выраженных клинических проявлений гестоза (III стадия ССВО), вплоть до развития ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности (IV–V стадии ССВО).

Сегодня в качестве ведущего фактора, который обусловливает формирование системного воспалительного ответа и тотальной дисфункции эндотелия в организме женщины при гестозе, рассматривается плацентарная ишемия.

Дефекты плацентации, выявляемые при гестозе, приводят к нарушению маточно-плацентарного кровотока и развитию ишемии плаценты. Теория недостаточности плацентарного кровотока как причины гестоза получила подтверждение и в экспериментах на животных. Так, Eder и McDonald (1987), искусственно создавая недостаточность маточно-плацентарного кровотока путем пережатия маточной артерии у крыс на 3-й неделе гестации, наблюдали значительное повышение АД, протеинурию, а также гистоморфологические изменения в области клубочков, аналогичные обнаруживаемым у женщин с гестозом.

Итак, при определенной генетической предрасположенности и наличии факторов риска нарушаются процессы плацентации и развивается патологический процесс в организме беременной, основу которого составляет системный воспалительный ответ. Однако исследователям предстоит дать ответ на ряд нерешенных вопросов — в частности, какова причина активации системного воспаления, обусловливающего развитие гестоза?

Вероятно, дефекты плацентации запускают патологический механизм воспаления, но при этом выступая не как причина гестоза, а как мощный предрасполагающий фактор к его развитию. Так, недостаточность маточно-плацентарного кровотока служит причиной СЗРП, однако при гестозе последняя выявляется не всегда; нередко плод имеет нормальные, а иногда даже крупные размеры. Кроме того, при СЗРП, сопровождающемся ишемией плаценты, гестоз может и не развиться.

Таким образом, основные звенья патогенеза гестоза включают:

- дефекты глубины инвазии трофобласта и формирования плаценты;

- ишемию плаценты, развивающуюся вследствие нарушения процессов плацентации;
- тотальную эндотелиальную дисфункцию как результат формирования системного воспалительного ответа организма беременной;
- плацентарные факторы, обеспечивающие взаимосвязь между локальной гипоксией плаценты с развитием системного воспалительного ответа при гестозе. Несмотря на многочисленные исследования это связующее звено, т.н. фактор «X», пока остается загадкой.

Возможно, в роли связующего звена выступают микрочастицы (плацентарные, тромбоцитарные), повышенный уровень sFlt (растворимый рецептор VEGF), свободные радикалы и провоспалительные цитокины.

Несомненно, весомый фактор риска развития акушерских осложнений, в т.ч. и тромботических при многоплодной беременности, — гормональная терапия в рамках ЭКО. Тромботические осложнения являются наиболее серьезными, потенциально смертельными осложнениями вспомогательных репродуктивных технологий. Первый подобный случай был описан M. Mozes в 1965 г. Частота использования искусственных репродуктивных технологий продолжает активно увеличиваться. Так, в 2004 г. в Европе эти методики были применены более чем у 250 тыс. женщин. У женщин, включаемых в программы ЭКО, имеет место объективно более высокий риск венозных тромбоэмболических (ВТЭ) осложнений. Это связано с их более старшим возрастом, высокой распространенностью метаболического синдрома и сопутствующей патологии. Нельзя также не учитывать четкую взаимосвязь между бесплодием и тромботическими состояниями, как генетически обусловленными, так и приобретенными, включая АФС. Несмотря на то что частота ВТЭ у этой группы пациенток, согласно мировым данным, невысока (0,08–0,11%), учитывая тяжелые осложнения ВТЭ, в т.ч. и фатальные, а также повышенный риск ВТЭ у пациенток, включаемых в программы ЭКО, этот вопрос требует особого внимания.

Стимуляция овуляции приводит к возникновению состояния гиперэстрогении. При этом, как и в случае применения оральных контрацептивов и препаратов заместительной гормональной терапии, в результате воздействия экзогенных эстрогенов формируется состояние гиперкоагуляции. Исследования, посвященные изучению влияния сверхфизиологических уровней эстрогенов на систему гемостаза, очень ограниченны. Кроме того, интерпретация их результатов осложняется использованием различных протоколов стимуляции овуляции, а также тем, что в эти исследования было включено небольшое количество пациенток. В целом результаты этих исследований свидетельствуют о том, что уровни эстрадиола коррелируют с концентрацией фибриногена, уровнем D-димера и резистентностью к активированному протеину С. Кроме того, стимуляция овуляции также ассоциируется с увеличением уровней некоторых факторов свертывания крови: фактора V, фибриногена, фактора фон Виллебранда (vWF). Одновременно выявляется повышение маркеров активации системы гемостаза — фрагментов 1+2 протромбина (F1+2) и D-димера, а также нарушение функции эндогенной антикоагулянтной системы, что проявляется снижением уровней антитромбина и протеина S. Резистентность APC увеличивается при стимуляции овуляции и сохраняется на повышенном уровне при проведении поддержки лютеиновой фазы. Важно отметить, что нарушение функции естественных антикоагулянтов и развитие резистентности к APC представляет особый риск у пациенток с мутацией FV Leiden и АФС, когда уже исходно имеющаяся резистентность к APC определяется как фоновое повышение риска тромбоэмболических осложнений.

В еще большей степени эти изменения гемостаза развиваются при синдроме гиперстимуляции яичников (СГЯ). СГЯ сопровождается повышением уровней фибриногена, D-димера, комплексов TAT и F1+2, снижением уровня прекалликреина и тканевого фактора, причем эти изменения сохраняются в течение нескольких недель. Интересно, что повышенные уровни D-димера и комплексов TAT ассоциируются с неудачами ЭКО. Подобная взаимосвязь между избыточной активацией коагуляции и неудачными результатами ЭКО еще раз подтверждает важность механизмов гемостаза в процессе имплантации. В отличие от нормальных циклов стимуляции овуляции, когда наблюдаются минимальные изменения гематокрита, при СГЯ имеет место выраженная гемоконцентрация, что многократно повышает риск ВТЭ.

Следует обратить внимание на то, что клиническая картина ВТЭ при стимуляции овуляции редко развивается до введения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Это наблюдение поставило перед учеными вопрос о роли ХГЧ для активации системы гемостаза. Было показано, что после назначения ХГЧ происходит повышение уровней фибриногена, факторов II, V, VII, VIII и IX. Вслед за такой активаци-

ей прокоагулянтных механизмов с задержкой на два дня запускаются фибринолитические механизмы, пик активности которых достигается через 8 дней. Кроме того, при использовании очищенного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) мочевого происхождения, который также содержит ХГЧ, наблюдается снижение уровней протеина С и антитромбина, в то время как для рекомбинантного ФСГ эти изменения не были статистически достоверными по сравнению с женщинами с нормальным менструальным циклом. Таким образом, гиперкоагуляция, связанная с гиперэстрогенией, имеющаяся при стимуляции овуляции, может усиливаться под действием ХГЧ, что имеет место и во время физиологической беременности.

Несмотря на описанные выше выраженные изменения гемостаза, которые возникают при использовании ВРТ, общая частота ВТЭ в абсолютных значениях остается невысокой. В большинстве случаев для развития ВТЭ требуется «синергичный» эффект нескольких факторов риска. В целом риск ВТЭ у женщин, включенных в программы ЭКО, в 10 раз превышает риск ВТЭ у женщин репродуктивного возраста, который составляет 2–3 на 10 тыс. человек в год. В то же время при наличии СГЯ тромбоэмболические осложнения развиваются у одной из 128 женщин, таким образом, риск ВТЭ по сравнению с общей популяцией возрастает в 20–40 раз.

Согласно недавнему обзору S.M. Nelson (2009), при литературном поиске авторам удалось идентифицировать 109 описанных случаев тромбоэмболических осложнений, связанных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. В 70% имели место венозные тромбоэмболические осложнения. Интересно, что, в отличие от наиболее часто развивающихся во время беременности илеофеморальных тромбозов, у этих пациентов преобладали тромбозы глубоких вен верхних конечностей, включая тромбозы подключичной и внутренней яремной вены. В качестве одного из возможных патофизиологических механизмов этого явления считают особенности дренирования перитонеальной жидкости, содержащей высокие уровни эстрогенов, в грудной лимфатический проток. В этом случае, вероятно, роль играет сочетание нескольких факторов: анатомических особенностей, состояния гиперкоагуляции, обусловленного экзогенными факторами, и наличия тромбофилии. В 30% случаев тромбозы характерны у женщин, у которых беременность не наступила. Более того, время до развития тромбоза оказалось больше, чем было принято считать ранее. В среднем тромбоэмболические осложнения развиваются через 40 дней после переноса эмбриона и черех 27 дней после индукции овуляции. У женщин с СГЯ данное состояние наблюдается от нескольких дней до нескольких недель после разрешения симптомов. Важно отметить, что у пациенток с ВТЭ более чем в 40% случаев была выявлена тромбофилия, у женщин с артериальными тромбозами частота подтвержденной тромбофилии была ниже и составила 19%. Артериальные тромбозы у пациенток, включенных в программы ЭКО, развиваются реже, чем венозные, и в более короткие сроки: в среднем через 10 дней после переноса эмбриона и через 8,3 дня после введения ЧХГ.

Перед включением пациенток в программы ВРТ необходима индивидуальная оценка факторов риска, в т.ч. наличие тромбофилических состояний, отягощенного семейного и личного тромботического анамнеза, индекса массы тела, сопутствующих заболеваний, возраста (старше 40 лет). Важно отметить, что многократные неудачи ЭКО ассоциируются с повышенной встречаемостью тромбофилии. Таким образом, эти пациентки относятся к группе увеличенного риска по развитию тромбоэмболических осложнений. Так, высокая частота мутаций FV Leiden, протромбина G20210A, MTHFR C677T с более высокой частотой была выявлена у пациенток с тремя и более неудачами ЭКО по сравнению с женщинами, забеременевшими с первой попытки, или теми, у которых беременность наступила спонтанно. Отсюда пациенты из этой группы могут быть подвержены значительно более высокому риску развития тромбоэмболических осложнений. У таких женщин мы настоятельно рекомендуем проводить обследование на наличие наследственных и приобретенных форм тромбофилии. Это позволяет нам уже на этапе фертильных циклов начать патогенетически обоснованную профилактику с применением низкомолекулярного гепарина, обеспечивающую создание оптимальных условий для имплантации и профилактику ВТЭ.

Особое внимание следует обратить на высокую частоту АФС у пациенток, включенных в программы ВРТ, которая составляет 10–48% по сравнению с 1–5% в общей популяции. В нашем исследовании циркуляция АФА, волчаночного антикоагулянта (ВА) и кофакторов АФА в группе беременности после применения ЭКО составила 72%, в то время как критериям АФС соответствовали 40% пациенток. У таких пациенток повышен риск неудач ЭКО, нарушений имплантации и тромбоэмболических осложнений. Наличие генетических форм тромбофилии, особенно

их сочетание с АФС, однонаправленность действия различных форм тромбофилии могут быть причинами клинически не диагностированных ранних преэмбриональных потерь. АФА повышают экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и тканевого фактора, что усиливает протромботические механизмы и снижает активность фибринолиза, приводя к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта.

Хотя СГЯ и важный патогенетический фактор возникновения тромбозов, но он наблюдается не во всех случаях. Тяжелые формы СГЯ выявляются у 0,56–6,5% женщин с СГЯ, тогда как тромботические осложнения развиваются у одной из 128 женщин с СГЯ. Следовательно, помимо СГЯ должны существовать и другие предрасполагающие факторы. Большое значение играет наличие наследственной и приобретенной тромбофилии. Наследственная тромбофилия выявляется у 23% женщин с СГЯ, причем в 18% обнаруживается мутация FV Leiden.

Как показала практика, венозные тромбозы развиваются в большинстве случаев, из них артериальные (в основном инсульты) — в 25% наблюдений; тромбозы у пациенток с наступившей беременностью составляют 75%, с СГЯ — 66%.

По данным H. Kodama и соавт. (1996), маркеры активации коагуляции и фибринолиза (TAT, *комплекс плазмин—антиплазмин* — PAP) остаются повышенными после индукции овуляции на протяжении 3–4 нед. у женщин с наступившей беременностью. Поэтому развитие тромбоэмболических осложнений возможно и после купирования симптомов СГЯ. В течение первых 2 дней после стимуляции овуляции активируется коагуляционный каскад и лишь потом — фибринолитическая система. Ранняя активация коагуляции, возможно, может быть причиной развития субклинических тромбозов. Вероятно, меньший диаметр церебральных сосудов объясняет более раннее развитие клинических проявлений при тромбозах данной локализации (в среднем через 10 дней после стимуляции овуляции).

Множественные тромбозы мелких сосудов мозга могут протекать практически бессимптомно или наблюдаться в виде стертой неврологической симптоматики, кроме того, при аутопсии выявляются множественные тромбозы с вовлечением сосудов мозга различного диаметра. Возникновение тромбозов связывают с повышением уровня эстрадиола в крови, гемоконцентрацией и гиповолемией. При повышении уровня эстрогенов возрастает содержание тромбоцитов, фибриногена, vWF и снижается уровень AT III. Вследствие гемоконцентрации увеличиваются вязкость крови и концентрации факторов коагуляции.

Тромбоэмболические осложнения при СГЯ чаще развиваются у пациенток с генетическими формами тромбофилии (дефицит протеинов С и S, AT III). Поэтому расширенное исследование системы гемостаза с определением генетических форм тромбофилии и маркеров АФС у пациенток с СГЯ целесообразно.

Гипергомоцистеинемия — хорошо известный фактор риска развития эндотелиопатии, венозного и артериального тромбозов, перекисного окисления липидов и образования свободных радикалов (оксидативный стресс).

Анализ мутаций в генах фолатного цикла у беременных бихориальной двойней с осложненным течением беременности — метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), редуктазы (MTRR, MTAC) и метионинсинтазы (MTR) и дегидрогеназы — позволяет определить предрасположенность к фетоплацентарной недостаточности, незаращению нервной трубки, нерасхождению хромосом в мейозе и другим патологиям плода, не совместимым с жизнью. Эти мутации связаны со снижением уровня фолатного статуса, повышением уровня гомоцистеина и развитием витаминдефицитного состояния по фолиевой кислоте. Во время беременности у женщин с мутациями в этих генах отмечается снижение концентрации фолатов не только внутри эритроцитов, но и в плазме крови. Выявление таких мутаций является показанием к специальному курсу приема фолиевой кислоты.

Работы C.J. Lockwood и соавт. (2011) свидетельствуют, что в I триместре тромбин значительно повышает уровень sFlt, секретируемого безлейкоцитарным монослоем децидуальных клеток. Интересно, что в отличие от тромбина провоспалительные цитокины (IL-1β, TNF-α) таким эффектом на секрецию *растворимого рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста* (*VEGF*) — *sFlt* не обладают, хотя вызывают другие эффекты, в частности рекрут моноцитов и активацию экспрессии хемокинов в культуре децидуальных клеток в I триместре.

Другой интересной особенностью синтеза sFlt является тот факт, что только в I триместре тромбин повышает секрецию sFlt. Тромбин-ассоциированный синтез sFlt блокируется при ингибировании тромбина (например, гирудином), что еще раз демонстрирует необходимость активного тромбина для индукции синтеза sFlt. Этот факт во многом объясняет, почему необходимо уже в I триместре беременности снижать

уровень тромбинемии в условиях тромбофилии и положительные результаты от ранней антикоагулянтной профилактики.

Таким образом, если суммировать децидуальные эффекты в инициировании развития ПЭ в дальнейшем, то можно выделить два больших кластера эффектов: эффекты тромбина и эффекты провоспалительных цитокинов, которые, нередко взаимодействуя в содружестве, вызывают нарушение про-/антиангиогенного баланса и, как следствие, нарушение ремоделирования сосудов и плацентарную гипоксию. В свою очередь, гипоксия плаценты замыкает порочный круг нарушений за счет широкого спектра гипоксия-ассоциированных патологических процессов: системный выброс sFlt в материнский кровоток, снижение уровня факторов роста VEGF и плацентарного фактора роста (PlGF) с дальнейшими клиническими проявлениями со стороны матери и плода.

Несмотря на прогресс в понимании патогенеза преэклампсии, привычного невынашивания беременности, биологии и фармакологии (появление новых антикоагулянтов, антиагрегантов, исследование их антикоагулянтных свойств), в профилактике и терапии этих «заболеваний беременности» мало что изменилось. Это связано с комплексом факторов, среди которых:

- недостаточное количество больших рандомизированных исследований:
  - по роли тромбофилии в патогенезе этих патологических синдромов;
  - об эффективности НМГ в профилактике этих осложнений;
- отсутствие критериев тромбофилии (как правило, эти критерии в большинстве исследований ограничены одним или двумя факторами генетической тромбофилии и/или АФС).

В то же время в клинической практике нередки именно сочетанные формы тромбофилии.

Отдельные исследования типа случай–контроль, посвященные роли тромбофилии, носят весьма противоречивый характер. Тем не менее роль АФС в патогенезе синдрома потери плода не вызывает на сегодняшний день сомнений. Безусловно, избыточная генерация тромбина, тромботические повреждения плаценты при этом играют значительную роль.

В клинической практике информация о наличии или отсутствии тромбофилии крайне важна с точки зрения практики. Присутствие тромбофилии ухудшает перинатальные исходы и острые осложнения беременности. В условиях АФС и ПЭ риск развития катастрофической формы АФС с полиорганной недостаточностью и нередко летальным исходом для матери и ребенка выше, чем в отсутствие АФА.

Систематизированное ревю публикаций последнего десятилетия и наш собственный опыт свидетельствуют о высокой эффективности профилактического использования НМГ во время беременности у пациенток с тромбофилией. Отмечается значительное снижение частоты повторных репродуктивных потерь, ПЭ, СЗРП и венозных тромбозов.

Крайне интересны исследования E. Rey и соавт. (2009), которые демонстрируют снижение частоты плацента-ассоциированных осложнений беременности (ПЭ, ПОНРП, СЗРП) при применении НМГ далтепарина (начало терапии со сроков до 16 нед. беременности) у беременных без тромбофилии. Было отмечено снижение этих осложнений с 23,6 до 5,5%. Работы N. Riyazi и соавт. (1998) демонстрируют снижение частоты повторных ПЭ или СЗРП у женщин с тромбофилией на фоне терапии надропарином и аспирином 80 мг/сутки. Подобное исследование M.J. Kupfermink и соавт. (2001) с использованием эноксапарина и 100 мг аспирина демонстрирует более высокий процент живорождения и бóльшую массу тела у новорожденных по сравнению с предыдущими беременностями без антикоагулянтной терапии. J.C. Gris (2004) исследовал низкие дозы аспирина и НМГ у пациенток с синдромом потери плода и тромбофилией (FV Leiden, Prothrombin и G20210A или дефицит протеина S). Было рандомизировано 160 женщин с репродуктивными потерями после 10 нед. беременности: одна группа во время следующей беременности получала НМГ эноксапарин 40 мг/сут с 8 нед. гестационного срока. Исследование демонстрирует успешный исход беременности у 86% женщин в группе НМГ и у 29% — в группе монотерапии аспирином.

Полученные нами данные позволили выдвинуть суждение о патогенетической роли тромбофилии не только в патогенезе осложнений одноплодной беременности, но и в патогенезе осложнений многоплодной бихориальной беременности.

Интересно, что антикоагулянтная терапия гепариноидами (фондапаринукс) или селективными ингибиторами тромбина (гирудин) не предотвращает повторные потери плода. НМГ-эффекты связаны в основном с ингибицией активации комплемента и анти-TF-эффектом. Ингибиция C3, C4 и C5a предотвращает развитие АФА-опосредованных тромбозов. Интересно, что даже субантикоагулянтные дозы

низкомолекулярного гепарина в ранние сроки беременности эффективны при АФС благодаря неантикоагулянтным (противовоспалительным, анти-TF, антикомплементарным, антифибринолитическим) эффектам. Микронизированный прогестерон обладает синергичными эффектами с НМГ. Более того, для метаболитов прогестерона характерен токолитический эффект, что крайне важно при многоплодной беременности.

Поскольку предыдущие работы, проведенные на нашей кафедре, свидетельствуют о высокой эффективности ранней профилактики повторных осложнений беременности с применением антикоагулянтов (НМГ), микронизированного прогестерона, витаминов и полиненасыщенных жирных кислот Омега-3 у пациенток с тромбофилией и одноплодной беременностью, мы задались целью исследовать, насколько такая профилактика может быть эффективна у пациенток с бихориальной двойней, тромбофилией и повторными акушерскими осложнениями в анамнезе. Группу исследования составили 25 беременных с бихориальной двойней и отягощенным акушерским анамнезом (синдром потери плода, ПЭ, ПОНРП, преждевременные роды, фетоплацентарная недостаточность), из них 13 беременных после ЭКО и 12 с многоплодной беременностью, наступившей без применения ВРТ, и лабораторно верифицированной тромбофилией. Учитывая высокий процент тромбофилии у пациенток с бихориальной двойней и осложненным течением беременности, а также отягощенный тромботический анамнез у пациенток с тромбофилией и бихориальной двойней, мы проводили патогенетическую, с нашей точки зрения, профилактику повторных осложнений. Дополнительным фактором, обосновывающим раннюю профилактику с применением антикоагулянтов, были данные, согласно которым даже при физиологическом течении многоплодной беременности отмечается бóльшая активация системы гемостаза и напряжения естественных противотромботических механизмов, чем при физиологическом течении одноплодной беременности.

Основными особенностями профилактики мы отметили следующие:

- раннее начало (с целью влияния на процессы инвазии трофобласта и плацентации);
- использование в качестве базисной терапии НМГ (эноксапарин натрий) и прогестерона в I–II триместрах, витаминов группы В и фолиевой кислоты, полиненасыщенных жирных кислот;
- коррекция дозы НМГ в зависимости от срока беременности и данных системы гемостаза;
- профилактика в послеродовом периоде тромбоэмболических осложнений.

Медикаментозная профилактика с применением антикоагулянтов, прогестерона, витаминов и Омега-3 у пациенток была начата вместе с программой ЭКО с I триместра или преконцепционного периода. НМГ эноксапарин натрий был прописан в дозе 40–60 мг/сут подкожно с целевым уровнем анти-Ха 0,1–0,3. Пациентки с уровнем ИМТ = 40 получали 100 мг/сут. Коррекция дозы эноксапарина осуществлялась в соответствии с данными маркеров тромбофилии (анти-Ха, D-димер, протеин-С-глобал-тест), как правило, в сроках беременности 20–22 нед. и в 32–35 нед. беременности. Максимальная суточная доза эноксапарина составила 160 мг (у 3 пациенток с ИМТ > 40), минимальная — 40 мг/сут (у 2 пациенток). В послеродовом периоде эноксапарин назначался через 8–12 ч после родоразрешения в течение 6 нед. Микронизированный прогестерон — в дозе 400–600 мг/сут, вплоть до 16–24 нед. беременности. Фолиевая кислота у пациенток с гипергомоцистеинемией — в дозе 5 мг/сут, в остальных случаях — в дозе 800 мкг/сут. Показатели системы гемостаза определялись с помощью проведения глобальных тестов исследования прокоагулянтной активности, ингибиторов свертывания крови, показателей фибринолиза и агрегационной активности тромбоцитов. Исследования проводились в преконцепционном периоде (на этапе подготовки к ЭКО), далее в I, II и III триместрах беременности и послеродовом периоде.

В I триместре на фоне проводимой терапии угроза выкидыша наблюдалась у 4 пациенток из 25: гипертонус миометрия был у трех и, ретрохориальная гематома и гипертонус миометрия — у одной. Во II триместре у 2 женщин развилась истмико-цервикальная недостаточность в сроках 22 и 24 нед., соответственно им был установлен пессарий. У 3 пациенток было отмечено нарушение маточно-плацентарного кровотока степени Ia в сроках 32–34 нед., что совпало с увеличением активности системы гемостаза и подавлением естественной антикоагулянтной функции системы протеина С (нормализированное отношение — НО < 0,6), что стало причиной увеличения дозы эноксапарина до 1,2 мл/сут (из них 2 пациентки с ожирением и ИМТ > 40). Наши исследования свидетельствует о наличии этиопатогенетической связи между тромбофилией и акушерскими осложнениями при бихориальной двойне, а также о высокой эффективности антикоагулянтной профилактики при условии ее раннего

начала с преконцепционного периода или I триместра беременности.

В течение беременности все пациентки избежали тяжелую и средней степени тяжести ПЭ, у 5 развилась водянка беременных. Средняя прибавка в массе тела у женщин с двойней составила 18 ± 3 кг. СЗРП одного плода I степени развился у 1 пациентки без признаков нарушения кровотоков. Во всех остальных случаях отмечалось симметричное развитие обоих плодов. Ни в одном случае не было как тромботических осложнений (в т.ч. рецидивов тромбоза у пациенток с тромбозами в анамнезе), так и отслойки плаценты.

Роды через естественные родовые пути произошли у 15 пациенток: у 6 женщин — в сроке 37–38 нед.; у 9 — в 36–37 нед. Путем кесарева сечения были родоразрешены 10 наблюдаемых: 5 — в сроке 32–34 нед. в связи с преждевременным излитием околоплодных вод и неготовностью родовых путей; 3 пациенток — в связи с тазовым предлежанием первого плода, у 2 — экстренное кесарево сечение в связи со слабостью родовой деятельности и развитием дискоординации родовой деятельности в 37–38 нед.

У 25 беременных родилось 50 детей. Оценка по шкале Апгар у 3 новорожденных была 6–7 баллов (родившиеся в сроке 32 нед.), у остальных — 7–9 баллов.

Кровопотеря в родах в среднем составила 300 ± ± 50 мл; при операции кесарева сечения — 600 ± 200 мл; у 1 пациентки — 900 мл (ей было перелито 2 дозы свежезамороженной плазмы интраоперационно).

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений в послеродовом периоде эноксапарин натрий назначался в профилактических дозах 0,4–0,6 мл (40–60 мг) в сутки в течение 6 нед. через 8–12 ч после родоразрешения. За время наблюдения не было ни одного случая тромбоза ни во время беременности, ни в послеродовом периоде.

Таким образом, патогенетическая, с нашей точки зрения, терапия с использованием в качестве базового препарата НМГ эноксапарина позволила оптимизировать ведение беременности у пациенток с бихориальной двойней и отягощенным акушерским анамнезом и тромбофилией, улучшить перинатальные показатели и избежать развития как тяжелых типичных осложнений беременности (ПОНРП, ПЭ, АГП), так и тромбоэмболических осложнений.

Оценка эффективности и безопасности свидетельствует о высокой результативности данной профилактики в условиях измеряемой безопасности (отсутствия гепарин-индуцированной тромбоцитопении 2 (ГИТ 2), массивных кровотечений).

Подводя итог проведенному исследованию, считаем весьма важным и перспективным для науки и практики следующие исследования в рамках обсуждаемой проблемы.

- Дифференцированный подход к пациентам перед поведением ЭКО.
- Проведение исследований на выявление приобретенной и генетической тромбофилии.
- Профилактика последствий приобретенной и генетической тромбофилии не только в случае одноплодной, но и многоплодной беременности.
- Изучение взаимосвязи между патологией гемостаза и нарушенным ангиогенезом у пациенток после ЭКО.

Рекомендации при ведении многоплодной беременности

1. Скрининг на наличие генетической тромбофилии, АФА, гипергомоцистеинемии следует проводить *у беременных бихориальной двойней:*
   - после применения ЭКО;
   - с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (синдром потери плода, ПОНРП, ПЭ);
   - с отягощенным личным и/или семейным тромботическим анамнезом.
2. У беременных бихориальной двойней и тромбофилией патогенетически обоснованно применение НМГ в сочетании с естественным прогестероном; антикоагулянтная терапия должна быть начата как можно с более ранних сроков беременности как с целью возможного влияния на процессы имплантации, инвазии трофобласта и плацентации, так и профилактики венозного тромбоэмболизма.
3. Применение малых доз аспирина (до 75 мг/сут) показано у пациенток с бихориальной двойней и АФС или в условиях высокой активности тромбоцитов (по данным агрегатограммы).
4. У пациенток с бихориальной двойней и гипергомоцистеинемией необходимо применение фолиевой кислоты в дозе не менее 4 мг/сут.
5. В отличие от одноплодной беременности, при многоплодной беременности «физиологический скачок» гиперкоагуляции происходит раньше, поэтому коррекция дозы НМГ необходима в более ранние сроки — 15–18 нед. беременности, тогда как при одноплодной беременности — в 21–24 нед.
6. У беременных с бихориальной двойней начиная со II триместра беременности необходи-

ма профилактика железодефицитной анемии препаратами железа.

7. Поскольку тромбофилия ассоциирована с высоким риском венозного тромбоэмболизма в послеродовом периоде, то профилактика НМГ должна быть продолжена в этом периоде не менее 6 нед.

Литература

Герасимова А.А. Ультразвуковые критерии состояния шейки матки в прогнозировании преждевременных родов при двойне: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.

Егорова О. А. Течение беременности и родов у женщин с многоплодной беременностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.

Калашников С.А., Сичинава Л.Г., Поварова А.А. Перинатальные исходы при монохориальной двойне // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. — 2008. — № 6. — С. 41–45.

Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром. — М.: РУССО, 2000. — 373 с.

Макацария А.Д. Тромбофилия и беременность // Вестн. рос. ассоц. акушер. и гинекол. — 1994. — № 1. — С. 76–85.

Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М. и др. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. — М.: Триада-Х, 2005. — 216 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: Рук. для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 1064 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. и др. Антифосфолипидный синдром — иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. — М.: Триада-Х, 2007. — 456 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. и др. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии (синдром потери плода, гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тромбозы и тромбоэмболии): Рук-во для врачей. — М.: Триада-Х, 2008. — 152 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Смирнова Л.М. и др. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Рук-во для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. — 1056 с.

Макацария А.Д., Бицадзе, Акиньшина С.В. Применение низкомолекулярного гепарина в акушерской, гинекологической и онкологической практике // Consilium medicum. — 2005. — № 7. — С. 556–565.

Макацария А.Д., Киселева-Романова Е.А., Кролл Ж.Б. и др. Тромбофилические состояния в акушерской и гинекологической практике // Матер. научн. фор.: Нов. технол. в акуш. и гинекол. — М., 1999. — С. 90–93.

Макацария А.Д., Просвирякова И.Г. Тромбофилические состояния, тромбозы и тромбоэмболии в акушерской практике // Акуш. и гинекол. — 1987. — № 12. — С. 62–67.

Макацария А.Д., Раскуражев А.Б., Мищенко А.Л. и др. Вопросы патогенеза, диагностики и терапии осложнений беременности, связанных с циркуляцией волчаночного антикоагулянта // Акуш. и гинекол. — 1987. — № 12. — С. 62–67.

Макацария Н.А. Клиническое значение контроля маркеров эндотелиопатии, воспаления и системы гемостаза в прогнозировании и профилактике осложненного течения многоплодной беременности: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2012.

Поварова А.А. Монохориальная двойня — современная тактика ведения беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2011.

Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Колбая Т.А. Течение беременности и родов у женщин различных возрастных групп // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. — 2009. — № 5. — С. 40–44.

Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Герасимова А.А. Значение ультразвукового мониторинга шейки матки в прогнозировании преждевременных родов при многоплодной беременности // Вопр. гинек., акуш. и перинатол. — 2005. — № 1. — С. 11–14.

Сичинава Л.Г., Панина О.Б. Многоплодие. Современные подходы к тактике ведения беременности и родов // Вопр. гинек., акуш. и перинатол. — 2003. — № 2–3. — С. 9–13.

Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Калашников С.А. и др. Многоплодие. диагностика и тактика ведения беременности и родов // Вопр. гинек., акуш. и перинатол. — 2003. — № 1–2. — Р. 19–24.

Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Калашников С.А. и др. Монохориальная двойня — особенности течения беременности и родов, перинатальные исходы // Акуш. и гинек. — 2003. — № 2. — С. 14–19.

akusher.ru

Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Калашников С.А. и др. Ультразвуковая диагностика в тактике ведения беременности и родов при многоплодии // Акуш. и гинек. — 2001. — № 6. — С. 18–23.

Тишкевич О.Л., Жабинская А.Б., Алексеева Е.В. и др. Эффективность ЭКО и частота многоплодной беременности в зависимости от числа и качества переносимых эмбрионов у женщин разного возраста // Пробл. репродукции. — 2008. — № 14 (2). — P. 22–28.

Федорова М.В., Смирнова В.С. Современное представление о многоплодной беременности // Вестн. рос. асс. акуш.-гинек. — 1998. — № 1. — С. 98–105.

Фукс М.А. Многоплодная беременность: Автореф. дис. ... докт. мед. Наук. — М., 1987. — 40 с.

Abrah A.J. Character of placentation in twins as related to hemoglobin levels // Clin. Pediatr. Phila. — 1969. — V. 8. — P. 526–530.

Achiron R., Blickstein I. Persistent discordant twin growth following IVF-ET // Acta Genet. Med. Gemellol. — 1993. — V. 42. — P. 41–44.

Alamia V.Jr., Royek A.B., Jaekle R.K. et al. Preliminary experience with a prospective protocol for planned vaginal delivery of triplet gestations // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — V. 179. — P. 1133–1135.

Armson B.A., O'Connell C., Persad V. et al. Determinants of perinatal mortality and serious neonatal morbidity in the second twin // Obstet. Gynecol. — 2006. — V. 108. — P. 556–564.

Blickstein I., Ben-Hur H., Borenstein R. Perinatal outcome of twin pregnancies complicated with preeclampsia // Amer. J. Perinat. — 1992. — V. 9. — P. 258–260.

Blickstein I. Cesarean section for all twins? // J. Perinat. Med. — 2000. — V. 28. — P. 169–174.

Blickstein I. Maternal mortality in twin gestations // J. Reprod. Med. — 1997. — V. 42. — P. 680–684.

Blickstein I. Motherhood at or beyond the edge of reproductive age // Int. J. Fertil. Womens Med. — 2003. — V. 48. — P. 17.

Cheung A.P. Assisted reproductive technology both sides now // J. Reprod. Med. — 2006. — V. 51 (4). — P. 283–292.

Cheung Y.B., Yip P., Karlberg J. Mortality of twins and singletons by gestational age a varying-coefficient approach // Amer. J. Epidemiol. — 2000. — V. 152. — P. 1117–1119.

Clarke J.P., Roman J.D. A review of 19 sets of triplets the positive results of vaginal delivery // Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol. — 1994. — V. 34. — P. 50–53.

Degani S., Leibovitz Z., Shapiro I. Instability of Doppler cerebral blood flow in monochorionic twins // J. Ultrasound med. — 2006. — V. 25 (4). — P. 449–454.

Derom R., Vlietnik R., Derom C. et al. Perinatal mortality in the East Flanders, prospective twins survey // Europ. J. Obstet. Gynecol. — 1991. — V. 41. — P. 25–26.

Dubecq F., Dufour P., Vinatier D. et al. Rewiew of the literature, and a case report with vaginal delivery // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1996. — V. 66. — P. 183–186.

Ellings J., Newman R. Nonvertex second twin // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1994. — V. 123. — P. 85–87.

Ellings J., Newman R., Hulsey T. et al. Vaginal delivery of the nonvertex second twin // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1993. — V. 168. — P. 861–864.

Elliot J., Urig M., Clewell W. Agressive therapeutic amniocentesis for treatment of twin-twin transfusion syndrome // Obstet. Gynecol. — 1991. — V. 77. — P. 537–540.

Eppel W., Schurtz B., Frigo P. et al. Vaginosonography of the cervix in twin pregnancies // Geburtshilfe Frauenheilkd. — 1994. — V. 54. — P. 20–26.

Feldman D.M., Borgida A.F., Trymbulak W.P. et al. Clinical implications of velamentous cord insertion in triplet gestations // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2002. — V. 186. — P. 809–811.

Finberg H. The «twin peak» sign reliable evidence of dichorionic twinning // J. Ultrasound Med. — 1992. — V. 11. — P. 571–577.

Fitzsimmons B.P., Bebbington M.W., Fluker M.R. Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations assisted reproduction versus spontaneous conception // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — V. 179 (5). — P. 1162–1167.

Friedman S.A., Schiff E., Kao L. et al. Do twins mature earlier than singletons? Results from a matched cohort study // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — V. 176. — P. 1193–1196.

Fries M., Goldstein R., Kilpatrick S. et al. The role of velamentous cord insertion in the etiology of twin-twin transfusion syndrome // Obstet. Gynecol. — 1993. — V. 81. — P. 569–574.

Fuchs I., Tsoi E., Henrich W. et al. Sonographic measurement of cervical length in twin pregnancies in threatened preterm labor // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2004. — V. 23. — P. 42–45.

Gardner M.O., Goldenberg R.L., Cliver S.P. et al. The origin and outcome of preterm twin pregnancies // Obstet. Gynecol. — 1995. — V. 85. — P. 553–557.

Gilbert W.M., Nesbitt T.S., Danielsen B. Childbearing beyond age 40 pregnancy outcome in 24 032 cases // Obstet. Gynecol. — 1999. — V. 93 (1). — P. 9–14.

Gris J.C., Mercier E., Quéré I. et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one

fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder // Blood. — 2004. — V. 15 (10). — P. 3695–3699.

Grobman W.A., Peaceman A.M., Haney E. et al. Neonatal outcomes in triplet gestations after a trial of labor // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — V. 179. — P. 942–945.

Hecher K., Plath H., Bregenzer T. et al. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1999. — V. 180. — P. 717–724.

Hill L., Chenevey P., Hecker J. et al. Sonographic determination of first trimester twin chorionicity and amnionicity // J. Clin. Ultrasound. — 1996. — V. 24. — P. 305–308.

Houton M., Marivate M., Philpott R. The prediction of fetal growth retardation in twin pregnancy // Brit. J. Obstet. Gynecol. — 1981. — V. 88. — P. 264–273

Hsieh T.T., Chang T.S., Chiu T.H. et al. Growth discordancy, birth weight and neonatal adverse events in third trimester twin gestations // Gynecol. Obstet. Invest. — 1994. — V. 38. — P. 36–40.

Imseis H.M., Albert T.A., Iams J.D. Identifying twin gestations at low risk for preterm birth with a transvaginal ultrasonographic cervical measurement at 24 to 26 weeks' gestation // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — V. 177. — P. 1149–1155.

Ismajovich B., Confino E., Sherzer A. et al. Optimal delivery of nonvertex twins // Mt. Sinai J. Med. — 1985. — V. 52. — P. 106–109.

Jeffcoate T.N., Scott J.S. Some observations on the placental factor in pregnancy toxemia // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1959. — V. 77 (3). — P. 475–489.

Jeffrey R.L., Bowes W.A., Delaney J.J. Role of bed rest in twin gestation // Obstet. Gynecol. — 1974. — V. 43. — P. 822.

Joern H., Klein B., Schmid-Schoenbein H. et al. Antenatal vizualization of vascular anastomoses in monochorionic twins using color Doppler sonography the protective function of these anastomoses and the phenomenon of interference beating // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 1999. — V. 14 (6). — P. 422–425.

Jolly M., Sebire N., Harris J. et al. The risks associated with pregnancy in women ages 35 years or older // Hum. Reprod. — 2000. — V. 15. — P. 2433–2437.

Keily J., Kleinman J., Keily M. Triplets and higher order multiple births. Time trends and infant mortality // Amer. J. Dis. Child. — 1992. — V. 146. — P. 862–868.

Kessler I., Lancet M., Borenstein R. et al. The problem of older primipara // Obstet. Gynecol. — 1980. — V. 56. — P. 165–169.

Klapholz H. Blood transfusion in contemporary Obstet.ric practice // Obstet. Gynecol. — 1990. — V. 75. — P. 940–943.

Kupferminc M.J., Fait G., Many A. et al. Low-molecular-weight heparin for the prevention of Obstet. ric complications in women with thrombophilias // Hypertens Pregnancy. — 2001. — V. 20 (1). — P. 35–44.

Lockwood C.J., Huang S.J., Krikun G. et al. Decidual hemostasis, inflammation, and angiogenesis in pre-eclampsia // Semin. Thromb. Hemost. — 2011. — V. 37 (2). — P. 158–164.

Lopriore E., Sueters M., Middeldorp J.M. et al. Haemoglobin differences at birth in monochorionic twins without chronic TTTS // Prenat. Diagn. — 2005. — V. 25 (9). — P. 844–850.

Luke B., Minogue J., Witter F. et al. The ideal twin pregnancy patterns of weight gain, discordancy, and length of gestation // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1993. — V. 169. — P. 588–597.

Luke B. Reducing fetal deaths in multiple births optimal birthweights and gestational ages for infants of twin and triplet births // Acta Genet. Med. Gemellol. Roma. — 1996. — V. 45. — P. 333–348.

Luke B., Keith L. The contribution of singletons, twins and triplets to low birth weight, infant mortality and handicap in the United States // J. Reprod. Med. — 1992. — V. 37. — P. 661–666.

Malinowski W. Umbilical cord complications in twin pregnancies // Ginekol. Pol. — 2003. — V. 74 (10). — P. 1208–1212.

McDonald S., Murphy K., Beyene J. et al. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins a systematic review and meta-analyses // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — V. 193 (1). — P. 141–152.

Mozes M., Bogokowsky H., Antebi E. et al. Thromboembolic phenomena after ovarian stimulation with human gonadotrophins // Lancet. — 1965. — V. 11 (7424). — P. 1213–1215.

Nabukera S., Wingate M.S., Alexander G.R. et al. First time birth among women 30 years and older in the United States patterns and risk of adverse outcomes // J. Reprod. Med. — 2006. — V. 51. — P. 676–682.

Nelson S.M. Prophylaxis of VTE in women — during assisted reproductive techniques // Thromb. Res. — 2009. — V. 123 (3). — P. 8–15.

Nesta J., Ouedraogo C., Prual A. et al. and group MOMA. Determinants of risk factors associated with severe maternal morbidity application during antenatal consultations // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. — 2002. — V. 31. — P. 44–50.

Newman R.B., Krombach R.S., Myers M.C. et al. Effect of cerclage in Obstet rical outcome in twin gestations with a shortened cervical length // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2002. — V. 186. — P. 634–640.

Noble L.S., Kutteh W.H., Lashey N. et al. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin // Fertil. Steril. — 2005. — V. 83 (3). — P. 684–690.

Papiernik E., Keith L., Oleszczuk J.J. et al. What interventions are useful in reducing the rate of preterm delivery in twins? // Clin. Obstet. Gynecol. — 1998. — V. 41. — P. 12–23.

Peterson B., Stanley F., Henderson D. Cerebral palsy in multiple births in Western Australia // Amer. J. Med. Genet. — 1990. — V. 37. — P. 346–351.

Pheiffer E.L., Golan A. Triplet pregnancy. A 10-year review of cases at Baragwanath Hospital // Afr. Med. J. — 1979. — V. 55. — P. 843–846.

Pinette M., Pan Y., Pinette S. et al. Treatment of twin-twin transfusion syndrome // Obstet. Gynecol. — 1993. — V. 82. — P. 841–846.

Powers W.F., Kiely J.L. The risk confronting twins a national perspective // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1994. — V. 170. — P. 456–461.

Qublan H.S., Eid S.S., Ababneh H.A. et al. Acquired and inherited thrombophilia implication in recurrent IVF and embryo transfer failure // Hum. Reprod. — 2006. — V. 21 (10). — P. 2694–2698.

Quintero R.A., Dickinson J.E., Morales W.J. et al. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — V. 188. — P. 1333–1340.

Quintero R.A., Morales W.J., Allen M.H. et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome // J. Perinatol. — 1999. — V. 19. — P. 550–555.

Redline R.W., Shah D., Sakar H. et al. Placental lesions associated with abnormal growth in twins // Pediatr. Dev. Pathol. — 2001. — V. 4 (5). — P. 473–481.

Riyazi N., Leeda M., de Vries J.I. et al. Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction a preliminary study // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1998. — V. 80 (1). — P. 49–54.

Roberts J.M., Taylor R.N., Musci T.J. et al. Preeclampsia an endothelial cell disorder // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1989. — V. 161 (5). — P. 1200–1204.

Romero-Maldonado S., Quezada-Salazar C., Lopez-Barrera M. et al. Effecto de riesgo en el hijo de madre con edad avanzada // Ginecol. Obstet. Mex. — 2002. — V. 70. — P. 295–302.

Saftlas A.F., Olson D.R., Atrash H.K. National trends in the incidence of abruptio placentae 1979–1987 // Obstet. Gynecol. — 1991. — V. 78. — P. 1081–1086.

Schachter M., Tovbin Y., Arieli S. et al. In vitro fertilization is a risk factor for vasa previa // Fertil. Steril. — 2002. — V. 78. — P. 642–643.

Sebire N., Carvalho M., D'Ercole C. et al. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic twin pregnancies // Obstet. Gynecol. — 1998. — V. 91. — P. 82–85.

Sibai B.M., Hauth J., Caritis S. et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Madicine Units // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — V. 182. — P. 938–942.

Skariah J., Jost S., Oleszczuk J.J. et al. Conditions predisposing to maternal mortality in twins and singletons, US birth cohort 1989 // Ginicol. Pol. — 2000. — V. 71. — P. 1299–1306.

Stewart J.A., Hamilton P.J., Murdoch A.P. Upper limb thrombosis associated with assisted conception treatment // Hum. Reprod. — 1997. — V. 12 (10). — P. 2174–2175.

Tanbo T.,.Dale P.O., Lunde O. et al. Obstet.ric outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction // Obstet. Gynecol. — 1995. — V. 86. — P. 188–192.

Taylor M.J., Govender L., Jolly M. et al. Validation of the Quintero staging system for twin-twin transfusion syndrome // Obstet. Gynecol. — 2002. — V. 100. — P. 1257–1265.

Thompson S.A., Lyons T.J., Makowski E.L. Outcomes of twin gestation at the University of Colorado Health Sciences center // J. Reprod. Med. — 1987. — V. 32. — P. 328–339.

Trespidi L., Buschetto S., Caravelli E. et al. Serial amniocentesis in the management of twin-to-twin transfusion syndrome when is it valuable? // Fetal. Diagn. Ther. — 1997. — V. 12. — P. 15–20.

Uotila Y., Tammela O. Acute intrapartum fetoplacental transfusion in monochorionic twin pregnancy // Obstet. Gynecol. — 1999. — V. 94. — P. 819–821.

Van A.M., Smith D., Shepard T. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence study of 14 twin pregnancies with acardius // Semin. Perinatol. — 1983. — V. 7. — P. 285–293.

Vayssiere C., Favre R., Audibert F. et al. Cervical length and funneling at 22 and 27 weeks to predict spontaneous birth before 32 weeks in twin pregnancies

Akusher.ru

a French prospective multicenter study // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2002. — V. 187. — P. 1596–1604.

Ville Y. Intrauterine death of one of monochorionic twin // J. Maternal-Fetal Neonatal Medicine. — 2009. — V. 22. — P. 35.

Ville Y., Hecker K., Ogg D. et al. Successful outcome after Nd:YAG laser separation of chorioangiopagus twins under sonoendoscopy controle // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 1992. — V. 2. — P. 429–431.

Ville Y., Hyett J., Hecker K. et al. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome // New Engl. J. Med. — 1995. — V. 332. — P. 224–227.

Waterstone M., Bewley S., Wolfe C. Incidence and predictors of severe Obstet.ric morbidity case-control study // Brit. Med. J. — 2001. — V. 322. — P. 1089–1093.

Weiner C., Ludomirski A. Diagnosis, pathophysiology and treatment of chronic twin-to-twin transfusion syndrome // Fetal. Diagn. Ther. — 1994. — V. 9. — P. 2830–2890.

Weissman A., Achiron R., Lipitz S. et al. The first trimester discordant twins an ominous prenatal finding // Obstet. Gynecol. — 1994. — V. 84. — P. 110–114.

Wen S.W., Fung K.F., Oppenheimer L. et al. Occurrence and predictors of cesarean delivery for the second twin after vaginal delivery of the first twin // Obstet. Gynecol. — 2004. — V. 103. — P. 413–419.

Wildschut H.I., van Roosmalen J., van Leeuwen E. et al. Planned abdominal compared with planned vaginal birth in triplet pregnancies // Brit. J. Obstet. Gynaecol. — 1995. — V. 102. — P. 292–296.

Winn H.N., Romero R., Roberts A. et al. Comparison of fetal lung maturation in preterm singleton and twin pregnancies // Amer. J. Perinatol. — 1992. — V. 9. — P. 326–328.

Wolff K. Excessive use of cesarean section for the second twin? // Gynecol. Obstet. Invest. — 2000. — V. 50. — P. 28–32.

Yokoyama Y., Shimizu T., Hayakawa K. Prevalence of cerebral pulsy in twins, triplets and quadruplets // Int. J. Epidemiol. — 1995. — V. 24. — P. 943–948.

Yoshii F., Ooki N., Shinohara Y. et al. Multiple cerebral infarctions associated with ovarian hyperstimulation syndrome // Neurology. — 1999. — V. 13 (1). — P. 225–227.

Ziadeh S.M. Perinatal outcome in 41 sets of triplets // Gynecol. Obstet. Invest. — 2000. — V. 50. — P. 162–165.

Zosmer N., Bajoria R., Weiner E. et al. Clinical and echographic features of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome // Brit. Heart J. — 1994. — V. 72. — P. 74–79.

akusher.ru

ГЛАВА 9 ТРОМБОФИЛИЯ И СИНДРОМ ПОТЕРИ ПЛОДА

9.1. Молекулярные аспекты тромбофилии и синдром потери плода

Привычное невынашивание беременности — потеря трех и более следующих друг за другом беременностей в сроке до 28 нед. беременности. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, выкидышем считается завершение беременности в результате экспульсии из полости матки или внутриутробной смерти эмбриона или плода весом 500 г, что соответствует срокам беременности до 20 нед. К сожалению, это определение не охватывает потери плода в более поздние гестационные сроки. Однако открытие антифосфолипидного синдрома и свойственных ему клинических акушерских проявлений позволило выделить в самостоятельный термин «синдром потери плода», который будучи более емким понятием объединил разнообразные репродуктивные потери в разные сроки беременности. *Так, под синдромом потери плода понимают:*

- один или более самопроизвольных выкидышей на сроке 10 нед. и более (включая неразвивающуюся беременность);
- мертворождение;
- неонатальную смерть как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза и плацентарной недостаточности;
- три и более самопроизвольных выкидышей на преэмбриональной или ранней эмбриональной стадии, когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины невынашивания.

Частота самопроизвольных выкидышей достаточно высока: 50% всех зачатий и 15% установленной беременности заканчиваются абортом. В структуре невынашивания частота привычного выкидыша составляет, по данным разных авторов, 5–20%; антенатальной гибели плода — 58,6%, и не имеет тенденции к снижению.

Причины и факторы риска. Структура невынашивания беременности, по наблюдениям, состоит из причин потерь плода. Так, из них были отмечены хромосомные аномалии у 7% пациенток, анатомические дефекты — у 10–15%; гормональные нарушения (недостаточность желтого тела, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы и пр.) — у 15%; идиопатические формы — у 6%; причины невынашиваний, обусловленные дефектами системы гемостаза (тромбофилического и геморрагического характера), — у 55–63%.

В регистре больших проспективных исследований отражен риск невынашивания беременности в зависимости от *возрастного фактора:* 13,3% — 12–19 лет; 11,1% — 20–24 лет; 11,9% — 25–29 лет; 15% — 30–34 лет; 24,6% — 35–39 лет; 51% — 40–44 лет; 93,4% — 45 лет и старше. Большие мультицентровые европейские исследования определили женский возраст 35 лет и более и мужской от 40 и старше как фактор риска невынашивания беременности.

Отягощенный акушерский анамнез относят к независимому фактору риска невынашивания беремен-

akusher-lib.ru

ности. Риск невынашивания беременности увеличивается после предыдущей потери и составляет 40% после трех последовательных потерь беременности. В то же время наличие физиологически протекающей беременности и родов у женщины с СПП в анамнезе не устраняет риск последующих репродуктивных потерь. Так, у первородящей и беременной с физиологическим анамнезом риск прерывания в последующую беременность составляет только 5%, в то время как у женщин с СПП в анамнезе — 19%. Риск потери беременности возрастает после 1–4 прерываний беременности и составляет 15, 24, 43 и 54% соответственно.

Цитогенетическое исследование самопроизвольных абортов на ранних сроках идентифицировало до 65% *хромосомных аберраций,* во II триместре — до 30%, и 3% мертворождений, вызванных хромосомными нарушениями.

Женщины с привычным невынашиванием (15%) имеют *аномалии строения матки* (синехии, врожденные аномалии мюллерова протока, миомы матки, истмико-цервикальную недостаточность (ИЦН) и пр.). ИЦН как причина невынашивания беременности во II триместре в популяции составляет 0,5%, а у женщин с СПП в анамнезе — 8%. Причиной несостоятельности шейки матки (ИЦН) может быть врожденная гипоплазия, травма шейки матки в предыдущих родах, оперативное вмешательство, инфекция, а также генетическая или гормональная предрасположенность. При недостаточности шейки матки, вызванной механическими факторами, достаточно провести хирургическую коррекцию с целью пролонгирования беременности. При эндокринных и инфекционных факторах хирургическое вмешательство не только не показано, но и может осложнить течение беременности.

Эндокринные факторы невынашивания беременности представлены недостаточностью лютеиновой фазы и гиперсекрецией лютеинизирующего гормона (ЛГ) при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). Частота СПКЯ составляет 11% в общей популяции и в 94% сопровождается бесплодием. В каждом втором случае СПКЯ встречается у пациенток с метаболическим синдромом или синдромом X.

Персистентные формы вирусно-бактериальной инфекции несомненно играют важную роль в невынашивании беременности. Вирусные заболевания во время беременности могут приводить к анэмбрионии, неразвивающейся беременности, самопроизвольным выкидышам и пр.

По данным исследований, проведенных на нашей кафедре, хроническая вирусная инфекция является причиной АФС в 20–51,5% наблюдений. Все пациентки, вошедшие в это исследование, имели в анамнезе одну и более потерю беременности, наличие персистирующей вирусной инфекции и в 47,4% — АФС. Причиной невынашивания у данной группы беременных стал АФС, возникший на фоне вирусной инфекции.

Помимо основных вышеперечисленных причин репродуктивных потерь существуют *факторы риска,* способствующие угрозе невынашивания беременности. Также известно, что курение (установлена корреляция нарушений маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков, синдрома задержки роста плода с количеством выкуренных сигарет в день), алкоголизм и наркомания — причины невынашивания.

Курение табака беременными не имеет тенденции к снижению с увеличением курящих женщин во всех странах мира. Так, например, курящие женщины США составили 22,5%: до 55% беременных курят, 20–25% из них на протяжении всей беременности. В нашей стране курит каждая 10-я (9,7%) женщина от 15 лет. Наибольшая распространенность среди женщин Москвы — до 27%. По данным В.Н. Серова и соавт. (2001), у беременных, выкуривавших меньше пачки в день, перинатальная смертность повышалась на 20%, у выкуривавших более 1 пачки в день — на 35%; кроме того, отмечено увеличение таких осложнений беременности, как предлежание плаценты (до 11%), плацентарная недостаточность, СЗРП — до 26,3% и пр., реализация которых происходит через эндотелиотоксический эффект никотина и редуцирование кровотока в умбиликальных артериях. Никотин и окись углерода табачного дыма индуцируют вазоконстрикцию с повреждением эндотелиальной стенки сосудов, что в свою очередь приводит к каскадной активации внутрисосудистого свертывания крови с формированием хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови как причины невынашивания.

Патогенез. СПП. Особо следует отметить, что фундаментальные открытия в биологии и медицине, ознаменовавшие последнее 15-летие (открытие в 1987 г. АФС), кардинально изменили взгляд на патогенез многих осложнений, как в общеклинической медицине, так и акушерстве. Разработаны новые возможности диагностики наиболее распространенных генетических форм тромбофилии и тромбофилических полиморфизмов генов (B. Dahlbaeck, Poort,

Akusher-ik.ru

R. Bertina). Не менее важное достижение последних лет — внедрение молекулярной диагностики дефектных генов в клиническое акушерство, что позволило нам существенно расширить представление о факторах риска и причинах привычного невынашивания беременности. Исследователи проблемы генетической и приобретенной тромбофилии в разных странах мира с конца XX в. независимо друг от друга пришли к заключению о доминирующей роли АФС, мутаций и полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбофилии, в генезе привычного невынашивания беременности.

Патогенез клинических проявлений АФС, включая акушерские, осуществляется через нарушения микроциркуляции, патологию сосудистой стенки, активацию комплемента и воспаления (рис. 9.1).

Однако во время беременности возникает уникальная, комплексная система трех эндотелиальных поверхностей — фетоплацентарного эндотелия, эндотелия сосудов матки и эндотелия трофобласта, выстилающего межворсинчатое пространство. Гистологические исследования плаценты пациенток с АФС демонстрируют несомненную роль тромбообразования в патогенезе потерь плода: тромбоз спиральных сосудов, избыточное отложение фибрина на поверхности трофобласта и в межворсинчатом пространстве: тромбоз основных сосудов плода и хориона. Тромботическая «составляющая» АФС является следствием тяжелого поражения естественных антикоагулянтных механизмов системы гемостаза, когда имеет место «тройной удар» на важнейшие антикоагулянтные системы — AT III, протеина С, системы фибринолиза и ингибитора внешнего пути свертывания крови (ингибитор пути тканевого фактора — TFPI) и активации коагуляции (рис. 9.2).

В настоящее время активно изучаются не только тромботические, но и «нетромботические» механизмы АФА в структуре репродуктивных потерь и других осложнений беременности. Во многом этому способствуют экспериментальные работы на животных. Даже в условиях физиологического течения беременности имплантация плодного яйца, инвазия трофобласта и плацентация — чрезвычайно «инвазивные процессы» I и начала II триместра беременности, которые можно сравнить с открытой раневой поверхностью и воспалительным ответом.

В этот период эмбрион (имплантируясь) «прорывается» через эпителиальный слой эндометрия матки, повреждая при этом эндотелий, гладкомышечный слой сосудов матери, изменяя кровоток. На месте такого поистине «поля боя» образуются продукты отмерших и поврежденных клеток. Логично, что в такой ситуации абсолютно необходима «слаженная работа» — адекватная эффективная реакция эпителия матки для устранения «клеточного мусора». Организм матери при этом испытывает стресс и вырабатывает оптимальные механизмы для наилучшей адаптации и присутствия плода (иммунные факторы, гормональные и пр.).

Рис. 9.1. Патогенез синдрома потери плода при АФС:
АТ — антитела; АФА — антифосфолипидные антитела; APC — активированный протеин С; DAF/ФУД (син. CD55) — фактор ускорения диссоциации; β_2-GPI — β_2-гликопротеин-1 классов иммуноглобулинов (IgG, -A, -M); TNF-альфа — фактор некроза опухоли-альфа; TF — тканевой фактор; Th — Т-хелперы

Таким образом, I триместр — *первая провоспалительная фаза.*

Вторая иммунологическая фаза беременности во многих отношениях оптимальна для матери. Это период дальнейшего роста и развития плода, который находится в установившемся симбиозе с организмом матери, и главная особенность этого периода — индукция антивоспалительного состояния. К этому периоду, как правило, женщины субъективно начинают чувствовать себя лучше (исчезают признаки раннего токсикоза и пр.).

Во время *последней иммунологической фазы* беременности в III триместре плод заканчивает свое развитие, все его органы, ткани готовы к встрече с внешним миром, и мать уже может родить своего ребенка. Однако индукция родов вновь требует возобновления процессов воспаления. Отсюда перед родами имеет место приток иммунных клеток, выброс провоспалительных субстанций (цитокинов, хемокинов, компонентов активированного комплемента и пр.) в миометрии, что способствует наряду с другими сигналами сокращению матки, рождению-«изгнанию» ребенка и отделению плаценты.

Таким образом, беременность ассоциирована с компенсированным синдромом системного воспалительного ответа (ССВО), равно как и с физиологической (компенсированной) гиперкоагуляцией. Любое нарушение этого равновесия может вести к неблагоприятным исходам беременности — потере плода, преэклампсии, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (ПОНРП), тромбоэмболизму, массивным кровотечениям.

АФА-индуцированная репродуктивная потеря, по сути, считается комплемент-ассоциированным воспалительным состоянием. Активация рецептора комплемента C5a на нейтрофилах (при активации системы комплемента) индуцирует экспрессию принципиально важного инициатора внешнего пути свертывания крови-тканевого фактора; в свою очередь, блокада активации комплемента предотвращает АФА-опосредованную потерю плода/эмбриона. При этом TF «работает» не только и, возможно, не столько через активацию свертывания крови, а через рецептор 2, активируемый протеазами (PAR2), и провоспалительный сигнал, посылаемый в клетку. В эксперименте лечение мышей статинами (правастатин), которые снижают уровень TF и PAR2-экспрессию, сохраняет беременность в условиях циркуляции АФА. В плацентах беременных с АФС обнаруживается массивная аккумуляция комплемента C3: дефицит C3 или его ингибирование предотвращает потери плода в эксперименте.

Взаимодействие C5a–C5aR вызывает по меньшей мере два важных эффекта:

1) высвобождение фактора некроза опухоли-альфа, обладающего прямым цитотоксическим эффектом и активацией иммунных клеток плаценты;
2) индукцию TF материнскими нейтрофилами.

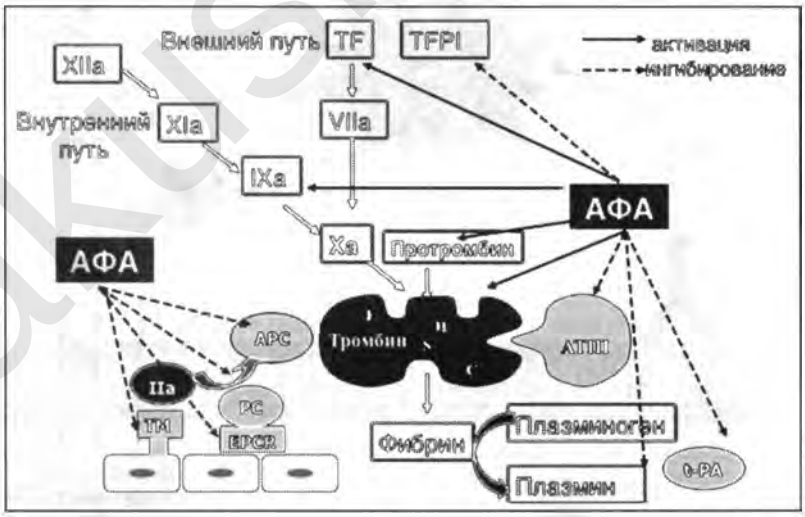


Рис. 9.2. Антифосфолипидные антитела: «тройной удар» на систему гемостаза (ингибиторы антикоагулянтной системы, фибринолиза и активации коагуляции):

AT III — антитромбин III; TM — тромбомодулин; APC — активированный протеин C; EPCR — эндотелиальный рецептор протеина C/APC; PC — протеин C; t-PA — тканевой активатор плазминогена; TF — тканевой фактор; TFPI — ингибитор пути тканевого фактора; IIa, VIIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa — активные формы факторов II (тромбин), VIIIa, IXa, Xa (протромбиназа), XIa, XIIa

C5aR-дефицитарные нейтрофилы снижают экспрессию TF в ответ на АФА; в свою очередь, фармакологическая супрессия TF материнских нейтрофилов достаточна для предотвращения формирования реактивных форм кислорода и потери плода.

TF — трансмембранный рецептор для циркулирующего проконвертина (FVII). В составе *комплекса TF—FVII* TF проявляет аффинность к плазменному фактору X (FX — фактор Стюарта–Прауэра) и превращает его после частичного протеолиза из неактивного зимогена в активную форму (FXa) протеазы. После высвобождения из *тернарного TF—FVII—FXa-комплекса* FXa соединяется с активной формой фактора V (FVa) на отрицательно заряженных мембранах с формированием принципиально важного, ключевого протромбиназного комплекса (энзиматического), способствующего образованию тромбина. Образование тернарного комплекса TF—FVII—FX регулируется уровнем TF-экспрессии, равно как и редокс-статусом. Повреждение эндотелиального барьера обеспечивает физический контакт TF и FVII и, следовательно, активацию коагуляционного каскада. Провоспалительные медиаторы повреждают барьерную функцию эндотелия и индуцируют TF на эндотелиальных клетках и различных иммунных клеточных популяциях. Следовательно, имеет место активация коагуляции в «зонах» воспаления.

Кроме того, TF—FVIIa—FXa не только инициирует коагуляцию, но и «посылает» сигнал в клетку через PAR2-рецепторы. Только ингибиция TF-клеточного сигнала «сохраняет» беременность: либо при дефектных TF, либо при дефектных PAR2. Фармакологическая супрессия комплемент-индуцированной экспрессии TF и PAR2 симвастатином или правастатином так же эффективна, как генетическая TF-ингибиция в предотвращении потерь плода в условиях эксперимента.

Низкомолекулярный гепарин с ранних сроков беременности. Антикоагулянтная терапия гепаринoидами (фондапаринукс) или селективными ингибиторами тромбина (гирудин) не предотвращает повторные потери плода. Эффекты от НМГ в основном связаны с ингибицией активации комплемента и анти-TF-эффектом.

Тромбозы. C3-, C5-, C5a-ингибиция ингибирует АФА-опосредованные тромбозы. Пассивно преодолевая плацентарный барьер, АФА активируют систему комплемента. Интересно, что даже субантикоагулянтные дозы НМГ в ранние сроки беременности эффективны при АФС благодаря неантикоагулянтному (противовоспалительное, анти-TF, антикомплементарное, антифибринолитическое) воздействию.

Следует напомнить, что ***система комплемента*** представлена более чем 30 протеинами, которые со

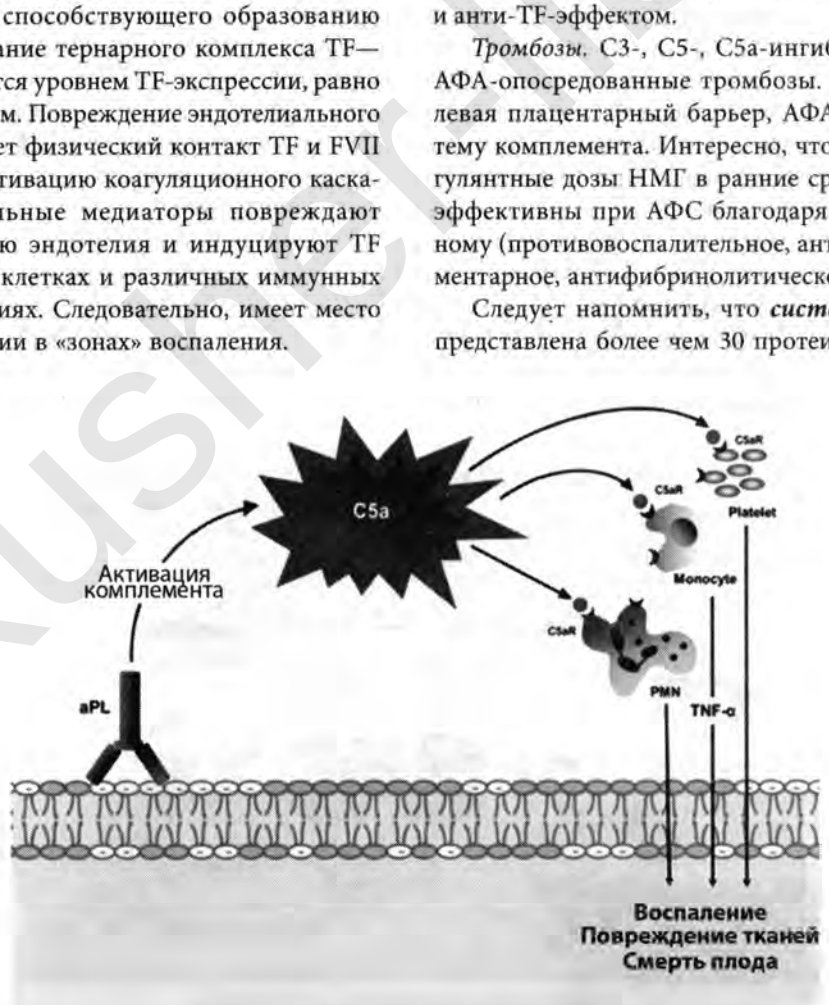


Рис. 9.3. Активация системы комплемента в патогенезе синдрома потери плода:
aPL — антифосфолипидные антитела; C5a — анафилотоксин, хемоаттрактант для нейтрофилов; C5aR — C5a-рецептор; PMN — полиморфно-ядерные нейтрофилы (лейкоциты)

akusher.ru

ıестно определяют и защищают организм от чу-ɛродных патогенов, инициируя воспаление и по-ɔеждение тканей (рис. 9.3).

Активация комплемента способствует рекрути-ɔванию и активации клеток воспаления. Различают ıассический, альтернативный путь активации ком-ıемента и путь маннозасвязанного лептина. Послед-ıе исследования показали, что оксидативный стресс ıнициирует активацию комплемента через все три ути.

1. Классический путь активируется, когда антитела связываются с антигенами, и является значительным эффекторным механизмом, ассоциированным с гуморальным ответом в иммуноопосредованном повреждении тканей.
2. Путь маннозасвязанного лептина (MBL) активируется при распознавании им углеводов (часто инфекционных агентов).
3. Альтернативный путь отличается от первых двух: он инициируется при связывании спонтанно активированных компонентов комплемента с поверхностного патогена.

Как уже указывалось, в основе механизмов распоз-авания и активации системы комплемента находит-я выявление «опасных» ситуаций, представленных нешними антигенами, патогенами, повреждением каней, ишемией, апоптозом, некрозом. Эта актив-ость ставит систему комплемента в центр множе-тва клинически важных ответов на патогены, а также овреждения плода/эмбриона клеточными или им-унными механизмами. Конвергенция всех трех пу-ей активации комплемента, вплоть до образования 3-протеина, ведет к общему эффекторному ответу см. рис. 9.3).

Инициальный шаг — генерации фрагментов 3a, C3в. *C3a* — анафилотоксин, который связы-ается с рецепторами на лейкоцитах и других клет-ах и вызывает активацию клеток и выброс медиа-оров воспаления. *C3в* и фрагменты последующего го кливажа (частичного) — лиганды для рецепто-ов и β_2-интегринов, CD11в/CD18, представлен-ых на различных воспалительных и иммунных летках. C3 ковалентно связывается с мишенями, след за чем взаимодействует с C5-конвертазой с последующим кливажом C5 до C5a и C5в. *C5a* — мощная токсическая и хемотоксическая единица, зывает стимулирование и активацию нейтро-филов и моноцитов и опосредует активацию эндо-телиальных клеток через рецепторы нейтрофилов и моноцитов.

Связывание C5в с мишенями инициирует неэн-зиматическое комплексообразование комплемента C5в-9 в мембраноатакующий комплекс (MAC). Внедрение C5в-9-MAC внутрь клеточной мембраны вызывает лизис эритроцитов в результате изменений его осмолярности. В то же время ядерные клетки C5в-9-MAC повреждает в первую очередь через активацию специфических провоспалительных сигнальных путей. Так как фрагменты активированного комплемента могут патологически влиять на собственные ткани организма, важна естественная защита их от этого эффекта. Так, большинство клеток человека экспрессируют родственные и мембраносвязывающие молекулы, которые ограничивают (лимитируют) активацию различных компонентов комплемента.

В норме в плаценте присутствуют активированные компоненты комплемента. Однако от бесконтрольной активации комплемента во время успешной беременности защищают три регуляторных протеина, представленных на трофобласте (мембране клеток): фактор ускорения диссоциации (*decay accelerating factor*, DAF), мембранный кофакторный протеин (MCP) и CD59. Все три протеина стратегически расположены на трофобласте и обеспечивают механизмы защиты плода со стороны активированного комплемента.

На основании экспериментов на модели мышей стало ясно, что АФА активируют комплемент децидуальной ткани, нарушая адекватные ингибиторные механизмы, и индуцируют воспаление и фетальные повреждения.

Существует гипотеза, что АФА, связываясь с поверхностью трофобласта, вызывает активацию комплемента через классический путь с образованием продуктов распада, способствующих повреждению плаценты и потери плода, задержке роста. В эксперименте *in vivo* на животных пассивное введение человеческих АФА активирует комплемент, что играет основную, этиопатогенетическую роль в прерывании беременности и задержке роста плода. Пассивный трансфер иммуноглобулинов G (IgG) от женщин с СПП и АФС ведет к фетальной резорбции у 40% мышей (по сравнению с мышами (менее 10%), получившими IgG от здоровых беременных женщин), к задержке роста — у 35%.

Таким образом, *in vivo* патогенный эффект требует:

- распознавания антигенов-мишеней АФА;
- Fc-домен-опосредованной активации комплемента, которая инициирует эффекторные функции.

akusher.ru

Антитела и пептиды, блокирующие C5a-рецепторное взаимодействие, предотвращают осложнение беременности в условиях АФС. Отсюда C5a — ключевой медиатор повреждения плода (см. рис. 9.3). И классический и альтернативный пути вызывают повреждения. Мыши, дефицитарные по компонентам комплемента классического и альтернативного пути (фактор B, C4, C3 и C5), были резистентны к фетальному повреждению, индуцированному АФА. АФА, специфически «нацеленные» на децидуальные ткани, вызывают быстрое повышение в децидуальной ткани и системе кровотока TNF-α. Высвобождающийся TNF-α представляет собой критический медиатор.

У C5-дефицитарных мышей при введении АФА уровень TNF-α не повышается; у мышей с TNF-α-блокадой резорбция отмечалась реже. TNF-α — медиатор, который связывает активацию комплемента и патогенные АФА при повреждении плода. АФА в основном связываются с децидуальными клетками и плацентой, активируют комплемент через классический путь, что ведет к генерации мощных анафилотоксинов (C3a и C5a) и медиаторов активации эффекторных клеток, включая TNF-α. Рекрут воспалительных клеток способствует возрастанию альтернативной активации и увеличивает провоспалительную амплификационную обратную связь, которая повышает C3-активацию и депозицию, генерирует дополнительный C3a и C5a, что ведет к последующему накоплению воспалительных клеток в плаценте и внутриутробной смерти и/или задержке роста плода.

НМГ ингибирует АФА-обусловленную депозицию C3 и C3b в децидуальной ткани и блокирует C3 кливаж *in vitro*. Отсюда гепарин предотвращает повторные выкидыши путем ограничения активации комплемента и снижения воспалительного ответа в плодово-маточном пространстве скорее, чем через ингибицию тромбообразования в ранние сроки беременности. В то же время во II и III триместре беременности крайне важны антикоагулянтные эффекты НМГ с целью предотвращения тромбоза сосудов в маточно-плацентарном пространстве, поскольку в условиях циркуляции АФА и прогрессирования физиологической гиперкоагуляции риск тромбозов (как микроциркуляции, так и макротромбозов) значительно повышается.

Таким образом, нетромботические и тромботические патологические эффекты АФА предопределяют и патогенетически обосновывают применение НМГ с его неанти- и антикоагулянтным воздействием с ранних сроков беременности (рис. 9.4).

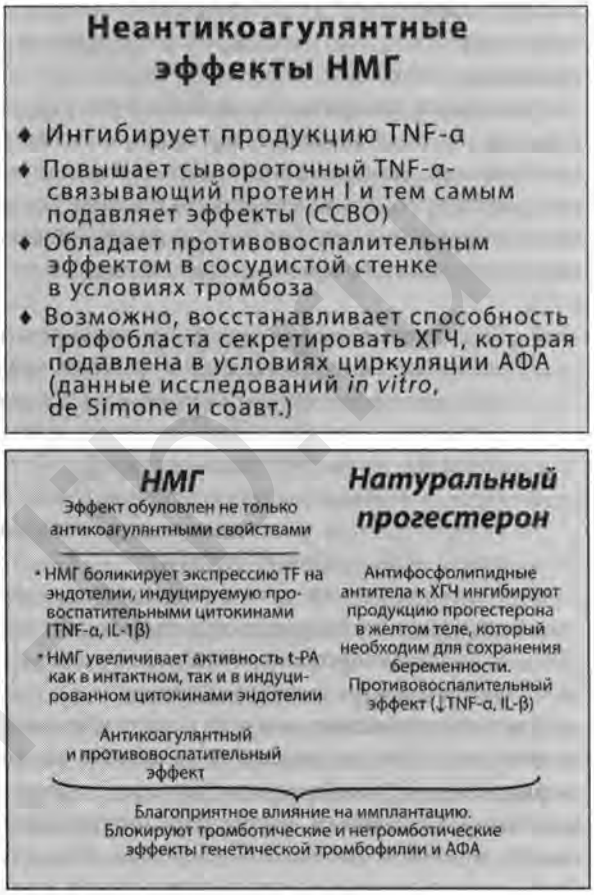


Рис. 9.4. Неанти- (*а*) и антикоагулянтные (*б*) эффекты низкомолекулярного гепарина:
АФА — антифосфолипидные антитела; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; IL-1β — интерлейкин-1β; TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа; t-PA — тканевой активатор плазминогена

Наш опыт ведения пациенток с СПП свидетельствует о большей эффективности применения НМГ с фертильного цикла. Особенно это важно у женщин с тромбофилией (как АФА-опосредованной, так и генетической) и высоким уровнем D-димеров в периферической крови, поскольку продукты деградации фибрина и фибриногена активируют апоптоз и обладают, таким образом, прямым повреждающим эффектом на эмбрион (рис. 9.5).

Нетромботические эффекты факторов свертывания и противосвертывания играют важную роль в ранние сроки беременности, поскольку участвуют в процессах пролиферации трофобласта через PAR-рецепторы, представленные на трофобласте. Как уже указывалось, TF, взаимодействуя с PAR-2-рецептором, тормозит пролиферацию трофобласта, в то же время активированный протеин C через PAR-1 ак-

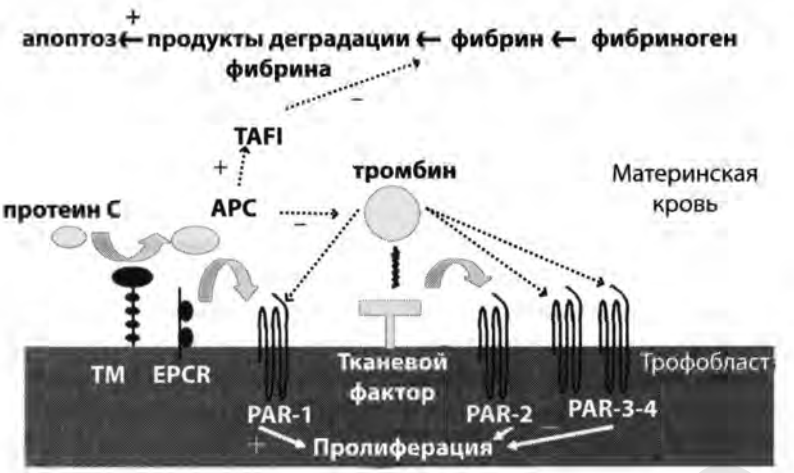


Рис. 9.5. Роль системы гемостаза в процессах плацентации:
TM — тромбомодулин; APC — активированный протеин С; EPCR — эндотелиальный рецептор протеина С/APC; PAR(s)-1, -2, -3, -4 — рецепторы 1, 2, 3, 4, активируемые протеазами; TAFI — тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза

тивирует пролиферацию трофобласта. Применение НМГ снижает экспрессию PAR-2, TF, провоспалительных цитокинов и повышает уровень профибринолитических субстанций — тканевого и урокиназного активаторов плазминогена (t-PA, u-PA), а также ингибирует E- и P-селектины, а соответственно, адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию сосудов (рис. 9.6).

Синергичными эффектами с НМГ в ранние сроки обладает натуральный прогестерон.

При нормальном содержании прогестерона происходит взаимодействие с киллер-ингибирующими рецепторами через прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF), что приводит к активации иммунного ответа матери через систему Т-хелперов-2 (Th_2). Т-хелперы 2-го типа продуцируют регуляторные цитокины: интерлейкины (IL-3, -4, -10). Регуляторное действие IL-3 в период имплантации определяет пролиферативную активность цитотрофобласта и фибринолитические процессы в эндометрии (за счет активации урокиназы, превращающей плазминоген в плазмин).

Мы располагаем опытом ведения пациенток с нарушениями свертывающей системы крови и СПП. Нами обследовано 760 женщин с привычным невынашиванием беременности и 270 детей. Контрольную группу составили 300 соматически здоровых женщин с физиологическим течением беременности и 70 здоровых детей.

При сборе акушерского анамнеза 760 пациенток с СПП мы отметили, что (рис. 9.7):

- ранние преэмбриональные потери были у 260 пациенток;
- предлежание плаценты — у 65 женщин;
- СПП и фетальная тромбофилия — у 363;
- геморрагические диатезы — у 72 пациенток.

Возраст обследованных колебался от 21 до 40 лет.

К основным клиническим критериям обследуемых пациенток мы отнесли следующие данные анамнеза:

- один или более самопроизвольных выкидышей в сроках 10 нед. и больше (включая неразвивающуюся беременность);
- мертворождения;
- неонатальная смерть как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности;

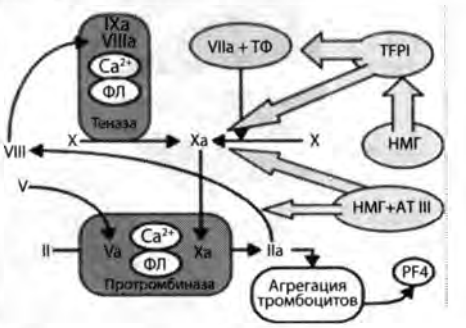


Рис. 9.6. Механизм действия НМГ на свертывание крови:
АТ III — антитромбин III; ТФ — тканевой фактор; ФЛ — фосфолипиды; II (протромбин), V (акцелератор-глобулин), VIII (антигемофильный глобулин, антигемофильный глобулин А), X (фактор Стюарта–Прауэра), активные формы факторов (IIa (тромбин), Va, VIIa, VIIIa, IXa, Xa) — плазменные факторы свертывания крови

akusher-lib.ru

- три или более самопроизвольных выкидыша на преэмбриональной или ранней эмбриональной стадии, когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины невынашивания;
- внутриутробная задержка роста плода — малый вес живого или мертвого плода и новорожденного по отношению к сроку гестации;
- гипотрофия плода (отношение веса к длине плода): масса тела плода или новорожденного, равная или меньшая массы тела, соответствующей 3-му или 10-му перцентилю (выраженная гипотрофия), соотнесенной к длине тела и рассчитанной по таблицам Г.М. Дементьевой и Б.И. Ильиной;
- роды живого ребенка в сроки 28–36 нед. гестации включительно рассматривали как преждевременные.

Алгоритм обследования включал изучение данных анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований. Контроль внутриутробного развития плода проводился в динамике: все беременные для его оценки проходили ультразвуковое и допплерометрическое исследования, кардиомониторный контроль состояния плода. Также при наличии показаний проводилось обследование на возможны причины невынашивания до беременности: гормональный мониторинг, исследование кариотипа, г стеросальпингография, диагностическая и лечебн лапароскопия. Из специальных методов исследов ния мы применяли молекулярный анализ реальн и скрытой генетической и приобретенной тромб филии, по показаниям — геморрагических диатез (схема 9.1).

Особое значение в исследовании уделялось тщ тельному анализу не только личного, но и семейно акушерско-гинекологического и тромбогеморрагич ского анамнеза пациенток. Так, у пациенток:

- *с СПП и ранними преэмбриональными пот рями:* отягощенный семейный акушерски анамнез составил 66,2%; семейный тромб тический — 36,3% (p = 0,008, при сравнени с другими клиническими гуппами) (рис. 9.7
- *с предлежанием плаценты:* отягощенный с мейный акушерский анамнез — 55%; семейны тромботический — 25% (p = 0,034, при сравн нии с другими клиническими гуппами);
- *с СПП и фетальной тромбофилией:* отяг щенный семейный акушерский анамнез 47%; семейный тромботический — 36

Рис. 9.7. Акушерский анамнез у пациенток с синдромом потери плода (n = 760):
АГП — антенатальная гибель плода; СЗРП — синдром задержки роста плода; СПВ — самопроизвольный выкидыш; ПОНРП преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; СПКЯ — синдром поликистозных яичников

akusher-lik.ru

(p = 0,006, при сравнении с другими клиническими гуппами).

- *с геморрагическими диатезами:* отягощенный семейный тромбогеморрагический анамнез — болезнь фон Виллебранда (50%), тромбастения Гланцмана (18,7%), коагулопатии (6,2%), тромбофилия (58,3%) (p = 0,001, при сравнении с другими клиническими группами).

Таким образом, наследственный тромбогеморрагический анамнез у пациенток с СПП составил 47,1% и отягощенный акушерский — 54,4% (p = 0,002, при сравнении с контрольной группой) (рис. 9.8).

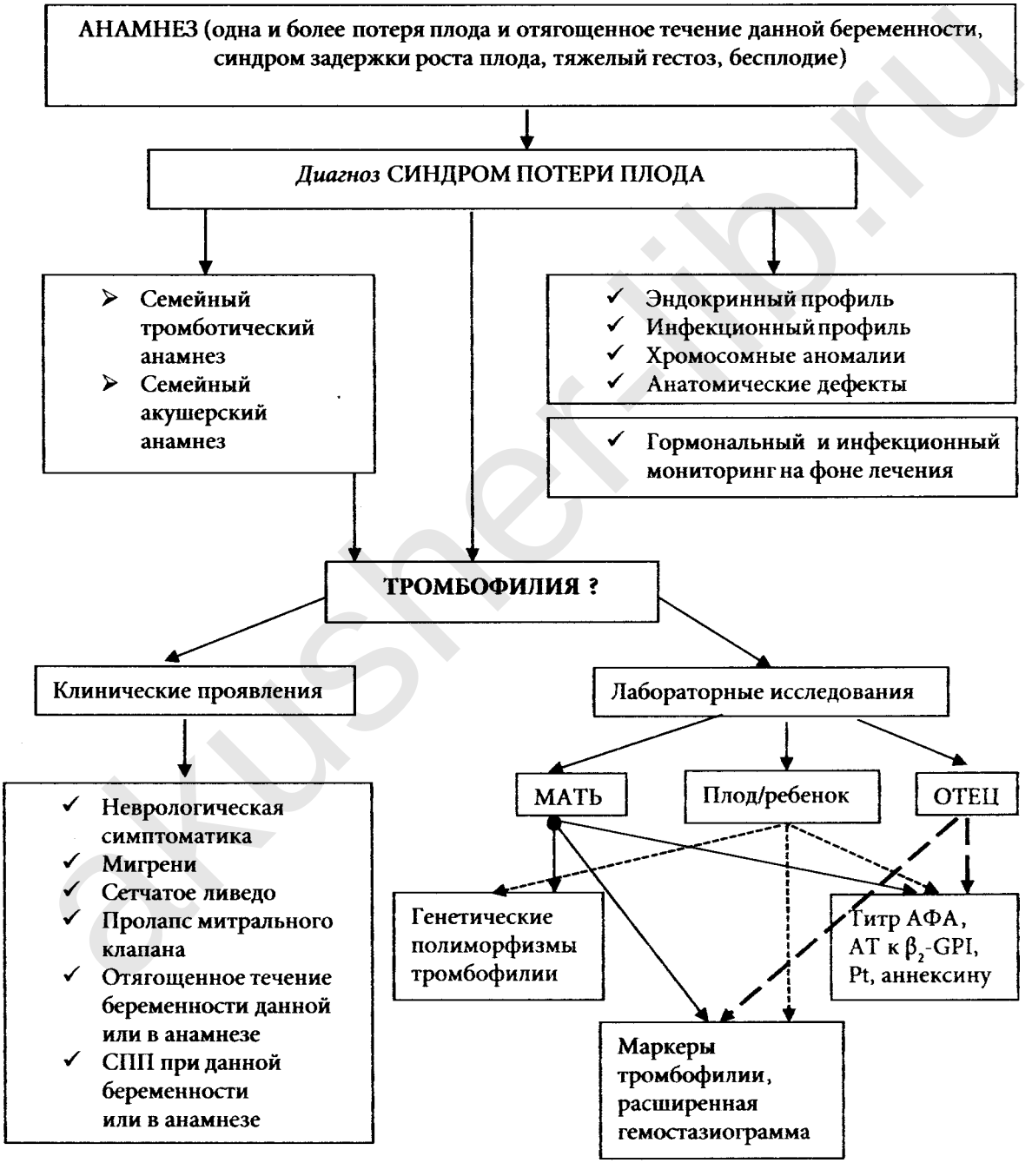


Схема 9.1. Алгоритм обследования женщин с синдромом потери плода в анамнезе

akusherstvo.ru

Рис. 9.8. Наследственный акушерско-гинекологический и тромбогеморрагический анамнез (n = 760)

9.2. Ранние преэмбриональные потери и неудачи ЭКО

Исследования, проводимые нами у 260 пациенток с ранними преэмбриональными потерями/бесплодием, выявили, что сочетанные формы тромбофилии (генетические и приобретенные (АФА)) наблюдались у 20% пациенток, гипергомоцистеинемия обнаружена у 18% и циркуляция АФА — в 31% случаев. По данным литературы, АФС выявляется у каждой 3-й женщины с бесплодием и неудачами ЭКО (безрезультативность данной процедуры в анамнезе составляла 57%).

Клиническими ориентирами у пациенток для выявления АФА и генетических дефектов гемостаза (помимо бесплодия неясного генеза и/или ранних преэмбриональных потерь) стали следующие: антенатальная гибель плода (9%), ПЭ средней и тяжелой степени тяжести (9%) и бесплодие (1-е — 64,9%, 2-е — 31,1%), неудачи ЭКО (57%), СПКЯ (24,6%), самопроизвольный выкидыш (16,8%), преждевременные роды (7,7%), СЗРП (7,7%) (p = 0,001, при сравнении с контрольной группой).

Крайне интересные результаты были обнаружены нами при анализе генов, предрасполагающих к гипофибринолизу (полиморфизмы гена PAI-1, «I/D» в гене t-PA, «46C/T» фактора Хагемана). Сочетания различных полиморфизмов и генетически обусловленного гипофибринолиза с циркуляцией АФА выявлены у 33,7 и 20,7% пациенток соответственно. Гипофибринолиз с другими формами генетически опосредованной тромбофилии достиг 46,7%.

Таким образом, генетически обусловленный гипофибринолиз составил более 50% от всех генетических полиморфизмов, что, по-видимому, определяет его ведущую роль в неудачах наступления беременности.

Если ранее рядом исследователей уже высказывалось предположение о более высокой частоте привычной потери беременности за счет ранних преэмбриональных потерь, то на сегодняшний день, опираясь на полученные нами результаты, мы можем утверждать, что генетический гипофибринолиз, циркуляция АФА, а также сочетанные формы тромбофилии — причины бесплодия неясного генеза, ранних преэмбриональных потерь, а также неудач ЭКО.

В условиях генетически обусловленного гипофибринолиза происходит десинхронизация процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации плодного яйца в стенку матки. В такой ситуации активность протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточной, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. Если при этом еще имеет место и циркуляция АФА (т.е. сочетанная тромбофилия, у 20% пациенток), это усугубляет ситуацию: АФА не только усиливают протромботические механизмы, десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, но и способны изменять поверхностные предимплантационные характеристики плодного яйца — как заряд, так и конфигурацию.

На сегодня описаны нетромботические эффекты тромбофилии в патогенезе ранних преэмбрионче-

ских потерь, т.е. на этапе имплантации плодного яйца и ранней эмбриональной фазы.

Имплантация с дальнейшей инвазией трофобласта представляется многоступенчатым процессом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракринной регуляцией, которые объективно нарушаются при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания. К таким дефектам при бесплодии/ранних преэмбриональных потерях относятся нарушения в системе протеина С, как генетически опосредованный, так и приобретенный гипофибринолиз, генетически опосредованная гипергомоцистеинемия, дефекты факторов свертывания крови и пр.

Высокая гормональная нагрузка на организм женщины с тромбофилией в программе ЭКО ведет к избыточному депонированию фибрина в эндометрии и может определять неблагоприятный исход индуцированной беременности. По статистике, невынашивание беременности в программе ЭКО составляет более 50%.

По результатам нашего исследования, все женщины ($n = 260$) выносили беременность и родили живых доношенных детей; с бесплодием и неудачами ЭКО наступила беременность у 68,8%, из них беременность наступила в естественном цикле в 11,3% случаев и у 88,6% — в программе ЭКО.

Подводя итог, мы полагаем, что системный и локальный гипофибринолиз являются весомой причиной невынашивания беременности в ранние, преэмбриональные сроки беременности.

Также при ведении пациенток с бесплодием/неудачами ЭКО, СПКЯ и эндогенным гипофибринолизом, мы поставили вопрос о необходимости несколько иных подходов к генезу бесплодия, вызванного СПКЯ. Вероятнее всего, цепочка нарушений, приводящих к формированию бесплодия, заключается не только в эндокринной патологии, но и в эндогенном гипофибринолизе.

Вышеприведенные сведения позволяют предположить, что СПКЯ является следствием ферментопатии, возникающей в результате поломки в системе фибринолиза и эндокринной цепочке. Один из механизмов реализации бесплодия при полиморфизме «4G/4G» PAI-1 — локальный гипофибринолиз и, как следствие, ферментопатия. СПКЯ (как одну из причин бесплодия) можно также объяснить с позиции плазминопатии, развивающейся при «4G/4G» PAI-1 за счет местного повышения уровня PAI-1 в фолликулярной жидкости. В условиях нормы протеолитические ферменты, в частности такие, как коллагеназа и плазмин, присутствуют в фолликулярной жидкости. Гранулеза и тека-ткань продуцируют активатор плазминогена, который, в свою очередь, способствует увеличению содержания плазмина внутри фолликула. Активный плазмин в определенный момент за счет протеолитических свойств способствует разрыву доминантного фолликула и собственно овуляции. При СПКЯ на фоне генетического гипофибринолиза («4G/4G» PAI-1, полиморфизм «I/D» t-PA, FHag «46C/») происходит кистозная атрезия фолликулов. Таким образом, сочетание вышеперечисленных полиморфизмов может значительно снижать функциональную активность фибринолиза и способствовать чрезмерному депонированию фибрина с соответствующими клиническими проявлениями.

При ведении пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО для оптимизации ЭКО *нами разработана патогенетически обоснованная тактика ведения пациенток.* Данная тактика предусматривает не только оптимизацию программы, но и нивелирование вероятных внутрисосудистых осложнений: микро- и макротромбозов и, как следствие — тромбоэмболий (помимо невынашивания беременности).

У всех обследованных согласно алгоритму пациенток подготовка к беременности начиналась в фертильном цикле. При генетической предрасположенности к гипофибринолизу, мутации MTHFR C677T, FV Leiden методом выбора стала гирудотерапия в фертильном цикле. После курса гирудотерапии с наступлением беременности для адекватной инвазии трофобласта использовалась антикоагулянтная терапия.

С учетом этих особенностей программы ЭКО на фоне имеющейся тромбофилии нами соблюдался следующий алгоритм.

1. Выбор антикоагулянтного средства (в зависимости от выявленных у пациентки дефектов свертывания крови).
2. Начало лечения — за 3–4 нед. до программы ЭКО.
3. Продолжение антикоагулянтной терапии на фоне гормональной «нагрузки» в программе ЭКО.
4. Контроль эффективности антикоагулянтной терапии в динамическом режиме (кратность контроля определялась видом генетической тромбофилии).
5. Адекватная антикоагулянтная терапия, как правило, в течение всей беременности и в послеродовом/послеоперационном периодах.

Особенностью ведения пациенток с АФС и/или генетическими тромбофилическими полиморфизмами (без «страдания» системы фибринолиза) является антикоагулянтная терапия одним из НМГ в фертильном цикле. Подбор антикоагулянта должен основываться на количественной оценке маркеров тромбофилии и анти-Ха-активности препарата.

При наличии гомозиготной мутации MTHFR C677T, гипергомоцистеинемии мы назначаем витамины группы В, фолиевую кислоту до 5 мг/сут, полиненасыщенные жирные кислоты. Контроль эффективности антикоагулянтной терапии должен осуществляться 1 р./2 нед. и подразумевать определение уровня молекулярных маркеров тромбофилии D-димера, растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ) и гомоцистеина. Количественная оценка уровня D-димера позволяет оценить не только степень активации внутрисосудистого свертывания крови, но и адекватный фибринолиз.

Во II–III триместрах важен контроль биофизического профиля, включая УЗИ, доплерометрию, кардиотокографию (КТГ).

Следует отметить, что как у пациенток с бесплодием, так и у беременных с СПКЯ в анамнезе патогенетически обоснованно проведение антикоагуляции в сочетании с натуральным прогестероном.

Клинические критерии, подтверждающие эффективность применения патогенетической антикоагулянтной и гормональной терапии:

- наступление беременности у 68,8% пациенток с бесплодием;
- отсутствие тромботических осложнений;
- отсутствие преждевременных родов;
- отсутствие признаков СПП.

Полученные результаты отражают высокую эффективность данной методики и позволяют нам считать:

- перспективным дальнейшее изучение полиморфизмов «4G/5G» PAI-1, «I/D» TPA и «46C/T» FHag у пациенток с бесплодием и СПКЯ, а также проведение патогенетически обоснованной противотромботической терапии;
- генетически опосредованный гипофибринолиз, а также его сочетание с АФС и другими формами тромбофилии важным предрасполагающим фактором ранних преэмбриональных потерь, бесплодия и неудач программы ЭКО;
- что вышеизложенный алгоритм обследования и принципы ведения беременности (с использованием лабораторной диагностики как для выявления дефектов, так и с целью динамического контроля молекулярных маркеров тромбофилии, в т.ч. применения УЗИ и доплерометрического контроля) позволяют повысить эффективность программы ЭКО и вынашивания беременности, а в ряде случаев способствуют наступлению беременности без ЭКО и достижению овуляторных циклов у пациенток с СПКЯ и ановуляцией.

9.3. Аномалии прикрепления плаценты и тромбофилия

Одной из причин кровотечения во второй половине беременности является предлежание плаценты (*placenta praevia*). Частота предлежания плаценты наблюдается, по данным разных авторов, от 0,2 до 1,5% случаев беременностей. Чаще встречается частичное предлежание плаценты, реже (25–40%) — полное предлежание; по другим данным, 1-е место занимает полное предлежание плаценты — 60% всех случаев. За последнее десятилетие наряду с ростом патологических состояний в акушерстве отмечается увеличение частоты предлежания плаценты.

Мы обследовали 65 пациенток с синдромом потери плода и предлежанием плаценты на наличие генетических и приобретенных дефектов гемостаза.

По результатам обследования выяснилось, что скрытые дефекты гемостаза, предрасполагающие к тромбофилиям, выявлены у 57,7% пациенток, из них сочетанная тромбофилия обнаружена у 44,4% и мультигенная — у 28,8%. При этом генетически обусловленный гипофибринолиз составил 33,3%.

При сборе семейных данных мы определили, что почти 50% пациенток имели родственниц с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, 16 (36%) — с отягощенным акушерским. Последний еще отличался тем, что из 36% беременных у 32% в анамнезе родственниц были СПП, кровотечение во второй половине беременности (у 8,8%, $p = 0{,}002$).

При отборе наблюдаемых учитывался также семейный тромботический анамнез у женщин с СПП ($n = 65$). Отягощенный семейный тромботический анамнез составил 25% ($p = 0{,}002$). Анализ акушерского анамнеза беременных с предлежанием плаценты показал, что частота случаев самопроизвольного выкидыша составила 75,5%, антенатальной гибели плода и ранних неонатальных потерь — 28,8%, гестоза средней и тяжелой степени тяжести — 31,1%, преждевременных родов — 26,6%, ПОНРП — 13,3%, СЗРП — 11,1%, бесплодия 1-го — 37,7%, беспло-

дия 2-го — 24,4%; предлежания плаценты (*placenta praevia*) — 42,2%, искусственного аборта — 8,8% ($p = 0,04$).

На сегодняшний день этиология аномального предлежания плаценты неизвестна, хотя перечисляются *ряд факторов риска возникновения placenta praevia:*

- возраст и количество родов в анамнезе. Наибольшая частота отмечается среди женщин в возрасте 30–35 лет и возрастает с увеличением количества беременностей и родов;
- кесарево сечение в анамнезе. Многочисленными исследованиями доказана связь между предлежанием плаценты и предшествующим кесаревым сечением. Кроме того, некоторые авторы отмечают, что риск предлежания плаценты возрастает с увеличением количества предшествующих кесаревых сечений;
- курение и употребление наркотических средств. Многочисленные исследования показали, что риск предлежания плаценты у курящих женщин примерно в 2,4 раза выше, чем у некурящих;
- факторы, вызванные патологией плаценты: в большинстве случаев предлежание плаценты — следствие аномальной имплантации зародыша;
- нарушение васкуляризации децидуальной оболочки, обусловленное атрофическими изменениями или воспалительным процессом, при этом ворсины хориона прикрепляются в наиболее благоприятном месте;
- ухудшение кровоснабжения, обусловленное сосудистыми изменениями в области прикрепления плаценты;
- многоплодная беременность, которая может приводить к аномальному расположению плаценты из-за увеличения поверхности плаценты.

Предлежание плаценты характеризуется своим расположением: частично или полностью в области нижнего маточного сегмента. Так, *различают следующие предлежания плаценты:*

1) низкое и краевое — плацента располагается в области нижнего маточного сегмента или достигает края внутреннего зева (I–II степень);
2) частичное — плацента частично покрывает внутренний зев (III степень);
3) полное — плацента полностью перекрывает внутренний зев при его открытии.

Эхографическими критериями низкого прикрепления плаценты принято считать обнаружение ее нижнего края на расстоянии менее 5 см от внутреннего зева во II и менее 7 см в III триместрах беременности.

В клинической практике заслуживают внимания расположение нижнего края на расстоянии от внутреннего зева менее 3 см во II и 5 см в III триместрах беременности. Как клинические наблюдения, так и применение УЗИ в акушерстве позволили установить, что в течение беременности расположение нижнего края плаценты относительно внутреннего зева изменяется. Так, в 95% наблюдений нижний край плаценты, расположенный во II триместре в области внутреннего зева, мигрирует к дну матки. По данным McClureet Dorman, в сроке 18 нед. беременности у 25% женщин отмечено низкое расположение плаценты; к концу беременности оно сохранилось лишь в 7% случаев. Следует отметить, что при быстрой миграции плаценты (2–3 нед.) до 50% беременностей сопровождается ее прерыванием. Медленная миграция плаценты, в течение 6–10 нед., завершается к 32–35-й неделе беременности с наиболее благоприятными исходами. Неблагоприятный вариант — полное предлежание плаценты, с расположением ее одновременно на передней и задней стенке матки (по данным УЗИ), так как в этих наблюдениях миграция нередко приводит к отслойке предлежащей части плаценты. Как известно, обычное место имплантации плодного яйца — дно полости матки, чаще в области правого трубного угла (в 70% овулирует именно правый яичник). В 5–9% наблюдений при эхолокации на сроках 2–4 нед. беременности плодное яйцо располагается в проксимальных отделах, ближе к внутреннему зеву матки, что является следствием затянувшегося предимплантационного периода.

Пациентки в нашем исследовании ($n = 65$) были распределены на две группы: с аномальным прикреплением плаценты при данной беременности и предлежанием плаценты в анамнезе.

В группе женщин с предлежанием плаценты при данной беременности были обнаружены следующие результаты: АФС — у 46,6% человек, эндогенный гипофибринолиз — у 30% (из них сочетанная и мультигенная тромбофилии составили 35,5 и 33,3% соответственно).

В группе пациенток с предлежанием плаценты в анамнезе отмечали АФС у 40%, гипофибринолиз также достиг 40% (из них сочетанная тромбофилия наблюдалась у 26,6% женщин, а мультигенная — у 20%). Наличие геморрагических диатезов было исключено у всех пациенток с предлежанием плаценты.

akusher-lib.ru

Таким образом, доминирующие факторы, определяющие тромбофилию, — АФС и эндогенный гипофибринолиз. Это позволяет нам объяснить дефекты имплантации плодного яйца с позиции циркуляции АФА и/или генетически опосредованного гипофибринолиза (полиморфизмы в генах PAI-1 «675 4G/4G», t-PA «I/D», FHag «46C/T»).

В литературе практически нет данных, указывающих на взаимосвязь тромбофилии и аномалии прикрепления плаценты. Соответственно не проводились исследования, направленные на изучение роли АФС и наследственной тромбофилии у пациенток с предлежанием плаценты. Возможно, имплантации, дефекты плодного яйца в стенку матки с последующей дефектной инвазией трофобласта и формированием сосудистого русла могут приводить не только к невынашиванию или отягощенному течению беременности, но и к ранним преэмбриоическим потерям, формированию предлежания плаценты.

Патогенетическим аспектом, подтверждающим вышесказанное, являются последние исследования, благодаря которым стали известны новые механизмы физиологии и патологии системы гемостаза в процессах имплантации, инвазии трофобласта и плацентации. В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания PAI-1, ТФ и снижение t-PA и u-PA, снижение металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора — эндотелина 1. Эти механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса предотвращают образование геморрагий при инвазии трофобласта. Со своей стороны эмбрион синтезирует t-PA и u-PA и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их синтез ингибируется хорионическим гонадотропином (ХГ). Эмбрион выделяет также некоторое количество простагландинов. Дозированное разрушение матрикса происходит с помощью ферментов, секретируемых эмбрионом. Клетки эндометрия не фагоцитируются и не разрушаются, а как бы «отодвигаются» посредством контактного ингибирования. Освободившееся место занимает эмбрион. Поверхность эмбриона должна обладать определенным зарядом и специфической конфигурацией поверхностных гликопротеинов (лектин-конканавалина А), что обеспечивает его частичную адгезивность.

Антифосфолипидные антитела многосторонне, напрямую и/или опосредованно влияют на процесс имплантации и ранние эмбриональные стадии. АФА чрезвычайно гетерогенны, соответственно, и патологические механизмы нарушений, обусловленных ими, разнообразны. Особенность нарушений на ранних этапах беременности заключается в том, что АФА влияют как на характеристики предимплантационного эмбриона, изменяя его заряд и конфигурацию (снижение адгезивной способности), так и на свойства экстрацеллюлярного матрикса слизистой эндометрия. Активный контакт между пролиферирующими клетками трофобласта и плазмой матери имеет место на 10–13-й день после овуляции, и соответственно, с циркулирующими в плазме матери АФА.

Ранее указывалось, что дозированное разрушение матрикса происходит с помощью ферментов, секретируемых эмбрионом. АФА влияют на синтез PAI-1 и TF (повышая их экспрессию) и вызывают десинхронизацию процессов фибринолиза и фибринообразования, усиливают протромботические механизмы, что в итоге ведет к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта.

Самые последние исследования с использованием моноклональных антител к фосфолипидам показали, что АФА напрямую взаимодействуют с синцитио- и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта. Инвазия трофобласта в спиральные артерии связана с продукцией ФАТ (ацетилглицеринового эфира фосфатидилхолина), при наличии АФА этот процесс нарушается. АФА опосредуют свои патологические эффекты как через нетромботические механизмы, так и через тромботические. Тромбирование сосудов плаценты и, как следствие, прерывание беременности возможно на различных сроках, однако до сегодняшнего дня еще не ясно, почему в одних случаях превалируют ранние потери и предлежание плаценты, а в других — поздние выкидыши, антенатальная гибель плода или мертворождение.

Итог представляется суммой воздействий АФА на различные этапы формирования и функции трофобласта (рис. 9.9).

Некоторые исследователи полагают, что изучение морфологии плаценты дает неполную картину патологии материнских сосудов. Необходимую информацию можно получить при биопсии плацентарного ложа, однако такие исследования представляются весьма затруднительными.

Возможно, на характер репродуктивных потерь влияют следующие факторы:

1) гетерогенность АФА, а соответственно, и различные мишени; наличие одновременно не-

akusherstvo.ru

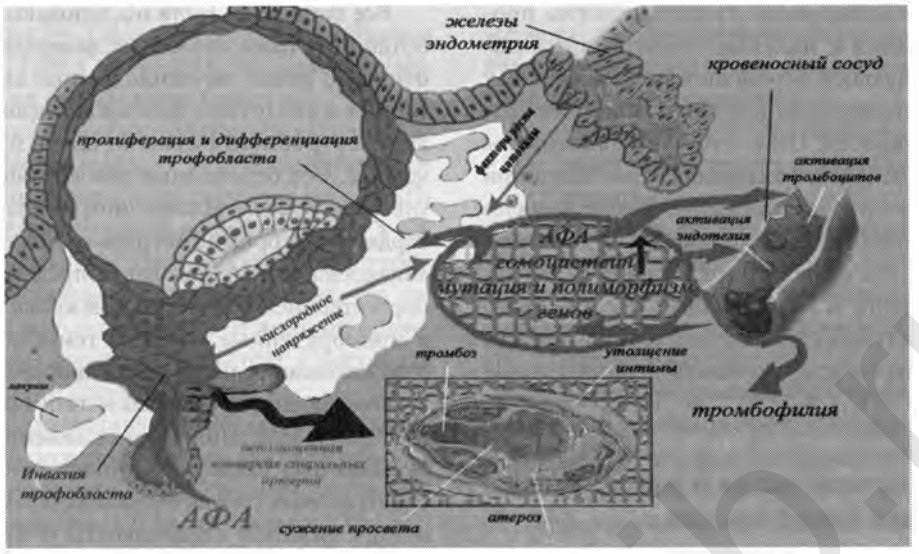


Рис. 9.9. Механизм взаимодействия АФА с трофобластом

скольких видов АФА (например, антител к аннексину V и протеину С);

2) наличие одновременно с АФА генетически обусловленной или приобретенной тромбофилии (например, гипофибринолиз вследствие полиморфизма «4G/5G» PAI-1, или в комплексе с инсулинорезистентностью при метаболическом синдроме и СПКЯ);
3) наличие одновременно с АФА других иммунных факторов невынашивания, инфекции, эндокринных факторов и пр.

По-видимому, только с учетом этих и многих других, еще не ясных, факторов можно будет прогнозировать, а в целом ряде случаев и предупредить развитие ранних и поздних репродуктивных потерь.

АФС у пациенток, обратившихся с проблемой ранних преэмбриональных потерь, в нашем исследовании составил 31%, с аномалиями прикрепления плаценты — 57,7%.

Вышеизложенные результаты (наличие тромбофилии и репродуктивных потерь в анамнезе у пациенток с *placenta praevia*) позволили нам высказать суждение о патогенетической направленности применения противотромботических препаратов у беременных, несмотря на наличие *placenta praevia*. Препаратами выбора были НМГ, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) (Омега-3), витаминотерапия (вит. группы В, фолиевая кислота до 4 мг/сут). При условии сохраняющейся гипергомоцистеинемии назначались внутримышечные инъекции витаминов B_6/B_{12}. При выявлении генетически обусловленного гипофибринолиза и/или АФС были исследованы исходные уровни маркеров тромбофилии с целью:

- выбора исходной дозы антикоагулянта, витаминов группы В и фолиевой кислоты;
- контроля эффективности и безопасности применения препаратов.

Все пациентки с реальной тромбофилией (повышение маркеров ДВС-синдрома на фоне скрытых генетических и приобретенных дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбофилии) и *placenta praevia* в течение всей беременности находились на патогенетически обоснованной, с нашей точки зрения, терапии антикоагулянтами и антиагрегантами, антиоксидантами и витаминотерапии при динамическом лабораторном мониторинге. В результате низкое расположение плаценты при доношенной беременности сохранилось у 25%, *placenta praevia* — у 8,3% пациенток. Все беременности завершились рождением живых детей.

До настоящего момента *placenta praevia* рассматривалось как состояние, при котором противопоказано применение противотромботических препаратов ввиду угрозы неконтролируемого кровотечения. Однако наша концепция генеза осложнений при *placenta praevia* заключается в том, что именно циркуляция АФА и гипофибринолиз способствуют как аномальному расположению плаценты, прерыванию беременности, так и массивному кровотечению, в т.ч. в результате отслойки предлежащей плаценты, характерной для этой нозологии. Становится ясно, что специфическая патогенетически обусловленная

akusherlib.ru

профилактика, направленная на оптимизацию процессов имплантации и инвазии плодного яйца, позволяет при следующей беременности избежать как аномального расположения плаценты, так и невынашивания беременности. Целесообразно пациенток с предлежанием плаценты в анамнезе, равно как и при данной беременности, обследовать с целью выявления генетического гипофибринолиза и циркуляции АФА. Возможно, это позволит предотвратить как дефекты имплантации и плацентации, так и частоту акушерских кровотечений, а соответственно, снизить материнскую смертность, улучшить перинатальные исходы.

9.4. Синдром потери плода и материнская и фетальная тромбофилия

Несмотря на прогресс в понимании механизмов осложнений беременности в условиях тромбофилии, по-прежнему остаются вопросы, требующие более детального изучения. Все еще не известна роль плодовой тромбофилии в генезе репродуктивных потерь. Не ясна тактика ведения пациенток с плодовой тромбофилией, как фактором, осложняющим течение беременности. Кроме того, недостаточно данных, позволяющих судить о роли фетальной тромбофилии в генезе осложненного течения беременности и СПП. Для оценки состояния фетального кровотока используется доплерометрия. При этом доплерометрия позволяет определить не только изолированное, но и сочетанное нарушение плодового и материнского кровотоков, степень нарушения кровотока. Этот метод оценки кровотока в системе мать—плацента—плод несет в себе высокую прогностическую ценность, но при этом не выявляет первопричину, а отражает последствия тромбофилии. Для оценки роли материнской и фетальной тромбофилии нами обследовано 363 пациентки с СПП и другими проявлениями тромбофилии, а также их дети.

Среди них были беременные с:

- антенатальной гибелью плода в анамнезе и установленной фетальной тромбофилией в предыдущую беременность как возможной причины гибели плода. Их беременность велась с фертильного цикла или ранних сроков беременности (с 2–5 нед.);
- поздними выкидышами в анамнезе, которые обратились к нам в I–II триместрах;
- СПП в анамнезе и отягощенным течением данной беременности.

Все пациентки были обследованы согласно разработанному нами алгоритму, включающего (как было отмечено ранее) изучение данных анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований. Контроль внутриутробного развития плода проводился в динамике. Все беременные для его оценки проходили ультразвуковое и доплерометрическое исследования, кардиомониторный контроль состояния плода. Специализированное исследование представляло собой забор материнской и фетальной крови на генетические и приобретенные дефекты гемостаза, на маркеры, отражающие реальную активацию свертывания крови.

Отягощенный семейный тромботический анамнез был у 36% пациенток, а семейный акушерский анамнез был представлен прерыванием беременности на разных сроках гестации (26%) (матери, сестры и т.п.), тяжелой степенью ПЭ (9%), ПОНРП (7%), кровотечением в результате ДВС-синдрома (5%).

Таким образом, семейный акушерский анамнез характеризовался как отягощенный всего у 47% ($p < 0,05$).

Согласно ретроспективному анализу, структура репродуктивных потерь была представлена у 33,7% пациенток антенатальной и ранней неонатальной гибелью плода, у 78,6% — самопроизвольными выкидышами. При этом имели место синдром задержки развития (у 44,9%) и гестоз (24,7% пациенток, $p = 0,025$).

Результаты обследования на генетическую и приобретенную тромбофилию у беременных с антенатальной гибелью плода отражают высокий процент (78,9%) генетических форм тромбофилии. АФС как причина невынашивания был выявлен у 21% пациенток. Наиболее тромбогенные мутации — FV Leiden (G1691A) и PtG 20210A — выявлены у 5% обследованных. Мутация MTHFR C677T обнаружена у 26% пациенток. Полиморфизмы, влияющие на метаболизм фолатов, осложненное течение беременности, дефекты нервной трубки у плода, возникновение хромосомных аберраций (MTHFD «1958G/A», MTHFR «1298A/C», «2756» MTR, «46A/G» MTRR), выявлены у 10,4%. Полиморфизмы, обусловливающие эндогенный гипофибринолиз («675 4G/4G» PAI-1, «I/D» t-PA, фибриноген, FHag «46C/T»), обнаружены в следующих случаях: у одной пациентки — гомозиготная, у двух — гетерозиготная формы PAI, что составило 15,7%; гетерозиготный полиморфизм t-PA и гомозиготное носительство в гене FHag «46C/T» — у 10,4% обследованных. Также были выявлены тромбофилии (мультигенная и сочетанная у 31,5 и 15,7% пациенток соответственно).

У женщин с выкидышами в анамнезе генетическая тромбофилия отмечалась у 63% пациенток, АФС —

у 36,7%. Мутация FV Leiden («G1691A») составила 4%, мутация MTHFR C677T — 16,3%. Полиморфизмы, влияющие на метаболизм фолатов, — у 12,2% пациенток. Полиморфизмы, обусловливающие эндогенный гипофибринолиз, — у 6,1%. Гомозиготное носительство обнаружено в 2% случаев в гене GPIIIa тромбоцитов, гетерозиготное носительство — в 6% в GPIa тромбоцитов. При этом мультигенная тромбофилия была выявлена у 32,6% пациенток, что достоверно не отличалось по частоте от женщин с антенатальной гибелью плода (31,5 и 32,6%). Сочетанная форма тромбофилии составила 24,4%.

У пациенток с антенатальной гибелью плода, мертворождением обнаружили наиболее высокий процент генетической тромбофилии (85,7%) и АФС (28,5%). Мутация FV Leiden («G1691A») составила 4,7%. Мутация MTHFR C677T — в 13,7% случаев. Полиморфизмы, предрасполагающие к дефициту фолатов, — у 19% пациенток. Полиморфизмы, отражающие эндогенный гипофибринолиз, — 19%. Полиморфизмы GPIIIa тромбоцитов — у 9,4%. При этом обнаружили мультигенную (у 42,8%) и сочетанную (у 19%) тромбофилии.

При обследовании детей были выявлены генетические дефекты гемостаза (59,5%) и циркуляция АФА (21%). Мультигенную тромбофилию отметили у 34%, сочетанную — у 15% пациенток. Результаты исследования на тромбофилию у детей контрольной группы — 16% ($p = 0,004$).

Анализ материнской и фетальной тромбофилии при СПП, осложненном течении беременности (генетические дефекты гемостаза составили 71 и 59,5% (мать и ребенок)) отражает достаточно высокий процент генетической тромбофилии как матери, так и плода. Циркуляция АФА у матери и ребенка — 31 и 21% соответственно, что соответствует ($p < 0,05$) достоверной вероятности отклонения. Обращает на себя внимание тот факт, что у всех детей от матерей с высоким титром АФА имела место циркуляция АФА.

Тактику ведения этих пациенток мы определили с учетом известных на сегодняшний день компонентов патогенеза тромбофилии при основных акушерских осложнениях, ведущих к развитию СПП.

Беременность пациенток была запланированной и наступила на фоне проводимого лечения. В фертильном цикле всем пациенткам (с установленной материнской и фетальной тромбофилией в предыдущую беременность) проводился курс витаминотерапии. При наличии дополнительных факторов нами применялся системный подход, который заключался в сочетании гирудотерапии с прямыми антикоагулянтами и/ или антиагрегантами, антиоксидантами. Системный подход позволяет:

- уменьшить дозу антикоагулянтов за счет воздействия гирудотерапии на уровне микроциркуляции;
- повысить эффективность противотромботической терапии;
- снять напряжение и венозный застой в малом тазу за счет восполнения капиллярного кровообращения;
- восполнить локальную ферментопатию (в частности, дефицит t-PA и u-PA);
- учитывать пролонгированный эффект гирудотерапии.

Эффективность проводимой терапии зависит от индивидуального подхода, который заключается в динамическом контроле дозы применяемых препаратов по маркерам тромбофилии РКМФ и D-димера, агрегационной функции тромбоцитов, нарушений в системе протеина С, уровней гомоцистеина и АФА, АТ к β_2-GPI, Pt и аннексину V.

Динамика определения эффективности терапии отражала клиническое состояние матери и плода и исходный уровень тромбофилии. При высоких титрах АФА применялась процедура плазмафереза. Применение плазмафереза оправданно лишь у пациенток с высокими титрами АФА наряду с клиническими проявлениями тромбоэмболизма. В результате исследования все беременные с материнской и фетальной тромбофилией выносили беременность и родили живых детей с оценкой по шкале Апгар от 7/8 до 9/10 баллов.

В послеродовом периоде с целью предотвращения тромбоэмболических осложнений во всех трех группах назначалась антикоагулянтная терапия НМГ в течение 10–30 дней, у пациенток с тромботическими осложнениями — все 6 мес.

Таким образом, на фоне патогенетически обоснованной терапии, динамического контроля ее эффективности в I и II триместрах удалось предотвратить развитие тяжелых осложнений беременности и улучшить перинатальные показатели, что указывает на важную роль не только материнской, но и фетальной тромбофилии в формировании отклонений кровотока на уровне микро- и макроциркуляции плацентарных сосудов и еще раз подтверждает высокую значимость раннего начала (на прегравидарном этапе) наиболее эффективной на сегодняшний день патогенетически обоснованной профилактической

терапии, основу которой составляют антикоагулянты (НМГ), фолиевая кислота, витамины группы В, антиоксиданты.

9.5. Синдром потери плода и геморрагические диатезы

Геморрагические диатезы — количественные или качественные дефекты свертывания крови, предрасполагающие к кровоточивости. Существует установленная корреляция между клиническими проявлениями и диагностическими критериями, разработана тактика ведения таких пациентов, с учетом патогенеза каждого дефекта. Основные геморрагические диатезы в акушерстве — это болезнь Виллебранда, тромбастения Гланцмана, синдром Бернара–Сулье, тромбоцитопении и тромбоцитопатии, геморрагический васкулит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, дефицит факторов свертывания, ингибиторные формы.

Клинические проявления диатезов, как правило, появляются еще в детстве при ушибах, ссадинах, экстракции зубов, тонзиллэктомии, аппендэктомии. Повышенная кровопотеря может впервые манифестировать с наступлением менархе. Дефекты гемостаза геморрагической направленности встречаются как в общеклинической практике (инфаркты и инсульты), так и в акушерстве (бесплодие, ранние преэмбриональные потери, прерывание беременности, чаще на ранних сроках, угроза прерывания беременности). Диатезы как причина репродуктивных потерь встречаются много реже, нежели тромбофилия. Мы имеем опыт ведения 72 пациенток с геморрагическими диатезами и репродуктивными потерями: прерывание беременности в I–II и III триместрах.

Критерии отбора пациенток включали отягощенный акушерский анамнез (привычное невынашивание, антенатальная гибель плода, мертворождение, неудачи ЭКО, аномалии расположения плаценты, ПОНРП), эпизоды тромбозов и геморрагий, семейный тромбогеморрагический анамнез.

Анализ акушерского анамнеза у пациенток с геморрагическими диатезами показал высокий процент (75%) невынашивания беременности именно на ранних сроках беременности. Среди экстрагенитальных заболеваний чаще встречались вегетососудистая дистония и гипертоническая болезнь. Согласно нашему алгоритму обследования, тщательно изучался семейный тромбогеморрагический анамнез, и что весьма интересно, на геморрагические дефекты пришлось 75%, на тромбофилические — 58,3% ($p = 0{,}001$). Таким образом, наследственный акушерский анамнез был отягощен у 49% пациенток ($p = 0{,}002$, при сравнении с контрольной группой).

Анализ результатов обследования показал, что у 85% выявлены сочетанные дефекты гемостаза и у 14% беременных — классические (изолированные) формы геморрагических диатезов. В группе с изолированными геморрагическими диатезами отягощенный акушерский анамнез представлен невынашиванием беременности на ранних сроках у 7 женщин, смертью ребенка в раннем неонатальном периоде (кровоизлияние во время родов) — у 28%, ПОНРП — у 42%, уродствами плода — у 14%.

Геморрагический анамнез пациенток проявился с 5–6-летнего возраста в виде носовых кровотечений и повышенной синячковости у всех пациенток этой группы, у четырех с болезнью Виллебранда и у одной женщины с тромбастенией Гланцмана кровотечением осложнилась аппендэктомия; кровотечение прекратилось после внутривенной инфузии криопреципитата и прямого переливания крови. У 3 пациенток с тромбастенией Гланцмана кровотечение возникло после удаления зуба.

Нами проводилось функциональное исследование состояния свертывающей системы крови (диагноз геморрагического диатеза им был поставлен раннее гематологами). Все пациентки прошли полное клинико-лабораторное обследование. Кроме того, у них были проведены общеоценочные тесты, которые обязательны у пациенток с геморрагическими диатезами; также мы смотрели время окклюзии сосудов, снижение уровня концентрации антигена фактора фон Виллебранда (Ag vWF) и ристомицин-кофакторную активность у пациенток с болезнью Виллебранда.

У пациенток, обратившихся с ранних сроков беременности, отмечалась умеренная гипокоагуляция по данным активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового индекса; данные тромбоэластограммы отражали также невыраженную гипокоагуляцию, функциональная активность факторов свертывания крови в I триместре беременности коррелировала в соответствии с формой геморрагического диатеза: при болезни Виллебранда (FVIII) — 44–55%, активность vWF у этих пациенток составила 34–51%. При этом ристомицин-кофакторная активность также имела нарушения. Функция тромбоцитов была снижена при ристомицин-агрегации и с добавлением агониста коллагена. Маркеры ДВС-синдрома показали отрицательный результат. Время окклюзии сосуда у пациенток с болезнью Виллебранда, триглицеридами и идиопатической тромбоцитопениче-

ской пурпурой (ИТП) на ранних сроках беременности было удлинено, за исключением тех пациенток, у которых наблюдалось сочетание диатезов с тромбогенными мутациями тромбофилии (мутация FV Leiden, PtG20210A, MTHFR C677T) и АФС и гипергомоцистеинемией. Гипокоагуляция, по данным общеоценочных тестов в группе с сочетанными формами, выявлялась преимущественно у пациенток с гетерозиготными тромбофилическими полиморфизмами тромбофилии в I и начале II триместра.

Таким образом, всем пациенткам с угрозой прерывания беременности, вызванной наличием преморбидного фона (болезнь Виллебранда, ТГ, ИТП и пр.), а также недостаточным «эффектом компенсаторных тромбофилических» полиморфизмов генов (гетерозиготные формы), назначалась терапия, направленная на коррекцию дефектов гемостаза и, соответственно, пролонгирование беременности. Лечение зависело от основного заболевания и механизма развития диатеза. Нами применялась патогенетическая и гемостатическая терапия: при болезни Виллебранда препаратом выбора был десмопрессин, также использовался криопреципитат и свежезамороженная плазма. У беременных с ИТП проводилось лечение преднизолоном, транексамовой кислотой, применялся дискретный плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулина. У пациенток с коагулопатиями (дефицит факторов свертывания крови) проводилась заместительная терапия свежезамороженной плазмой, также у них эффективно использовались антифибринолитики (транексамовая кислота).

Беременность у пациенток с изолированными геморрагическими дефектами протекала с явлениями геморрагий у всех пациенток в первой половине беременности. Интересно, что осложненное течение беременности (угроза прерывания, гестоз) у пациенток этой группы отмечалось на фоне гиперкоагуляции, гиперфункции тромбоцитов и полной компенсации геморрагической патологии с конца II триместра беременности. После выявления повышенных маркеров тромбофилии, гиперкоагуляции, показателей, отражающих полную компенсацию геморрагических дефектов и одновременное наличие ДВС-синдрома, беременным со II триместра назначалась антикоагулянтная терапия. Последнюю проводили курсами, под строгим динамическим контролем тестов, отвечающих за специфический геморрагический диатез и ДВС-синдром.

Анализ динамики маркеров тромбофилии показал, что при сочетанных нарушениях (геморрагический диатез плюс тромбофилия).

1. Клинически значимое повышение маркеров ДВС-синдрома отмечается со II–III триместра беременности.
2. Со II–III триместра беременности наблюдается полная компенсация «геморрагических» дефектов гемостаза у пациенток с генетическими и приобретенными формами тромбофилии.
3. Курсовая антикоагуляция с отменой антикоагулянтной терапии за 24 ч до родоразрешения является патогенетически обоснованной и эффективной.
4. В послеродовом периоде антикоагулянтная терапия проводится от 3 до 5 дней, в зависимости от уровня маркеров тромбофилии до родов и особенностей геморрагического анамнеза.
5. При срыве компенсации после родоразрешения (по данным гемостазиологических тестов) наряду с малыми дозами антикоагулянтов проводится терапия транексамовой кислотой.

При доношенной беременности 36 пациенток были родоразрешены через естественные родовые пути, 10 женщинам произведено плановое кесарево сечение (рубец на матке, миопия высокой степени), двум — экстренное (в связи с наличием у одной краевого и у другой полного предлежания плаценты). Все дети живы, оценка по шкале Апгар составила 7/8 баллов, средняя масса тела новорожденных — 3600 ± 200, рост — 52 ± 2 см.

В послеродовом периоде нами проводилось динамическое наблюдение гемостаза, при удлинении времени свертывания (хотя бы по одному тесту) в группе с изолированными формами диатезов назначалась терапия транексамом. На 10–12-й день послеродового периода — контроль параметров гемостаза с целью исключения осложнений позднего послеродового периода. У пациенток с сочетанными дефектами в течение 3 дней послеродового периода назначалась антикоагулянтная терапия НМГ, а далее контроль гемостаза у пациенток этой группы на 4-й и 12-й день послеродового периода.

Таким образом, проведенное нами исследование свидетельствует, что:

- беременных с геморрагическими диатезами (особенно при наличии тромбогеморрагического анамнеза, в т.ч. наследственного, отягощенного акушерско-гинекологического) относят к группе высокого риска рецидива тромбогеморрагических проявлений, включающих угрозы прерывания, ПОНРП, предлежания плаценты, гестоза, тромбозов, инсультов

orushe-lib.ru

как геморрагического, так и тромбофилического характера;

- тромбофилические осложнения на фоне беременности у пациенток с геморрагическими диатезами вызываются сочетанием геморрагических и тромбофилических (как генетических, так и приобретенных) дефектов гемостаза;
- у беременных с сочетанными дефектами гемостаза обязательным является динамический контроль общеоценочных гемостазиологических тестов, маркеров ДВС-синдрома;
- при компенсированных диатезах и повышенных маркерах ДВС-синдрома с целью пролонгирования беременности и предотвращения возникновения подострого ДВС-синдрома как показание назначается антикоагулянтная терапия в профилактических дозах.

Если раннее считалось, что геморрагический диатез служит противопоказанием для антикоагуляции у беременных, то на основе полученных нами данных мы считаем возможным назначение антикоагулянтов у этих беременных. Такая тактика помогает предотвратить декомпенсацию ДВС-синдрома, пролонгировать беременность и избежать как возможных тромботических, так и геморрагических (в результате декомпенсации ДВС-синдрома) осложнений.

* * *

Обсуждение полученных результатов. Согласно нашим данным, к наиболее частым причинам невынашивания беременности относятся нарушения свертывающей системы крови (80,3%). При этом АФС обнаружен у 31,6% пациенток с СПП, ведущее место среди кофакторов фосфолипидов принадлежит антителам (АТ) к аннексину V — у 20%.

Клинические проявления циркуляции антифосфолипидных АТ в большей степени включают ранние преэмбриональные потери, бесплодие «неясного генеза», ранние выкидыши. В меньшей степени характерны поздние выкидыши, хотя АФС может быть причиной тяжелой преэклампсии с тяжелой тромботической микроангиопатией, нередко со смертельным исходом (вариант катастрофической формы АФС), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, а также фето- и плодово-плацентарной недостаточности, антенатальной и ранней неонатальной гибели плода.

Сочетание АФС с генетическими формами тромбофилии ухудшает течение и прогноз беременности, а также относится к наиболее неблагоприятному фактору риска для вынашивания. Более того, часто первая манифестация тромбоэмболических осложнений у таких женщин может быть как раз во время беременности. Это связано с тем, что физиологически беременность сопровождается состоянием гиперкоагуляции в связи с увеличением почти на 200% факторов свертывания крови на фоне снижения фибринолитической и естественной антикоагулянтной активности. Помимо этого в III триместре беременности скорость кровотока в венах нижних конечностей уменьшается наполовину, что обусловлено механической обструкцией беременной маткой венозного оттока, частично — снижением тонуса венозной стенки вследствие гормональной перестройки организма во время беременности.

Таким образом, тенденция к стазу крови в сочетании с гиперкоагуляцией во время беременности создают дополнительные условия, благоприятствующие развитию тромбоза на фоне генетической, приобретенной или сочетанной тромбофилии.

К наиболее часто встречающимся генетическим формам тромбофилии относятся мутации MTHFR C677T, FV Leiden, PtG20210A и полиморфизмы генов «4G/4G» PAI-1, «I/D» t-PA, фибриногена; GPIa, -IIIa, -Iba, аденозиндифосфат (АДФ/ADP)-рецепторов тромбоцитов, MTHFR «1298A/C», MTHFD «1958G/A», «2756» MTR, «46A/G» MTRR.

Более редкими генетическими формами тромбофилии считаются врожденные дефициты протеинов C и S, AT III. Для последних характерны тромбоэмболические осложнения уже в детском возрасте без видимой провокации. Мутации и полиморфизмы генов, используемые в нашем исследовании, осложняют течение репродуктивного возраста. Однако для возникновения осложнений (как тромбоэмболических, так и акушерских) необходимы дополнительные факторы или условия. Беременность, гормональная терапия (в программе ЭКО, оральные контрацептивы) — это те условия, которые необходимы для реализации тромбоэмболических осложнений у этих пациенток.

Клиническая реализация тромбофилических дефектов возможна при следующих условиях. К последним относятся следующие.

1. Точечные мутации и/или их сочетание.
2. Синергизм различных дефектов системы гемостаза.
3. Полиморфизмы, мутации генов в одном звене системы гемостаза.
4. Сочетание мутации и/или полиморфизмов с приобретенной тромбофилией и/или факторами риска, т.е. по типу «генетическая + приобретенная тромбофилия + ятрогенная».

В нашем исследовании у пациенток с тромбоэмболическими осложнениями были обнаружены мультигенная и/или сочетанная формы тромбофилии: сочетание мутации PtG20210A, FV Leiden с полиморфизмами, предрасполагающими к эндогенному гипофибринолизу, или сочетание трех и более гомозиготных форм полиморфизмов, предрасполагающих к эндогенному гипофибринолизу и гиперагрегации тромбоцитов (гликопротеины тромбоцитарных рецепторов). В соответствии с этим нами были определены следующие критерии тромбофилии:

- наличие АФС, мутации FV Leiden, протромбина, гипергомоцистеинемии и/или их сочетания, либо сочетание с полиморфизмами генов;
- 3 и более гомозиготных форм полиморфизма генов;
- 5 и более гетерозиготных полиморфизмов генов.

Среди пациенток с мутацией протромбина были весьма интересные клинические случаи проявления этой мутации в условиях беременности. К ним относятся тотальный некроз кишечника как результат множественного тромбоза мезентериальных сосудов во время беременности. У другой пациентки с СПП в анамнезе и отягощенным семейным анамнезом (бабушке по материнской линии поставили диагноз тромбоза мезентериальных сосудов в качестве основной причины смерти) были обнаружены высокие титры маркеров ДВС-синдрома и мутация протромбина. В обоих случаях женщины были родоразрешены с благоприятным исходом благодаря патогенетически обоснованной терапии во время беременности. При этом обе пациентки считали себя здоровыми и не были отягощены соматически до наступления беременности. Это классические примеры тех состояний, которые проявляют скрытые дефекты системы гемостаза. Мы также наблюдали случай смертельной тромбоэмболии у женщины в сроке 4–5-й недели беременности после программы ЭКО.

Исходя из наших результатов, первое проявление тромбофилии у пациенток с СПП реализуется посредством дефектной имплантации.

Клинически дефектная и/или «неадекватная» имплантация плодного яйца представлена ранними преэмбриональными потерями/бесплодием. В литературе на сегодня есть работы, указывающие на тромбофилию как причину ранних преэмбриональных потерь. По результатам других исследований (B. Brenner (2000), M.J. Kupferminc (2003), Grandone и соавт.), у 43% женщин с ранними преэмбриональными потерями/бесплодием и неудачами ЭКО также установлена первостепенная роль тромбофилии.

Кроме того, хотелось бы указать на молекулярные механизмы, задействованные при дефектной имплантации. Мы считаем, что причины как ранних преэмбриональных потерь, так и формирования *placenta praevia* — это дефекты имплантации плодного яйца, имеющие место при следующих состояниях: циркуляция АФА и/или АФС, генетически опосредованный гипофибринолиз (полиморфизмы в генах «675 4G/4G» PAI-1, «I/D» t-PA, «46C/T» FHag) и гипергомоцистеинемия (мутация в генах MTHFR C677T, «1298 A/C», MTHFD «1958G/A», «2756» MTR), «46A/G» MTRR.

В условиях генетически обусловленного гипофибринолиза («4G/4G» PAI-1), активации внутрисосудистого свертывания крови (MTHFR C677T, FV Leiden, PtG20210A, «I/D» t-PA, фибриногена; GPIa- и GPIIIa-рецепторов тромбоцитов) происходит десинхронизация процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации активность протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточной, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. Обращает на себя внимание идентичный процент дефектов системы фибринолиза у пациенток с ранними преэмбриональными потерями и предлежанием плаценты (37 и 33,3% соответственно). Циркуляция АФА превалирует у пациенток с предлежанием плаценты.

По нашим данным, в целом дефектная имплантация у пациенток с СПП — это следствие синергизма эффектов тромбофилии, дисфибринолиза и АФС. Более того, на основании собственных исследований и с учетом известных патологических механизмов тромбофилии в процессах имплантации плодного яйца, *мы впервые выдвинули концепцию о возможной роли тромбофилии в генезе формирования placenta praevia.* В физиологических условиях плодное яйцо мигрирует в полость матки через 5–6 дней после овуляции. При наличии благоприятного фона на 7-й день начинается прикрепление плодного яйца к стенке матки на этапе бластоцисты. При определенных условиях нарушается процесс имплантации, нидации плодного яйца с дальнейшей инвазией трофобласта. Наличие тромбофилии, а также потенциация тромбофилических эффектов при неблагоприятном их сочетании могут быть непосредственной причиной потери беременности на ранних преэмбриональных сроках или же аномалий предлежания плаценты при удавшейся, но некачественной имплантации. В результате беремен-

ность прерывается на ранних преэмбриональных сроках или же прикрепляется в области внутреннего зева (где происходят анатомически менее выраженная васкуляризация и незначительное депонирование фибрина) с формированием аномально расположенной плаценты.

Одной из ведущих причин ранних преэмбриональных потерь мы считаем (по нашим данным) мультигенную тромбофилию (в 44,4%), что отражает нашу концепцию относительно синергизма различных эффектов на систему гемостаза инициальных факторов. В то же время из монопричин ранних преэмбриональных потерь первыми оказались эндогенный гипофибринолиз и АФС в 33,7 и 31% случаев соответственно. Сочетание полиморфизмов «4G/4G» PAI-1, «I/D» t-PA, «46C/T» FHag, в особенности с циркуляцией АФА, приводит к конфликту на *этапе бластоциста—слизистая эндометрия* за счет еще более выраженного «страдания» фибринолиза и изменения адгезивных свойств плодного яйца.

Применение нами гирудотерапии у пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО, обусловленными состоянием гипофибринолиза и/или гипергомоцистеинемии, и/или циркуляции АФА, позволило у 68,8% пациенток повысить эффективность наступления беременности в программе ЭКО; у 30% пациенток с СПКЯ удалось добиться овуляторного цикла и самопроизвольного наступления беременности, а в программе ЭКО — снизить (или в некоторых случаях заменить) применение эстрогенов у пациенток с недостаточностью лютеиновой фазы (гирудотерапия в сочетании с микронизированным прогестероном).

Исследование на материнскую и фетальную тромбофилию показало высокий процент генетических полиморфизмов как у матери, так и плода (71 и 59,5% соответственно). Мультигенные формы составили 34% — у матери и у детей. Циркуляция АФА — у 31% матерей и у 21% детей со следующей закономерностью: АФА выявлялись у всех детей, родившихся у матерей с высокими титрами АФА. Сочетанная тромбофилия составила 21 и 16,8%. При этом на фоне проводимого патогенетического лечения у пациенток ни в одном случае не наблюдались СЗРП, невынашивание беременности, что показательно с точки зрения эффективности терапии.

При консультации пациенток с геморрагическими дефектами и СПП мы обратили внимание на одновременное присутствие геморрагических эпизодов в анамнезе с высоким уровнем D-димера по данным обследования. Проведение исследований на выявление генетической и приобретенной формы тромбофилии у 72 пациенток с СПП позволило нам обнаружить молекулярные находки: генетические и приобретенные маркеры тромбофилии сочетались у 39% пациенток с БВ, у 25% — с ИТП, в 12% — с тромбастенией Гланцмана, у 6% — с коагулопатиями. Всего сочетание тромбофилических дефектов с геморрагическими составило 85%, геморрагических дефектов без тромбофилии — 14%. При этом структура геморрагических диатезов у пациенток с СПП и геморрагическими диатезами включала БВ (45,8%), ИТП (27%), тромбастению Гланцмана (18,7%) и коагулопатии (6%). Невынашивание беременности (по данным анамнеза) на ранних сроках в 100% случаев отмечалось у всех пациенток с изолированными диатезами и при сочетании диатезов с гетерозиготными полиморфизмами тромбофилии, что мы объясняем с позиции локальной недостаточности фибринообразования. В условиях гипофибринемии происходят кровоизлияние и отторжение хориона. При выявлении гомозиготных полиморфизмов, наиболее тромбогенных мутаций FV Leiden, PtG20210A отягощенное течение беременности отмечалось со второй половины беременности: гестоз, фетоплацентарная недостаточность, СЗРП.

Дефицит фибриноида на эндометрии, сформированного посредством количественного или качественного дефицита vWF, факторов свертывания крови или гипофункцией тромбоцитов при тромбоцитопатиях различного генеза, приводит к нарушениям на этапе имплантации, инвазии трофобласта в результате образования гематомы.

Если беременность удалось пролонгировать в отсутствие компенсации, со II триместра беременности возникают геморрагические инсульты плаценты, гестоз и потери плода.

При сочетании тромбофилических и геморрагических дефектов, полной компенсации последних на фоне беременности, операции и др. состояний, сопровождающихся гиперкоагуляцией, возникает угроза отягощенного течения и невынашивания беременности именно вследствие превалирования тромбофилических эффектов.

Критический анализ мировой литературы, а также собственные наблюдения позволили обратить внимание на отягощенное течение беременности у этих пациенток и ее взаимосвязь со степенью выраженности геморрагического дефекта. Открытие тромбофилических дефектов у пациенток с нарушениями гемостаза, предрасполагающими к геморрагиям, рассматривается нами как компенсаторный механизм, позволяющий со-

хранить и выносить беременность. Также важно, что исход и течение беременности у таких пациенток зависят от формы тромбофилического дефекта. В заключении хотелось бы отметить, что обнаруженные нами закономерности — одни из первых в мире. Поэтому необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования, посвященные изучению вопросов ведения беременности в условиях сочетания геморрагических диатезов с генетической и/или приобретенной тромбофилией.

Проведенные нами исследования подтверждают, что дефекты гемостаза — независимый фактор неблагоприятного течения и исходов беременности, и позволяют сделать ряд суждений, касающихся патогенетических механизмов нарушений гемостаза у пациенток с СПП.

Тромбофилические и геморрагические дефекты гемостаза приводят к изменениям свертывающей системы через повышение и/или снижение белков свертывания крови. В условиях беременности интенсивность этих изменений имеет большое значение для прогнозирования потенциальной активации внутрисосудистого свертывания крови, микроангиопатии, воспаления, обусловленного ишемией органов и тканей, снижения «кислородного напряжения» на клеточном уровне, венозного застоя, микро- и макротромбоза (схема 9.2). Кроме того, нельзя забывать, что функциональные изменения гемостаза возникают не по причине одного отдельно взятого гена, а в результате эффектов мультигенных и/или сочетанных, изначально скрытых факторов риска.

Таким образом, в основе ведения беременности у пациенток с СПП и нарушениями гемостаза должны быть сохранены этиопатогенетические аспекты. При этом наибольшая эффективность достигается при индивидуальном подходе с оценкой скрытых факторов риска и динамическом контроле за маркерами функциональных изменений гемостаза, реальной тромбофилии или геморрагического диатеза.

Соответственно полученным нами результатам (у 98% пациенток беременность завершилась рождением живых детей, у 2% пациенток — невынашиванием беременности) патогенетически обоснованная профилактическая терапия у пациенток с СПП и нарушениями гемостаза позволяет предотвратить репродуктивные потери и материнскую заболеваемость и смертность. Далее приводим общие принципы ведения женщин с СПП и дефектами свертывающей системы крови. Так, пациенткам:

- с СПП, дефектами имплантации плодного яйца и гипофибринолизом показан курс гирудотерапии в фертильном цикле;
- с СПП и генетическими полиморфизмами тромбоцитарного звена гемостаза (GPIa, -Iba, -IIa-рецепторов тромбоцитов) необходима терапия антиагрегантами — аспирин, дипиридамол, как на этапе планирования беременности, так и во время беременности;
- с СПП и гипергомоцистеинемией показана терапия витаминами группы В, фолиевой кислотой, антиоксидантами (Омега-3);

Схема 9.2. Дефекты свертывающей системы крови при синдроме потери плода

- с СПП и генетическими дефектами плазменного звена гемостаза (наиболее тромбогенные — мутация FV Leiden, PtG20210A) — показания к антикоагулянтной терапии НМГ (клексан, фраксипарин, фрагмин, цибор), как в фертильном цикле, так и во время беременности;
- с СПП и АФС — показания к терапии антикоагулянтами, антиагрегантами, антиоксидантами, процедуре дискретного плазмафереза (при циркуляции высоких концентраций АФА), внутривенному введению лечебных доз иммуноглобулина;
- при сочетанных или мультигенных формах тромбофилии показана комплексная коррекция нарушений гемостаза при динамическом контроле за эффективностью терапии (уровень D-димера и АФА, АТ к кофакторам, гомоцистеина);
- при сочетании тромбофилических и геморрагических дефектов необходима коррекция гемостаза, как гемостатиками, заместительной терапией (свежезамороженная плазма и пр.), так и антикоагулянтами, в зависимости от индивидуальных изменений гемостаза и клинического течения беременности;
- при геморрагических дефектах без сочетания с тромбофилией должна быть проведена специфическая коррекция основного заболевания, при динамическом контроле за гемостазом.

Литература

Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. — Томск, 1980. — 313 с.

Балуда В.П., Деянов И.И., Балуда М.В. и др. Профилактика тромбозов / Под ред. В.П. Балуды. — Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1992. — 175 с.

Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов // Патолог. кровообр. и кардиохир. — 2002. — № 1.

Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина, 1988. — 526 с.

Баркаган З.С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС-синдрома // Materia Medica. — 1997. — № 1 (13). — С. 5–14.

Баркаган З.С. и др. Руководство по гематологии: В 2 т. — М., 1985.

Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий // Пробл. гематол. — 1996. — № 3. — С. 5–15.

Баркаган З.С., Буевич Е.И., Тимошенко Е.А. Тромбофилия, характеризующаяся резистентностью к антикоагулянтам прямого действия // Тер. арх. — 1995. — № 7. — С. 50–52.

Баркаган З.С., Лычев В.Г. Распознавание синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания: методология и экспертная оценка // Лаб. дело. — 1989. — № 7. — С. 30–35.

Бокарев И.Н. Современные достижения и проблемы противотромботической терапии // Тер. арх. — 1993. — Т. 65. — № 10. — С. 101–105.

Бунин А.Т. Задержка внутриутробного развития плода (патогенез, диагностика и акушерская тактика): Дис. ... докт. мед. наук. — М., 1993.

Бышевский А.Ш., Тарсенов О.А., Галян С.Н. и др. Биохимические компоненты свертывания крови. — Свердловск, 1990. — 210 с.

Баймурадова С.М., Бицадзе В.О., Матвеева Т.Е. и др. АФС и генетические формы тромбофилии у беременных с гестозами // Акуш. и гинекол. — 2004. — № 2. — С. 21–27.

Балахонов А.В. Преодоление бесплодия. — СПб., 2000. — 256 с.

Баркаган З.С. Очерки антитромбиотической фармакопрофилактики и терапии. — М., 2000. — 143 с.

Баскакова И.П. Гирудотерапия и гирудофармакология. — М., 1994.

Amigo M.-C. The antiphospholipid syndrome: what is the prognosis? // Lupus. — 1998. — V. 7. — P. 1–2.

Andres R.L., Day M.C. Perinatal complications associated with maternal tobacco use // Semin Neonatol. — 2000. — V. 5. — P. 231–241.

Andres R.L., Kuyper W., Resnik R. et al. The association of maternal floor infarction of the placenta with adverse perinatal outcome // Amer. J. Obstet. Gynec. — 1990. — V. 87. — P. 345–348.

Antonazzo P., Franchu F., Calabrese S. et al. Fetal thrombophilia is associated with obstetrical complicaitions // 19-th Europ. Congr. of Obstet. Gynecol. — 2006. — P. 3–4.

Bare S.N., Poka R., Balogh I. et al. Factor V Leiden as a risk factor for miscarriage and reduced fertility // J. Obstet. Gynecol. — 2000. — V. 40 (2). — P. 186–190.

Bertina R.M. Laboratory diagnosis of resistance to activated protein C (APC resistance) // Thromb. Haemost. J. — 1997. — V. 78 (1). — P. 478–483.

Bertina R.M. Molecular risk factors for thrombosis // Thromb. Haemost. J. — 1999. — V. 82 (2). — P. 601–610.

Bick R.L., Frenkel E.P. Clinical aspects of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis and other effects of heparin therapy // Clin. Appl. Thromb. Haemost. — 1999. — V. 5. — P. 87–815.

Bick R.L. Recurrent miscarriage syndrome and infertility due to blood cjagulation protein/platelet defects: A rewiew and update // Clin. Appl. Thromb. Haemost. — 2005. — V. 11 (1). — P. 1–13.

Bick R.L. Sticky platelet syndro me: a common cause of unexplained arterial and venous thrombosis // Clin. Appl. Thromb. Haemost. — 1998. — V. 4 (2). — P. 77–81.

Bertina R.M., Koeleman R.P.C., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C // Nature. — 1994. — V. 369. — P. 64–67.

Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss // Thromb. Haemost. J. — 1999. — V. 82 (2). — P. 634–641.

Brenner B. Thrombophilia and pregnancy loss // 16th International. Congr. on Thromb. and Haemost. — State jo the art, 2000. — P. 19–23.

Younis J.S., Brenner B., Ohel G. et al. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy loss // Am. J. Reprod. Immunol. — 2000. — V. 43. — P. 31–35.

Brenner B., Mandel H., Lanir N. et al. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss // Brit. J. Haematol. — 1997. — V. 97. — P. 551–554.

Kupferminc M.J. Thrombophilia and pregnancy // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2003. — V. 1. — 111 p.

Kupferminc M.J., Peri H., Zwang E. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and 2nd trimester loss // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2000. — V. 79. — P. 963–967.

Kupferminc M.J., Eldor A., Steiman N. et al. Increased frequency of genetic thrombophilias in women with complications of pregnancy // New Engl. J. Med. — 1999. — V. 340 (1). — P. 9–13.

Kutteh W.H. Antiphospholipid antibodies and reproduction // J. Reprod. Immunol. — 1997. — V. 35. — P. 151–171.

Many A., Schreiber L., Rosner S. et al. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia // Obstet. Gynecol. — 2001. — V. 98. — P. 1041–1044.

Sibai B.M. Thrombophilias and adverse outcomes of pregnancy: What should a clinician do? // New Engl. J. Med. — 1999. — V. 340. — P. 50.

Triplett D.A. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss // Amer. Reprod. Immunol. — 1989. — V. 20. — P. 52–57.

akushe.ru

ГЛАВА 10 ПРИМЕНЕНИЕ НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНА В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

10.1. Понятие о натуральном прогестероне

Прогестерон был синтезирован в 1934 г. и применяется уже более полувека. В 1935 г. за разработку методики синтеза прогестерона A. Butenandt и его группа были удостоены Нобелевской премии. Само название этого гормона второй фазы менструального цикла отражает основную точку его приложения в организме: «*pro gestatio*» («для беременности»).

Прогестерон использовали для лечения различных гинекологических заболеваний, таких как гиперплазия эндометрия, дисфункциональные маточные кровотечения, аменорея, недостаточность лютеиновой фазы, предменструальный синдром, а также в составе заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Ограниченное клиническое применение прогестерона было обусловлено его низкой абсорбцией после перорального приема и быстрой метаболизацией в печени. Для решения этих проблем перорального прогестерона было предложено множество синтетических пероральных аналогов. Однако по фармакологическим свойствам они отличаются от натурального прогестерона, что может привести к андрогенизации, задержке жидкости в организме, изменению уровня липопротеинов высокой плотности, мигреням, расстройствам настроения и, возможно, к появлению тератогенного эффекта. Кроме того, для решения проблемы, связанной с низкой абсорбцией пероральных препаратов прогестерона и побочными метаболическими эффектами синтетических прогестагенов, был разработан микронизированный прогестерон для перорального и интравагинального применения. Микронизация прогестерона с заключением его в носители липосферы увеличивает степень абсорбции. А натуральный прогестерон с высокой степенью биодоступности обладает множеством преимуществ по сравнению с другими гестагенными препаратами.

10.2. Структура и функции прогестерона

Прогестерон представляет собой стероидный гормон из группы С21-стероидов. Его источник в организме женщины — яичники и кора надпочечников. В ходе овариально-менструального цикла и при беременности возникают временные структуры, вырабатывающие прогестерон, — желтое тело и трофобласт. Эффекты прогестерона осуществляются за счет его взаимодействия со специфическими внутриклеточными рецепторами. Прогестерон при присоединении индуцирует конформационные изменения в структуре рецепторов, приводящие к димеризации, посттрансляционным модификациям за счет коактиваторных белков, связыванию со специфическими энхансерными ДНК-элементами в промотерах, что индуцирует транскрипцию генов. В кровотоке прогестерон существует в связанном с протеином (транскортином) и в свободном состоянии. Биологический эффект оказывает несвязанный, или свободный, прогестерон посредством взаимодействия со специфическими ядерными прогестероновыми рецепторами. В последние годы выделено два типа прогестероновых рецепторов — А и Б.

akusher-lib.ru

Прогестерон циркулирует в крови в значительной степени в несвободном состоянии. Так, бóльшая часть его соединена с альбумином, около 20% — с кортикостероидсвязывающим глобулином. Однако несмотря на высокий уровень связывания с белком период полураспада прогестерона в сыворотке относительно короткий — 5 мин.

Прогестерон расщепляется на большое количество метаболитов. Основные этапы метаболизма — сокращение двойной связи в С4 и оксидных группах С3 и С20, гидроксилирование на уровне С16 и С21. Метаболиты конъюгируются сульфатами и глюкуронидами и экскретируются мочой. Наиболее важные метаболиты, циркулирующие в крови, — это 17α-гидроксипрогестерон, 11-дезоксикортикостерон и 20-дигидропрогестерон. Биотрансформация прогестерона в дезоксикортикостерон происходит главным образом в почках, и она пропорциональна концентрации прогестерона в сыворотке крови. Дезоксикортикостерон — предшественник альдостерона. Он обладает сильным минералокортикоидным эффектом, который обычно перекрывается антиминералокортикоидной активностью молекулы прогестерона.

Различают генитальные и экстрагенитальные эффекты прогестерона: **влияние прогестерона на половые пути** (регрессия эпителия влагалища, снижение секреции в канале шейки матки, антипролиферативный эффект на матку, фаза секреции в эндометрии во вторую фазу цикла) и **экстрагенитальное влияние** (повышение митотической активности в железистой ткани молочной железы, активация экскреции натрия и воды, умеренный катаболический эффект, повышение базальной температуры в результате стимуляции терморегулирующего центра гипоталамуса).

Принято выделять две группы тканей-мишеней для половых гормонов: репродуктивные и нерепродуктивные (табл. 10.1).

Прогестерон способствует переходу слизистой оболочки матки из фазы пролиферации, вызываемой фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), в секреторную фазу, подготавливая эндометрий к имплантации оплодотворенной яйцеклетки, а после оплодотворения обеспечивает условия, необходимые для развития оплодотворенной яйцеклетки и пролонгирования беременности.

Прогестерон противодействует эстрогензависимой пролиферации клеток эндометрия путем уменьшения содержания рецепторов эстрогенов, ингибирования митотической активности эпителиоцитов, местного повышения активности ферментов (17β-гидроксистероид-дегидрогеназы, сульфотрансферазы), которые превращают эстрадиол в менее активные эстрогены — эстрон и эстрона сульфат. Часть эффектов прогестерона на эндометрий опосредована влиянием на стромальные клетки, где под его воздействием изменяется синтез факторов роста, цитокинов и протеолитических ферментов (матриксных металлопротеиназ).

Прогестерон ингибирует вызываемую эстрогенами пролиферацию и корнификацию эпителия слизистой влагалища, уменьшает образование и повышает вязкость шеечной слизи. Он снижает тонус миометрия, его возбудимость. В молочных железах гормон оказывает влияние на железисто-альвеолярные структуры, подавляет пролиферативный и секреторный процессы в протоках молочных желез. Он участвует в регуляции секреции гонадотропных гормонов гипофиза по типу отрицательной обратной связи, ингибирует овуляцию путем воздействия на нейроэндокринные центры мозга, влияет на психофизиологические функции. Известны многочисленные проявления воздействия прогестерона на иммунную систему (супрессия), обмен веществ, мочевыделительную функцию почек.

Особенность натурального прогестерона в отличие от синтетических прогестинов — способность к образованию 5α- и 5β-метаболитов, которые обладают антиандрогенным, токолитическим и анксиолитическим эффектами.

Синтез прогестерона возможен только в том случае, если у женщины нормальная функция яичников. Синтез прогестерона во вторую фазу цикла служит показателем овуляторных циклов и способности

Таблица 10.1

Ткани-мишени для половых гормонов

Ткани-мишени	Органы-мишени и др.
Репродуктивные	Половой тракт, гипоталамус и гипофиз, молочные железы
Нерепродуктивные	Мозг, сердечно-сосудистая система, уретра и мочевой пузырь, кожа и волосы, толстый кишечник, печень (метаболизм стероидов, связывание метаболитов гормонов)

Экземпляр

женщины к зачатию. Изменение секреции прогестерона происходит при ановуляции или отсутствии желтого тела и, соответственно, прогестерона. В таких случаях в крови определяют лишь незначительные концентрации прогестерона, синтезируемого в надпочечниках. Кроме того, может быть гипофункция желтого тела или недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ). К клиническим симптомам последней относятся бесплодие, предменструальный синдром, мастопатия или циклическая мастодиния, угроза или невынашивание беременности, развитие гиперпластических процессов и пр.

Функции прогестерона во время беременности. Прогестерон оказывает множественное воздействие на организм, но все же основное его влияние — это ежемесячная подготовка половых органов женщины к беременности. Прогестерон абсолютно необходим для завершения секреторной трансформации эндометрия и его подготовки к имплантации эмбриона, а в дальнейшем — для развития и сохранения беременности. Прогестерон тормозит вызванную эстрогенами пролиферацию слизистой, стимулирует секрецию эндометриальными железами богатой гликогеном слизи и путем разрыхления субгландулярной стромы подготавливает слизистую к имплантации бластоциста.

На протяжении первых 10–12 нед. гестационного периода основным источником этого гормона выступают яичники (желтое тело беременности), а затем — плацента. С этого времени течение беременности перестает всецело зависеть от желтого тела. Уже после 40-го дня с момента зачатия удаление яичников не приводит к прерыванию беременности. Помощь оказывают и надпочечники, кора которых осуществляет дополнительную продукцию прогестерона. В случае наступления беременности желтое тело «расцветает», персистирует, и прогестерон обеспечивает подготовку матки к беременности и подстраховывает беременность в течение первых 12 нед. ее существования. Если беременность не наступила, желтое тело подвергается обратному развитию и в ответ на резкое снижение уровня половых гормонов происходит менструация.

При беременности активность желтого тела на ранней стадии эмбриогенеза поддерживает трофобласт, который продуцирует хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). Под действием ХГЧ желтое тело синтезирует и секретирует прогестерон в достаточном, чтобы предотвратить отторжение эндометрия, количестве. В противном случае отторжение произойдет через 10–12 сут. после овуляции. Динамика содержания прогестерона в крови беременной характеризуется непрерывным ростом; с 25 нг/мл на 5-й день беременности до 130–160 нг/мл в конце 38-й недели. После этого срока уровень гормона снижается. Прогестерон необходим для обеспечения рецептивности эндометрия к оплодотворенной яйцеклетке, ее имплантации в эндометрий и последующего развития. Повышая порог возбудимости маточной мускулатуры, он предотвращает отторжение эмбриона, т.е. обеспечивает сохранение беременности. Большое значение имеет иммуносупрессивный эффект прогестерона для обеспечения толерантности иммунной системы материнского организма к антигенам плода.

Прогестерон предотвращает вазоспазм спиральных артерий и некроз эндометрия с последующей менструацией. При нормальных условиях течения беременности трофобласт трансформируется в синцитиотрофобласт и способствует становлению фетоплацентарной системы.

Прогестерон является предшественником стероидных гормонов плода в период беременности, а также эстрогенов, андрогенов, альдостерона и некоторых других гормонов коры надпочечников. Однако и прогестерон, и его ближайшие аналоги, состоящие из 20 углеродных атомов, не проявляют ни эстрогенной, ни андрогенной активности (для прогестерона, напротив, характерна антиэстрогенная активность).

Биологические эффекты прогестерона при беременности весьма многообразны.

- Торможение продукции ФСГ.
- Блокирующее действие на рост новых фолликулов.
- Усиление васкуляризации эндометрия, пролиферации и секреторной деятельности желез эндометрия, в результате чего в секрете возрастает концентрация липидов и гликогена, необходимых для развития эмбриона.
- Ингибиция опосредованной через Т-лимфоциты реакции отторжения тканей.
- Задержка в организме натрия и воды.
- Выраженный пирогенный эффект.

10.3. Роль прогестерона в сохранении беременности

В первом триместре беременности прогестерон снижает порог возбудимости мышечных волокон, что в совокупности с повышением тонуса гладкомышечных волокон шейки матки способствует вынашиванию беременности. Во II и III триместрах высокий уровень прогестерона тормозит сократительную деятельность

матки благодаря β-адренорецепторному ингибирующему эффекту, который приводит к угнетению спонтанной и индуцированной активности миометрия. Другой важный механизм действия прогестерона — обеспечение «покоя» миометрию посредством понижения его чувствительности к окситоцину (так называемый «эффект поддержания беременности»).

По образному выражению прогестерон — своеобразный протектор беременности. Прогестерон позволяет достигать своих физиологических сроков путем подавления сократительной активности матки. При достаточном количестве в миометрии он блокирует эффект окситоцина и α-адренергическую стимуляцию, тем самым усиливая β-адренергический токолитический эффект. Прогестерон уменьшает количество рецепторов к окситоцину, а также синтез простагландина $F_{2\alpha}$ и количество рецепторов к нему в мышце матки. Прогестерон контролирует концентрацию эстрогенов в миометрии. Контроль уровня эстрогена осуществляется за счет ингибирования ферментов D-3β-гидроксистероиддегидрогеназы и 3β-стероидсульфатазы, которые участвуют в метаболизме стероидов.

Достаточный уровень прогестерона модифицирует ультраструктурную организацию миометрия путем ингибирования появления межклеточных щелевых соединений. Таким образом, прогестерон ингибирует организацию синцития в миометрии, который способен передавать электрическую стимуляцию и отвечать координированным сокращением мышц.

Токолитическое действие прогестерона: блокирует эффект окситоцина и α-адренергическую стимуляцию; уменьшает количество рецепторов к окситоцину, синтез и число рецепторов к простагландину $F_{2\alpha}$; контролирует уровень эстрогенов; ингибирует образование синцития.

Ряд экспериментальных данных, полученных в исследованиях с участием человека и животных, свидетельствует о роли изменений локальных и системных концентраций прогестерона для инициации родового процесса. Так, вступлению в родах у многих млекопитающих предшествуют повышение уровней эстрадиола и снижение концентраций прогестерона в крови. Аналогичные данные об уменьшении соотношения прогестерон/эстрадиол и снижении уровней прогестерона были получены и у женщин с преждевременными родами.

Одним из наиболее важных механизмов, который обеспечивают реализацию токолитического эффекта, вероятно, является подавление образования межклеточных контактов в миометрии. Таким образом, прогестерон ингибирует организацию синцития в миометрии, который способен передавать электрическую стимуляцию и отвечать координированным сокращением мышц.

Важнейший механизм токолитического действия прогестерона состоит в том, что его метаболит 5α-прегнандион способен ингибировать возбуждающее действие эндогенного окситоцина на миометрий путем блокады окситоциновых рецепторов. Синтетические же прогестины не превращаются в 5α-прегнандион. Также следует отметить, что естественные метаболиты 5β-прегненолон, 5β-прегнадион обладают свойствами усиливать токолитические эффекты натурального прогестерона.

Токолитические эффекты метаболитов прогестерона 5β-прегненолон, 5β-прегнандиол, 5β-прегнандион осуществляются путем:

- ингибиции связывания эндогенного окситоцина с рецепторами в матке (5β-прегнандиол);
- конкуренции с активаторами сокращения: окситоцин, серотонин, ацетилхолин, простагландин E_2 (5β-прегнанолон);
- повышения β-адренергического ответа за счет снижения количества α-адреналовых рецепторов в матке.

Прогестерон благоприятно оказывает регулирующее влияние на апоптоз, клеточную адгезию, пролиферацию клеток эндотелия и гладкой мускулатуры, обеспечивая нормальную мобильность стенок сосудов, что важно для нормального функционирования формирующейся плаценты.

Следует остановиться на роли прогестерона в предотвращении иммунного конфликта между организмами матери и эмбриона, что привело бы к его отторжению.

Возникает вопрос, какое влияние может оказывать локальная продукция прогестерона на место имплантации в условиях циркуляции в материнском кровотоке высоких концентраций прогестерона, происходящих из *corpus luteum.*

Прогестерон проявляет *иммуносупрессивную активность,* направленную на системы клеточного (Т-лимфоциты) и гуморального (В-лимфоциты) иммунного ответа. В частности, он ингибирует пролиферацию лимфоцитов периферической крови при стимуляции их различными митогенами (фитогемаглютинином, конконавалином А), а также провоспалительными цитокинами (фактором некроза опухоли-альфа, IL-1 и пр.), которые относятся

к непосредственным факторам повреждения эндотелия. Во время беременности под влиянием аллогенных антигенов плода резко возрастает количество лимфоцитов периферической крови, имеющих рецепторы к прогестерону, причем относительное содержание таких лимфоцитов при ранних спонтанных абортах и поздних выкидышах значительно ниже, чем при нормально протекающей беременности. Было установлено, что продукция прогестерона во время I триместра беременности трофобластными клетками действует паракринным образом на децидуальную оболочку, редуцируя продукцию лейкемического ингибирующего фактора (LIF), IL-4, IL-10 за счет децидуальных Т-клеток. Также известно, что прогестерон регулирует экспрессию молекулы клеточной адгезии, кадгерина-2 в децидуальной оболочке.

Недавно обнаружен специфический прогестерон-индуцирующий блокирующий фактор (PIBF), который вырабатывается в децидуальной оболочке лимфоцитами CD56$^+$, а также имеющими прогестероновые рецепторы активированными лимфоцитами периферической крови беременной женщины. PIBF запускает каскад иммунологических процессов, ведущих к формированию иммунологической толерантности организма *матери* по отношению к наследуемым от отца чужим антигенам эмбриона (схема 10.1). В частности, благодаря PIBF изменяется Th_1/Th_2-баланс в сторону усиления продукции цитокинов лимфоцитами Th_2 (IL-4, IL-10, которые ассоциируются с нормальным развитием беременности) и подавление развития лимфоцитов Th_1, продуцирующих провоспалительные цитокины — IL-1, IL-6, TNF-α, которые ассоциируются с осложненным течением беременности повреждением эндотелиальных клеток. На протяжении всей беременности содержание PIBF в крови постоянно растет, а после 40 нед. он исчезает из крови (вероятно, в связи с предшествующим резким снижением уровня прогестерона). Таким образом, натуральный прогестерон во время беременности выступает в роли естественного иммунодепрессанта: подавляет развитие Т-лимфоцитов, угнетает их пролиферативный ответ, блокирует реакции клеточной цитотоксичности и снижает эффективность фагоцитоза.

В основе перестройки иммунной системы, защищающей плод, лежит образование прогестерон-индуцированного блокирующего фактора — белка, вырабатываемого децидуальными клетками после активации прогестероновых рецепторов

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходят повы-

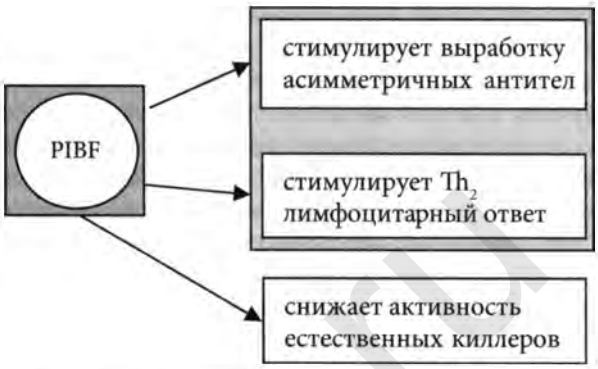


Схема 10.1. Роль прогестерона в иммунологическом контроле беременности

шение содержания ингибитора активации плазминогена-1 (PAI-1), тканевого фактора и снижение уровней тканевого и урокиназного активаторов плазминогена (t-PA и u-PA), металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора — эндотелина-1 (ET-1). Эта физиологическая регуляция гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлена на предотвращение образования геморрагии при дальнейшей инвазии трофобласта. Со своей стороны бластоциста синтезирует t-PA и u-PA и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их синтез, в свою очередь, регулируется хорионическим гонадотропином.

В экспериментах на мышах показано, что u-PA играет важную роль в процессах инвазии трофобласта и перестройки эпителия матки, а также в поддержании равновесия между фибриногеном и фибринолизом в децидуальной ткани. Регуляторное действие IL-3 в период имплантации определяет пролиферативную активность цитотрофобласта и фибринолитические процессы в эндометрии (за счет активации урокиназы, превращающей плазминоген в плазмин).

Таким образом, прогестерон посредством Th_2-ответа и IL-3 влияет также на локальные механизмы гемостаза в эндометрии. PIBF стимулирует защиту эндометрия от отторжения эмбриона. При низком содержании прогестерона вырабатывается мало PIBF и происходит активация натуральных киллеров. Клетки трофобласта не резистентны к лизису активированными клетками-естественными киллерами (NK-клетками). Иммунный ответ матери на трофобласт сдвигается в сторону более активного ответа через Т-хелперы 1-го типа (Th_1), которые продуцируют провоспалительные цитокины: TNF-α, интерлейкины (IL-1, -2, -6, -12, -18). Т-хелперы 1-го типа способны

активировать протромбиназу, что способствует тромбозу сосудов плаценты.

Прогестерон и регуляция метаболизма андрогенов. Только натуральный прогестерон способен осуществлять физиологическую регуляцию андрогенов, тем самым контролировать уровень мужских половых гормонов в организме женщины, что имеет принципиальное значение в половой дифференциации плода. Как отмечалось ранее, в отличие от синтетических прогестагенов, *натуральный прогестерон не нарушает половую дифференцировку мозга плода.* Именно поэтому во время беременности в абсолютном большинстве стран Западной Европы и в США *синтетические прогестагены противопоказаны к применению.*

Функциональные половые отличия проявляются с раннего детства, например в игровом поведении и рисунках. Как предполагают, половые отличия в познавательных способностях, репродукции, половой идентичности (восприятия себя мужчиной или женщиной) и сексуальной ориентации, а также в заболеваемости неврологическими и психическими расстройствами в период полового созревания основаны на структурных и функциональных половых различиях человеческого головного мозга. В настоящее время большинство таких половых отличий головного мозга описаны. Они появляются во время развития в результате взаимодействия половых гормонов и развивающихся нейронов, хотя прямое воздействие генов, возможно, также вовлечено в этот процесс. *К факторам, влияющим на структурные и функциональные половые отличия головного мозга, относятся:*

- генетические факторы (мутации и полиморфизмы рецепторов половых гормонов);
- патологический уровень гормонов в пренатальном периоде;
- антиконвульсанты, диэтилстилбестрол (синтетический аналог эстрогена);
- факторы окружающей среды, оказывающие повреждающее действие на эндокринные органы.

Действуя во время беременности, они воздействуют вместе с половыми гормонами на головной мозг плода. Влияние социальных факторов в постнатальном периоде на половую или сексуальную ориентацию не установлено. У грызунов маскулинизация головного мозга в период развития происходит благодаря эстрогенам, которые образуются путем ароматизации тестостерона. Как полагают, в половой дифференцировке человеческого головного мозга исключительно важную роль играют непосредственные эффекты тестостерона, что основано на данных, полученных, например, при обследовании пациентов с мутацией рецептора андрогенов или мутацией в гене ароматазы.

У транссексуалов наблюдали инверсию полового различия в центральном ядре опорного ядра терминального тяжа. Размер, тип иннервации и число нейронов согласовались с их половой идентичностью, но не с их генетическим полом. В настоящее время также сообщается о различных структурных и функциональных отличиях головного мозга, связанных с сексуальной ориентацией.

Существуют явные различия по полу среди психических расстройств, таких как депрессия: распространенность, частота и риск заболеваемости выше у женщин, чем у мужчин, которые могут быть обусловлены как организацией, так и активирующими эффектами половых гормонов на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Как полагают, колебания уровня половых гормонов вовлечены в процесс восприимчивости к депрессии, как было показано, например, в предменструальном, антенатальном и послеродовом периодах, в переходном периоде к менопаузе и во время приема оральных контрацептивов. Было обнаружено, что при расстройствах настроения в гипоталамическом паравентрикулярном ядре около 40% активированных нейронов, секретирующих кортикотропин-рилизинг-гормон (КТРГ), экспрессируют эстрогеновый рецептор-альфа (ЭР-α). Участки, чувствительные к эстрогенам, были обнаружены в зоне промотора гена КТРГ в результате исследований на животных по стимуляции эстрогенами секреции КТРГ. В последнее время также в зоне промотора гена КТРГ был идентифицирован андрогенчувствительный участок, который инициирует супрессирующий эффект на КТРГ-экспрессию.

Прогестерон играет роль субстрата для раннего тестикулярного синтеза тестостерона, который начинается с 6–7-й нед. беременности и достигает пика к 12–16-й неделе. Ни один синтетический аналог прогестерона в этой группе не может являться субстратом для синтеза тестикулярного тестостерона. Для правильного развития пола плода нужны нормальные уровни андрогенов, поэтому при применении синтетических прогестинов этот синтез может быть ослаблен. Замена прогестерона на любой синтетический прогестин сопряжена с риском гиперандрогении для плодов женского и гипоандрогении для плодов мужского пола. Это происходит в связи с торможением тестикулярного синтеза или гиперандрогении в связи с андрогенным действием экзогенных синтетических гестагенов или отсутствием регулирующего влияния

akusher.ru

на метаболизм андрогенов. (Все синтетические прогестины прямо или опосредованно способствуют гиперандрогении, что крайне нежелательно как для матери, так и для плода во время беременности.)

У *девочек* клинические признаки гиперандрогении будут проявляться в гирсутизме, развитии поликистозных яичников, нарушениях регуляции менструального цикла и половой дифференцировки мозга (что клинически выражается в поведенческих реакциях). У *мальчиков* гиперандрогения проявляется в агрессивном поведении, нарушении сексуальной ориентации, склонности к сердечно-сосудистым заболеваниям. Гипоандрогения у мальчиков будет проявляться в феминизации гениталий и мозга.

Сегодня появилось такое понятие, как «функциональный тератогенез», предложенное профессором Г. Дорнером (Германия). Проблема состоит в том, что отсутствие маскулинизирующего или феминизирующего действия лекарственного препарата, применяемого во время беременности, на морфогенез половых органов плода недостаточно для того, чтобы сделать заключение о его безвредности. Результаты многочисленных экспериментов и ряда клинических исследований свидетельствуют о том, что применение некоторых гормональных, антигормональных и нейротропных препаратов в период т.н. *программирования у плода полового и других форм поведения, а также нейроэндокринной регуляции овариального цикла (половая дифференциация мозга) может нарушать этот процесс.* Вызванные этими препаратами патологические изменения обнаруживаются только по достижении половой зрелости и сохраняются на протяжении всего репродуктивного периода женщин.

Как известно, в головном мозге человека имеются участки, в которых сосредоточены рецепторы к половым стероидам. Половые стероиды оказывают активирующее, реже тормозящее, действие на возбудимость нейронов и нейросекреторных клеток, регулируя половое поведение, либидо, секрецию гонадотропных гормонов гипофиза. Последняя осуществляется в тоническом режиме у мужчин и циклическом у женщин, что представляет собой результат внутриутробного гормонального программирования. Генетически половая дифференцировка мозга ориентирована на формирование женского полового типа, для мужского же варианта развития мозга необходимо воздействие андрогенов, вырабатываемых яичками плода. Очевидно, что при их недостатке происходит феминизация мозга, а при избытке андрогенов эндогенного или экзогенного происхождения у плода женского пола развитие мозга программируется по мужскому типу.

Критический период половой дифференцировки мозга у внутриутробного плода, т.е. период максимальной чувствительности развивающегося мозга к действию половых стероидов, соответствует II триместру беременности

Прогестерон способен конкурировать с тестостероном за 5α-редуктазу стероидов. Этот фермент превращает тестостерон в значительно более активный андроген — 5α-дигидротестостерон, а прогестерон — в 5α-дигидропрогестерон (5α-прегнандион). Благодаря конкурентным взаимоотношениям, прогестерон ослабляет образование активного андрогенного метаболита, т.е. проявляет **антиандрогенную активность.**

Синтетический прогестин дидрогестерон таким свойством не обладает. Антиандрогенный эффект прогестерона усиливается тем, что его естественный метаболит 5α-прегнандион имеет сродство к рецепторам андрогенов и, конкурируя с последними в процессе рецепторного связывания, ослабляет их специфический андрогенный эффект.

Существуют два уровня регуляции андрогенов, т.е. взаимодействие:

- с ферментом 5α-редуктазой (уменьшение образования самого активного метаболита дигидротестостерона);
- естественного метаболита 5α-прегнандиона с рецепторами тестостерона в эндометрии (защитное действие метаболита на эндометрий — второй уровень регуляции).

Избыток андрогенов у беременной может неблагоприятно сказаться на течении беременности, обмене веществ. Защитное действие прогестерона в отношении андрогенов материнского организма является достаточно существенным, поскольку во время беременности активизируется образование андрогенных стероидов в коре надпочечников (наряду с кортикостероидами), и они свободно проникают к плоду через плаценту. Кроме того, повышенный уровень эндогенных андрогенов в материнском организме практически неизбежен, если у женщины имеются врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром поликистозных яичников.

Экстрагенитальные эффекты прогестерона. Прогестерон, который продуцируется в высоких концентрациях во время беременности, действует на основные материнские ткани-мишени. Среди последних — мозг, молочные железы и тимус. В гипоталамической зоне мозга повышенные уровни прогестерона оказывают отрицательную обратную связь

на пульсирующее выделение гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). ГнРГ приводит к выделению лютеинизирующего гормона из передней доли гипофиза, ответственного за фолликулогенез и реактивацию репродуктивного цикла. Гипофиз — дополнительное место отрицательной обратной связи для прогестерона. Во многих случаях прогестероновая отрицательная обратная связь ингибирует фолликулогенез и, следовательно, продукцию эстрогена, в результате чего происходит супрессия фертильности и сексуальной восприимчивости женщины.

Плацентарный прогестерон важен не только для супрессии сексуального поведения беременной женщины, но также, воздействуя на мозг, способен изменить материнское поведение. К другим гормонам, участвующим в регуляции материнского поведения, относятся пролактин и эстроген. Уровень эстрогенов, который увеличивается к концу беременности, также зависит от плаценты. Плацентарный трофобласт — главное место, где происходит превращение прогестинов в андрогены, которые служат предшественниками для ароматизации в эстрогены. В мозге самок грызунов плацентарные лактогены-1 и -2 (PL-1 и PL-2) способствуют изменению материнского поведения за счет воздействия на допаминовые рецепторы. Прогестерон и эстрогены — это стероиды, которые могут влиять на мозг, а также на окситоцинергические нейроны.

Окситоцин продуцируется в мозговых парвоцеллюлярных нейронах, он активирует материнское поведение, в то время как магноцеллюлярная продукция окситоцина важна для родоразрешения и лактации. Высокие уровни прогестерона способствуют синтезу окситоцина, но ингибируют невральные импульсы и, следовательно, выделение окситоцина. При наступлении времени родоразрешения снижение уровня прогестерона и повышение уровня эстрогенов способствуют синтезу окситоциновых рецепторов матки и молочных желез. Таким образом, за счет гормонов экстраэмбриональной трофоэктодермы, действие которых отражается на материнской нейроэндокринной системе, обеспечивается синхронизация рождения ребенка, материнской заботы и грудного вскармливания. После родоразрешения плацентарные трофобластные клетки «заглушают» материнские окситоцинергические нейроны за счет продукции и индуцирования высоких уровней прогестерона и с помощью протеолитического фермента (окситациназы), продуцируемого плацентой, приводящей окситоцин в биологически неактивную форму.

Прогестерон действует на В-рецепторы (PR-B) и играет роль в нормальном пролиферативном ответе молочных желез, действуя через плацентарный лактоген. Эти пролиферативные изменения включают беременность — ассоциированные ветвления латеральных протоков и долевую альвеолярную дифференциацию. Лактогенез не начинается до завершения беременности вследствие ингибирующих эффектов прогестерона на активность пролактина. Плацентой также продуцируется лептин (цитотрофобластами лабиринтного слоя и гигантскими клетками), уровень которого повышается с 36-й недели беременности, вплоть до родов. Это пептид также действует на продукцию молока за счет ингибирования выделения пролактина.

Прогестерон действует на вилочковую железу матери, снижая развитие лимфоцитов, индуцирует инволюцию тимуса и снижает образование зрелых Т-клеток. Механизм прогестероновой регуляции образования Т-клеток до сих пор до конца не ясен. Однако было установлено, что Т-клетки способны узнавать отцовские антигены, претерпевая клональную делецию во время беременности. Исследования, проведенные на беременных мышах с пересаженными трансплантатами вилочковой железы (перед этим была проведена тимэктомия), взятых от мышей с нулевыми мутациями прогестероновых рецепторов, продемонстрировали редукцию места имплантации и увеличение эмбриональной резорбции.

У грызунов во время беременности возрастает количество принимаемой пищи (аппетит), отложение жиров и масса тела в целом. На ранних сроках беременности, предположительно, это связано лишь с прогестероном. На поздних сроках беременности в материнской циркуляции обнаруживаются высокие уровни и прогестерона, и эстрогена, которые действуют на жировую ткань, липопротеинлипазу (LPL), которая способствует выведению триглицеридов. Прогестерон активирует активность LPL, а эстроген необходим для индуцирования продукции рецепторов прогестерона. При беременности возрастает потребление пищи, а также отложение жиров. Недостаточное потребление пищи матерью во время беременности приводит к повышению уровня плацентарного кортикотропин-рилизинг-гормона (КТРГ/CRH) и преждевременным родам.

Потребление пищи только в последнем триместре беременности недостаточно для роста и развития фетоплацентарного комплекса, который стимулируется посредством повышения выделения инсулиноподобных

факторов роста (IGFs). Повышение потребления пищи стимулируется прогестероном на ранних сроках беременности и служит для запаса энергии в форме повышенного жироотложения. Теоретически увеличение жира вместе с повышенным уровнем материнского инсулина должны приводить к уменьшению приема пищи матерью. Жир продуцирует лептин — пептид, который действует как адипозитный сигнал на мозг (ингибирует нейропептид-гамму (NPY) и стимулирует проопиомеланокортин — продуцирующий меланоцитстимулирующий гормон (MSH)), несущий ответственность, путем уменьшения потребления пищи, за восстановление нормального уровня жировой ткани. Однако потребление высококалорийной пищи поддерживается на протяжении всей беременности, несмотря на высокие запасы жира беременные женщины развивают лептинорезистентность и инсулинорезистентность (ИР) (гестационный диабет и увеличение глюкозотолерантности).

Точный механизм развития вышеперечисленного — комплексный — и зависит от плацентарных нейропептидов. Лептин продуцируется трофобластом и гигантскими клетками в соединительной зоне на материнской поверхности. Плацентарная секреция пептида в циркуляцию плода очень низкая, а в материнский кровоток — высокая. Высокие концентрации плацентарного IGF выделяются в материнский кровоток и действуют на инсулиновые рецепторы. Хорошо известно, что поддержание высоких уровней лептина и IGF приводит к понижению регуляции рецепторов, что, с другой стороны, объясняет материнскую резистентность к лептину и инсулину во время беременности. Так, уменьшение регуляции этих рецепторов приводит к увеличению потреблении пищи, жироотложению и наклонности к диабету — тема, которая требует дальнейшего изучения. Известно, что лептинорезистентность в аркуатных ядрах гипоталамуса позволяет нейропептидам, которые влияют на питание (NPY и MSH), регулироваться без отрицательной обратной связи от увеличения жироотложения. Однако интересно, что и инсулин, и IGF-1 действуют на инсулиновые рецепторы, которые активируют субстрат инсулинового рецептора-2 (IRS2) путь, а IRS2-дефицитные мыши имели высокий уровень сахара в крови, отличались повышенным потреблением пищи и ожирением. Резистин, известный полипептид, который увеличивает ИР, как было недавно установлено, продуцируется в хорионической плацентарной ткани и увеличивается в течение всей беременности.

Фертильность требует интегрирования репродуктивных метаболических сигналов. Отсутствие IRS2-рецепторов также приводит к женскому бесплодию посредством влияния и на яичники, и на гипофиз. Высокие уровни цитокинов (IGF-1), продуцируемых плацентой, увеличивают поставку нутриентов к плоду, обеспечивая высокое потребление пищи и редуцирование фертильности у беременных женщин за счет несцепленных инсулиновых рецепторов от IRS2-сигнального каскада. Сниженная регуляция инсулинорецепторного IRS2-сигнального пути в плаценте также обеспечивает повышение потребления калорий, которое увеличивает материнские жировые запасы, но не рост плода, в то время как рост плода обеспечивается за счет соединения IGF-1-сигнального каскада с другим рецептором — IRS1. Крайне важно, чтобы плацента получала адекватное кровоснабжение. Нейрокинин В, тахикинин, продуцируемый синцитиотрофобластом, — потенциальный вазоконстриктор, который действует на NK3-рецепторы в портальной и мезентериальных венах и увеличивает сердечный ритм. Во время беременности эти вазоконстрикторные эффекты призваны редуцировать большой поток крови через печень, удовлетворяя потребности плаценты, где, что парадоксально, нейрокинин В вызывает расслабление плацентарных сосудов, зависимое от концентрации нейрокинина В. Это может быть следствием действия другого плацентарного пептида семейства пролактинов, пролиферина, который продуцируется гигантскими клетками у мышей. Продукция пролиферина делает возможной миграцию трофобласта с перемещением эндотелиальных клеток (ЭК), при этом сосуды выстилаются клетками трофобласта вместо эндотелиальных. Пролиферин стимулирует миграцию ЭК и неоваскуляризацию плацентарных сосудов за счет соединения с IGF-2-рецепторами.

К положительному моменту применения прогестерона у беременных относят снижение чувства тревоги за счет *анксиолитического действия* нейростероидов — естественных метаболитов прогестерона, которые образуются в головном мозгу. Метаболит 5α-прегнанолон воздействует на ГАМКергические структуры мозга и обеспечивает нейропротекторное действие, положительно влияя на эмоциональную и психическую деятельность женщины.

Таким образом, анксиолитическое действие обеспечивается, с одной стороны, за счет снижения синтеза активного метаболита андрогенов — дигидротестостерона (метаболит отвечает за чувство агрессии и раздражения), а с другой — через прямое воздействие метаболита 5α-прегнанолона.

Прогестерон оказывает *защитное действие на эндотелий сосудов,* однако это влияние реализуется лишь при физиологических уровнях прогестерона в отличие от сверхсильной стимуляции рецепторов эндотелия в процессе лечения синтетическими прогестинами. *Усиленная стимуляция рецепторов эндотелия* синтетическими прогестинами приводит к изменению его функции, влияя на вазодилатацию, транспорт липидов, адгезию белков и как следствие на морфологическое состояние сосудистой стенки. В противоположность этому прогестерон в физиологической концентрации благоприятно воздействует на пролиферацию клеток эндотелия и гладкой мускулатуры стенки артерии и на активность макрофагов. Эти эффекты крайне важны для пациенток с гипергомоцистеинемией, поскольку, как уже не раз указывалось, это состояние является причиной повреждения эндотелия и связанных с ним патологических эффектов. Поэтому не вызывает сомнений, что у женщин с гипергомоцистеинемией и другими формами тромбофилии могут и должны применяться только препараты натурального прогестерона.

Натуральный прогестерон обладает защитным действием на ССС:

- конкурентно взаимодействует с рецепторами альдостерона в сосудах почек, миокарда;
- оказывает защитное влияние на эндотелий сосудов в синергизме с эстрогенами (апоптоз, клеточная адгезия);
- положительно влияет на гладкую мускулатуру и соединительную ткань артериальной стенки (эластичность сосудов);
- уменьшает активность макрофагов, снижает образование «пенистых клеток».

Помимо специфической гестагенной активности, прогестерон проявляет высокую *антиэстрогенную активность,* умеренный *антиандрогенный* и достаточно выраженный *антиминералокортикоидный* эффекты, которые обусловлены взаимодействием с клеточными рецепторами андрогенов и альдостерона, с 5α-редуктазой стероидов:

- конкурентно взаимодействует с рецепторами альдостерона;
- регулирует водно-электролитный баланс;
- способствует выведению жидкости и натрия.

Благодаря наличию в молекуле двойной связи между 4-м и 5-м атомом углерода прогестерон проявляет значительное, сравнимое со спиронолактоном, сродство к рецепторам альдостерона в канальцах почек, эндотелии коронарных и других сосудов. В этом отношении он практически не имеет конкурентов среди других прогестинов. Конкуренцией с альдостероном за места связывания на молекуле рецептора объясняется выраженная способность прогестерона усиливать диурез и экскрецию натрия с мочой. Тем самым он препятствует задержке избытка жидкости, которую в организме беременной женщины провоцируют эстрогены и минералокортикоиды.

10.4. Утрожестан — натуральный прогестерон

Дефицит прогестерона важно корректировать с использованием наиболее безопасного препарата, учитывая уже имеющиеся нарушения. Существующие на сегодняшний день препараты, обладающие прогестагенным эффектом, классифицированы на натуральные и синтетические.

1. *Натуральный прогестерон* — для парентерального (мази, гели, инъекции) и перорального (микронизированный — Утрожестан) применения.
2. *Синтетические прогестагены:*
   - структурно сходные прогестерону: *прегнановые* — ацетилированные (медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат, медрогестон), неацетилированные (дидрогестерон — дюфастон) и *непрегнановые производные* (демегестон, промегестон, номегестрола ацетат);
   - структурно сходные тестостерону: *этинилированные* — эстрановые (норэтиндрон-примолют-нор, норэтинодрел, линестенол, норэтиндрона ацетат, этинодиола диацетат), гонановые (левоноргестрел, дезогестрел, гестоден, норгестимат) и *неэтинилированные производные* (диеногест).

Глубокое знание фармакокинетических свойств прогестагенов и, в частности, перорального микронизированного прогестерона совершенно необходимо для правильной оценки эффективности различных форм препарата и ожидаемого клинического результата от их применения. Было изучено влияние большого количества факторов на биодоступность препарата. Доза, форма выпуска, путь введения и носитель активного вещества влияют на фармакокинетику и, в итоге, на клинический результат.

Прогестерон, полученный в промышленных условиях, ничем не отличается по химическому

akusher-lib.ru

строению от прогестерона яичников. Инъекционная форма гормона обеспечивает точное дозирование и высокую биодоступность препарата. Однако есть и такие моменты, как необходимость частых инъекций, их болезненность, нередко местное воспаление. Это особенно важно учитывать при лечении прогестероном с целью сохранения беременности, в программах донации ооцитов, оплодотворения *in vitro,* поддержки лютеиновой фазы в спонтанных или индуцированных циклах, в схемах заместительной гормонотерапии в сочетании с эстрогенами при климактерических нарушениях и т.д. Пероральный путь явно предпочтительнее по сравнению с инъекционным, но до недавнего времени он не был достаточно эффективным ввиду плохой абсорбции и частичной инактивации прогестерона в печени при первом прохождении через нее после всасывания в кишечнике.

Проблему биодоступности удалось решить в результате разработки препарата микронизированного прогестерона в желатиновых капсулах для перорального применения — Утрожестан.

Микронизированный прогестерон для перорального применения (мягкие капсулы, содержащие 100 мг прогестерона в арахисовом масле) впервые появился во Франции в 1980 г. под торговым названием УТРОЖЕСТАН (разработан фирмой «Besins-Iscovesco», Франция). Утрожестан в лекарственной форме для вагинального применения как препарат был впервые зарегистрирован в декабре 1993 года. В России лицензия на Утрожестан была получена 3 июня 1999 года. Кроме того, этот препарат был зарегистрирован в 75 странах по всему миру и известен под названиями *Утрожестан, Прожестан, Прометриум* или *Лугестерон.*

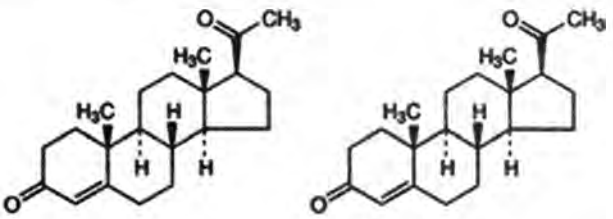
В связи с тем что препарат применяется по многим показаниям, оценить количество пациентов, которые получают его в разных странах, представляется сложным. За пятилетний период с февраля 1999 по январь 2004 г. было проведено 35 исследований, касающихся клинического применения, клинической фармакологии, психофармакологии, метаболизма и применения микронизированного прогестерона в гинекологии. При этом новых данных относительно профиля безопасности Утрожестана получено не было.

Учитывая отсутствие у Утрожестана тератогенного эффекта, он характеризуется очень широким спектром применения, который включает ряд прогестерондефицитных состояний как вне, так и во время беременности. В то же время противопоказания к его использованию очень немногочисленны и в основном ограничиваются тяжелыми заболеваниями печени.

Утрожестан — единственный на сегодняшний день препарат аналог натурального прогестерона (после инъекционной формы масляного раствора прогестерона), который получают из растительного сырья диоженина (экстрагируется из мексиканского растения дикий Ямс). Французской фармацевтической лаборатории удалось решить задачу производства натурального прогестерона в микронизированной форме. В результате научно-производственного поиска была решена сложнейшая задача многих лет работы фармакологов — был получен прогестерон, который обладает высокой биодоступностью и может безопасно применяться в акушерско-гинекологической практике.

Микронизация препарата осуществляется благодаря значительному уменьшению размера частичек вещества прогестерона. Каждая частица имеет размер менее 10 мкм и находится во взвешенном состоянии в эмульсии арахисового масла. Утрожестан применяется в капсулах по 100 мг. Микронизация прогестерона позволила повысить его биодоступность и эффективность, а также применять натуральную форму прогестерона как перорально, так и вагинально.

Одна из главных особенностей Утрожестана — его метаболизм, абсолютно идентичный метаболизму эндогенного (яичникового) прогестерона, что предопределено его химической формулой, которая не отличается от таковой эндогенного прогестерона (схема 10.2).



ПРОГЕСТЕРОН УТРОЖЕСТАН

Схема 10.2. Утрожестан — натуральный прогестерон

Особенности фармакокинетики Утрожестана. При пероральном применении метаболизм прогестерона происходит в основном в кишечнике и печени. Это наблюдение привело к неправильному представлению о невысокой биодоступности перорального прогестерона. Однако процесс микронизации способствует быстрой абсорбции препарата, что приводит

к появлению в крови адекватных концентраций прогестерона. Уменьшение размера частиц при микронизации увеличивает растворяемость прогестерона, а заключение в липосферы повышает его биодоступность. Было сделано предположение, что последнее усиливает лимфотропный механизм всасывания. Появление лекарственных форм натурального микронизированного прогестерона позволяет избежать необходимости в применении синтетических прогестагенов.

Биодоступность, т.е. степень абсорбирования прогестерона в кишечнике или через кожные и слизистые покровы, существенно зависит от размера частиц препарата и свойств растворителя. Высокая биодоступность прогестерона в составе Утрожестана достигнута благодаря оригинальной технологии микронизации и использованию липофильного растворителя прогестерона — арахисового масла с соевым лецитином.

Многие исследования были предприняты для выяснения биодоступности и фармакокинетики прогестерона при пероральном и интравагинальном применении Утрожестана. После однократного *перорального приема* 200 мг микронизированного прогестерона (две капсулы Утрожестана) концентрация гормона в плазме крови испытуемых женщин-добровольцев с отсутствующими яичниками повышалась в течение первого часа с 0,13 до 4,25 нг/мл, достигала пика (11,75 нг/мл) через 2 ч, а через 8 ч снижалась до 1,64 нг/мл. Полупериод нахождения прогестерона в крови во второй (медленной) фазе выведения равен 16–18 ч и не зависит от дозы.

По данным R. Morville и соавт. (1982), через 12 ч после приема Утрожестана содержание прогестерона в эндометрии пациенток было значительно выше, чем в контрольной группе. Пероральный прием Утрожестана сразу после еды значительно улучшает всасывание прогестерона, что повышает его биодоступность в 2 раза. Исследуя всасывание и метаболизм прогестерона после перорального приема 100 мг его микронизированной формы у женщин в постменопаузе, M.I. Whitehead и соавт. (1980) показали, что общее всасывание препарата достигает 25%, и эта величина почти соответствует суточной продукции гормона в середине лютеиновой фазы овариального цикла. Другие исследователи получили несколько меньшие величины биодоступности (15–17%), но уровень гормона в крови был близок к таковому в середине лютеиновой фазы. Хроматографический анализ показал повышение содержания естественных метаболитов прогестерона в плазме, среди которых преобладают прегнандиол, прегнанолон, 20α-дигидропрогестерон, 17α-гидроксипрогестерон. 20α-дигидропрогестерон имеет достаточно высокую прогестиновую активность, поэтому он пролонгирует гормональные эффекты введенного прогестерона. С учетом времени сохранения эффективной концентрации в крови, метаболизма, распределения и задержки прогестерона в тканях органов-мишеней, описанный фармакокинетический профиль позволил рекомендовать пероральный прием микронизированного прогестерона 2 р./сут для полноценного проявления его фармакотерапевтического эффекта.

Следует отметить значительную индивидуальную вариабельность основных фармакокинетических параметров при пероральном приеме Утрожестана, таких как максимальная концентрация в плазме и скорость метаболизма прогестерона. Эти различия обычны для всех природных и синтетических прогестинов, они определены индивидуальными особенностями активности ферментов в печени, эндометрии и других тканях.

При *интравагинальном введении* Утрожестана прогестерон быстро всасывается и уже через 1 ч достигает высокой концентрации в крови. Максимальное содержание гормона в плазме наблюдается в пределах 2–6 ч. Введение препарата по одной капсуле (100 мг) утром и вечером поддерживает на протяжении суток концентрацию гормона в среднем на уровне 9,7 нг/мл, что близко к соответствующим величинам у женщин в лютеиновой фазе физиологического овуляторного цикла (4–25 нг/мл).

В случае интравагинального применения Утрожестана биодоступность прогестерона более высокая по сравнению с пероральным приемом, индивидуальные колебания уровня гормона в крови меньшие, а эффективная концентрация поддерживается более стабильно и продолжительно.

Это является важным фактором эффективного подавления митотической активности и полной секреторной трансформации эндометрия. Основной метаболит прогестерона при интравагинальном применении — прегнандиол.

10.4.1. Клиническое применение Утрожестана

Показаниями к применению Утрожестана считаются прогестеронодефицитные состояния:

- бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности;

- предменструальный синдром;
- нарушения менструального цикла вследствие нарушения овуляции или ановуляции;
- фиброзно-кистозная мастопатия;
- пременопауза;
- заместительная гормонотерапия в случае дефицита прогестерона при нефункционирующих (отсутствующих) яичниках (донорство яйцеклеток);
- поддержка лютеиновой фазы во время подготовки к экстракорпоральному оплодотворению;
- поддержка лютеиновой фазы в спонтанном или индуцированном менструальном цикле;
- преждевременная менопауза;
- заместительная гормонотерапия в сочетании с эстрогенными препаратами;
- профилактика привычного и угрожающего аборта вследствие прогестиновой недостаточности до 12 нед. беременности.

10.4.1.1. Акушерско-гинекологическая практика

Прогестерон используют в акушерско-гинекологической практике с целью сохранения беременности при угрозе ее прерывания, при гиперпластических процессах в эндометрии, дисфункциональных маточных кровотечениях, климактерическом и предменструальном синдромах, недостаточности желтого тела, аменорее и по другим показаниям.

В контролируемом рандомизированном проспективном исследовании S. Saarikoski и соавт. (1990) было показано, что натуральный прогестерон перспективен в качестве метода лечения дисфункциональных маточных кровотечений в период пременопаузы. При сравнении Утрожестана (300 мг/сут) с норэтинстероном при применении их в течение 6 мес. в циклическом режиме с 14-го по 25-й день цикла у женщин с гистологическими признаками гестагенного дефицита (включая гиперплазию эндометрия в 50% случаев) обнаружили следующие результаты. Так, по данным гистологического исследования, ни у одной из пациенток (n = 80) через 3 и 6 мес. лечения не было выявлено признаков гиперплазии эндометрия при применении обоих препаратов, однако через 3 мес. после прекращения лечения пролиферативные и гиперпластические изменения эндометрия возникли в 24% случаев при применении норэтинстерона и в 10% — Утрожестана. В отличие от норэтинстерона применение Утрожестана не зависело от изменений уровней эстрадиола, ФСГ, ЛГ, глобулина, связывающего половые гормоны, и ЛПВП. Продолжающиеся кровотечения и типичные побочные эффекты, характерные для гестагенов (головная боль, тошнота, головокружение), стали причиной отмены препаратов у 7 пациенток в группе норэтинстерона и у 4 — в группе Утрожестана.

Изолированное воздействие эстрогенов приводит к увеличению риска развития гиперплазии и рака эндометрия при проведении заместительной гормональной терапии. При применении монотерапии эстрогенами в течение 2 лет риск рака эндометрия увеличивается в 2–30 раз и сохраняется в течение 6–16 лет после отмены терапии [Rubin G. et al., 1990]. При использовании чистых эстрогенов в течение 10 лет ежегодная частота развития рака эндометрия у женщин в постменопаузе увеличивается с 1 на 1 тыс. до 10 случаев на 1 тыс. В зависимости от используемых препаратов и дозы гиперплазия эндометрия обнаруживается у 6–12% женщин, использующих монотерапию эстрогенами в течение 12 мес., и у 10–56% пациенток при применении эстрогенов в течение 24 мес. [Thom M. et al., 1980]. Добавление соответствующей дозы гестагенов в циклическом режиме в течение минимум 12 дней на цикл позволяет свести к нулю риск развития гиперплазии и рака эндометрия под влиянием эстрогенов [Paterosn M.E. et al. 1980; Gambrell R.D., 1986; Moyer D.L. et al., 1993; Group for the PEPI Trial, 1996]. Гестагены подавляют митотическую активность эстрогенов, обеспечивая даун-регуляцию рецепторов эстрогенов, ингибируя клеточный цикл эпителиальных клеток и блокируя их пролиферацию, а также способствуя специфической дифференцировки желез и клеток [Moyer D.L. et al., 1993].

В исследовании по профилактике гиперплазии эндометрия при применении Утрожестана (200 мг/сут с 14-го по 25-й день цикла) при длительной ЗГТ (эстрожель в течение 5 лет и более) (n = 157) ни у одной из пациенток не было выявлено гиперплазии эндометрия [Moyer D.L. et al., 1991]. Блокировать митотический эффект эстрогенов позволяют гораздо меньшие дозы гестагенов, чем дозы, необходимые для индукции секреторных изменений эндометрия и кровотечений отмены.

Безопасность ЗГТ в отношении эндометрия также была подтверждена в исследовании по изучению пролиферации эндометрия с применением проточной цитометрии при использовании ЗГТ в режиме 2,5 г

эстрожеля с 1-го по 25-й день цикла в комбинации с Утрожестаном в дозе 100 мг/сут с 1-го по 25-й день цикла в течение 1 года (n = 30). Побочные эффекты терапии были минимальными — мигрень у 2 пациенток [Foidart J.M., 1993].

После обнародования результатов крупнейшего рандомизированного исследования Инициатива за здоровье женщин (Women's Health Initiative, WHI) в 2002 г. подходы к ЗГТ коренным образом изменились. Вопреки гипотезам о снижении риска ССЗ и о пользе длительного применения ЗГТ полученные данные, напротив, свидетельствовали об увеличении риска инфарктов на 29%, инсультов — на 41%, венозных тромбозов — в 2 раза, инвазивного рака молочной железы — на 26%. В результате появились рекомендации том, что ЗГТ должна использоваться в минимально эффективных дозах в течение как можно более короткого периода времени и лишь с целью устранения симптомов менопаузы. В исследовании WHI изучалось применение ЗГТ по схеме: конъюгированные эквин-эстрогены (КЭЭ) 0,625 мг + медроксипрогестерона ацетат (МПА) 2,5 мг. Влияние других препаратов и путей введения на сердечно-сосудистые риски в рандомизированных исследованиях не оценивалось, поэтому в настоящее время при назначении любых схем ЗГТ нужно ориентироваться на данные исследования WHI.

Одна из причин, объясняющая такие разочаровывающие результаты о влиянии ЗГТ на прогноз ССЗ, — влияние эстрогенов на систему гемостаза и активация провоспалительных механизмов при их применении. Так, при проведении ЗГТ выявлено увеличение уровня маркеров воспаления: С-реактивного белка, проконвертина, фактора фон Виллебранда, матриксных металлопротеиназ, способствующих разрыву атеросклеротических бляшек и атеротромбозу, активация экспрессии тканевого фактора [Cushman M. et al., 1999]. Влияние на систему гемостаза включает повреждение антикоагулянтной системы и развитие резистентности к активированному протеину С, увеличение уровня прокоагулянтных факторов (FVII, Кристмас-фактора/антигемофильного фактора В (FIX), Стюарта–Прауэра (FX), плазменного предшественника тромбопластина (FXI)), антифибринолитический эффект. Особое значение эти изменения могут иметь у лиц с генетическими формами тромбофилии и антифосфолипидным синдромом, у которых имеются хронические субкомпенсированные нарушения в системе гемостаза. У таких пациентов применение ЗГТ может сопровождаться выраженной декомпенсацией системы гемостаза и многократным увеличением риска артериальных венозных тромбозов [Макацария А.Д. и др., 2005].

В то же время имеются данные об отсутствии влияния натурального эстрогена 17β-эстрадиола на систему гемостаза и уровень СРБ при трансдермальном применении. В отличие от пероральных форм, трансдермальное введение не сопровождалось развитием резистентности к активированному протеину С и повышением уровня прокоагулянтных факторов фибриногена и FVII, не влияло на активность PAI-1 и t-PA, регулирующих систему фибринолиза [Scarabin P.Y. et al., 1997; Scarabin P. et al., 2003]. Это объясняется отсутствием эффекта первичного прохождения через печень при применении трансдермальной формы эстрадиола и, следовательно, меньшим влиянием на синтез компонентов системы гемостаза и провоспалительных факторов.

Несмотря на то, что исследования по влиянию исключительно гестагенных компонентов на систему гемостаза отсутствуют, а к основному механизму протромботического эффекта ЗГТ и оральных контрацептивов относят эффекты эстрогенов, обусловливающие гиперкоагуляцию, последние данные свидетельствуют следующее: в формировании протромботического потенциала участвует также и прогестагенный компонент. Так, было показано, что при применении линестрола происходит снижение уровня антитромбина III, при использовании МПА снижается содержание плазминогена [Conard J. et al., 1980], при одинаковых дозах эстрогена при увеличении дозы норэтинстерона увеличивается склонность к гиперкоагуляции [Meade T.W. et al., 1977]. Интересно, что натуральный прогестерон в значительно меньшей степени влияет на систему гемостаза по сравнению с синтетическими гестагенами. В исследовании Fenichel и соавт. (1982) при назначении ЗГТ, включающей натуральные препараты — 17β-эстрадиол и микронизированный прогестерон, не было выявлено влияния на прокоагулянтное, антикоагулянтное и фибринолитическое звено гемостаза.

В отличие от синтетических гестагенов (МПА, левоноргестрела) имеются данные об отсутствии влияния натурального прогестерона на метаболизм липидов, прогрессирование атеросклероза, формирование эндотелиальной дисфункции, систему гемостаза [Lobo R.A., 1992; Fahraeus L. et al., 1983; Jensen J. et al., 1987; Shangold M.M. et al., 1991; Barrett-Connor E., 1997]. Особый интерес представляет дальнейшее изучение применения натурального трансдермального

Elsner-Lib.ru

эстрадиола в сочетании с микронизированным прогестероном в составе ЗГТ. Так, при назначении такой комбинации не было выявлено влияния на систему гемостаза в отличие от схемы перорального приема эстрадиола, когда наблюдалось увеличение фрагментов 1+2 протромбина, снижение активности антитромбина III, уровня t-PA и концентрации PAI-1.

Эти данные открывают более широкие возможности применения ЗГТ на основе натуральных эстрогенов и прогестерона.

В исследовании длительностью один год было показано, что применение ЗГТ в циклическом режиме с использованием трансдермального эстрадиола (1,5 мг/сут) и вагинальной формы эстрадиола (100 мг/сут) безопасно у женщин с минимальной и умеренной артериальной гипертензией по крайней мере в течение срока, необходимого для устранения симптомов менопаузы [Spritzer P.M. et al., 2003].

При применении в составе ЗГТ (n = 123) была показана одинаковая эффективность комбинаций эстрожель (гель 17β-эстрадиола) + Утрожестан (200 мг/сут с 12-го по 25-й день цикла) и премарин (КЭЭ) + + Утрожестан в отношении борьбы с менопаузальными симптомами при отсутствии влияния на диастолическое и систолическое АД, массу тела и функцию печени. Во всех случаях доза Утрожестана была достаточной для ингибирования митотической активности эндометрия; гиперпластических изменений выявлено не было ни у одной из пациенток [Dupont A. et al., 1991].

При оценке эффективности, безопасности и переносимости Утрожестана (200 мг с 14-го по 25-й день цикла) по сравнению с медроксипрогестерона ацетатом (10 мг в день с 14-го до 25-й день цикла) при применении у женщин в менопаузе (n = 40) в сочетании с 17β-эстрадиолом (пластырь эстрадерм 50 мг 2 раза в неделю с 1-го по 25-й день) в контролируемом проспективном рандомизированном исследовании в двух параллельных группах в течение 5 лет было показано, что менструальноподобная реакция наблюдалась раньше, менструации были менее обильными и длились в течение более короткого времени при применении Утрожестана [Lorrain J. et al., 1994]. По сравнению с МПА назначение Утрожестана ассоциировалось с меньшей частотой прорывных кровотечений и, следовательно, дополнительных диагностических вмешательств. В обеих группах по результатам биопсии эндометрия значимых изменений не наблюдалось. При применении Утрожестана было выявлено статистически достоверное увеличение уровня прогестерона и 17α-гидроксипрогестерона, что позволяет сделать ЗГТ более физиологичной и сходной с естественными изменениями, которые происходят в организме у женщины во вторую фазу менструального цикла до наступления менопаузы. Влияния на защитный эффект эстрогенного компонента в отношении остеопороза, уровень глюкозы и липидов выявлено не было. Профиль переносимости для обоих препаратов расценен как одинаковый.

Данные проспективного рандомизированного (n = 875) исследования свидетельствуют о том, что микронизированный прогестерон — хорошая альтернатива для проведения ЗГТ, он высокоэффективен, лучше переносится и характеризуется разумным соотношением цена/качество [Ryan N. et al., 2001].

Полученные данные позволяют говорить о том, что натуральные препараты в составе ЗГТ эффективны и безопасны по сравнению с синтетическими аналогами. Однако эти предварительные результаты требуют подтверждения в крупных рандомизированных исследованиях. Кроме того, предстоит изучить эффекты натуральных препаратов ЗГТ и возможность такой терапии у пациенток с различными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений (артериальной гипертензией, сахарным диабетом, различными формами тромбофилии, у пациенток с тяжелыми акушерскими осложнениями в анамнезе, для которых стандартные режимы ЗГТ абсолютно противопоказаны).

В рандомизированном исследовании с плацебо-контролем Women's Health Initative (WHI), а также в эпидемиологическом исследовании Million Women Study (MWS) (Исследование миллиона женщин) было показано увеличение риска развития рака молочной железы у женщин, получающих терапию эстрогенами и комбинированную терапию эстрогенами и гестагенами в рамках ЗГТ. Для всех видов ЗГТ увеличение риска становится значимым через несколько лет применения и возрастает пропорционально длительности лечения; тем не менее этот риск возвращается к исходному уровню через несколько лет (максимум через 5 лет) после прекращения терапии. В то же время в исследовании WHI риск развития рака молочной железы у женщин, перенесших гистерэктомию, у которых применялись только конъюгированные эстрогены, был сравним с таковым у пациенток, получавших плацебо.

Исследование MWS отметило, что относительный риск развития рака молочной железы, связанный с применением КЭЭ и эстрадиола ($Э_2$), возрастал при

добавлении гестагенов, как при использовании терапии в постоянном, так и в циклическом режиме, и не зависел от типа гестагена. Данные о различии риска при разных способах введения препаратов отсутствуют. По сравнению с женщинами, которые никогда не получали ЗГТ, применение различных типов эстроген-гестагеновой ЗГТ ассоциируется с увеличением риска развития рака молочной железы (относительный риск (ОР) равен 2,00 и его 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,88 до 2,12) по сравнению с монотерапией эстрогенами (ОР = 1,30; 95% ДИ от 1,21 до 1,40).

Тем не менее последние данные свидетельствуют о меньшем риске развития рака молочной железы при применении натурального прогестерона по сравнению с синтетическими гестагенами (ОР = 0,9 (0,7–1,2) и 1,4 (1,2–1,7) соответственно; $p < 0{,}001$) [Fournier A. et al., 2005].

Важно отметить, что различия в метаболизме при разных путях введения микронизированного прогестерона могут обусловливать различия его эффектов при пероральном и вагинальном применении. Так, при пероральном приеме происходит образование метаболитов 5α- и 5β-преган-3α-ол-20-она, которые, взаимодействуя с рецепторным комплексом GABAa, обусловливают развитие гипнотического, анксиолитического и противосудорожного эффектов. В то же время при вагинальном применении уровни прегнанолонов подвергаются минимальным изменениям. Таким образом, эффекты микронизированного прогестерона на ЦНС можно регулировать в зависимости от пути введения препарата. Так, положительный эффект при пероральном приеме прогестерона можно ожидать при нарушениях настроения и сна в период менопаузы, при предменструальном синдроме, тогда как вагинальный путь введения ассоциируется с более предсказуемыми изменениями эндометрия при отсутствии влияния на ЦНС [de Lignieres et al., 1995]. Следует отметить, что подобные эффекты не характерны для синтетических гестагенов, в частности МПА, пути метаболизма которых отличаются от таковых у натурального прогестерона. Так, было показано более благоприятное влияние микронизированного прогестерона по сравнению с МПА на качество сна [Montplaisir J. et al., 2001] и на настроение [Cummings J.A. et al., 2002] у пациенток в постменопаузе.

Несмотря на противоречивые данные об эффективности прогестерона в купировании предменструального синдрома [Dennerstein L. et al., 1985; Wyatt K. et al., 2001] и данные метаанализа 2006 года о его неэффективности при предменструальном синдроме [Ford O. et al., 2006], микронизированный прогестерон определенно играет полжительную роль в устранении таких симптомов, как тревожность, раздражительность [Baker E.R. et al., 1995]. Положительное влияние прогестерона на нервную систему может быть обусловлено эффектами его метаболитов 3- и 5-прегнанолона, которые в основном образуются при пероральном применении препарата. В отличие от синтетических гестагенов, например МПА, оказывающих неблагоприятный эффект на ЦНС и способствующих проявлению симптомов депрессии, натуральный прогестерон, наоборот, оказывает анксиолитический эффект. Таким образом, различия в структуре и метаболизме натурального и синтетических гестагенов выражаются в различиях их эффектов. При выборе препарата для лечения предменструального синдрома и перименопаузальных расстройств нельзя недооценивать этот фактор [Martorano J.T. et al., 1998]. При этом препаратом выбора является натуральный прогестерон.

По данным проспективного рандомизированного двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования M. Shangold и соавт. (1991), применение Утрожестана в дозе 300 мг/сут позволяет добиться отмены появления кровотечений у 90% пациенток со вторичной аменореей, что статистически достоверно превышало результаты, полученные при применении плацебо ($p < 0{,}0002$). Частота побочных эффектов при применении Утрожестана в дозе 200 и 300 мг/день и плацебо не различалась. Кроме того, не было выявлено влияния Утрожестана на уровень холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов. Учитывая отсутствие тератогенного эффекта микронизированного прогестерона, его использование для лечения вторичной аменореи не требует обязательного исключения беременности, в отличие от ситуации, когда применяется МПА.

10.4.1.2. Лечение и профилактика осложнений беременности

Невынашивание беременности относится к достаточно распространенной патологии, причем в 40% случаев ее причина — недостаточное образование прогестерона желтым телом, а иногда и плацентой. Неблагоприятная социально-экономическая и экологическая обстановка, широкое распространение абортов, вредных привычек, инфекционных болезней мочеполовой системы способствуют ранним самопроизвольным абортам и поздним выкидышам.

Вагинальная форма прогестерона признана эффективной для лечения первичного и вторичного бесплодия на фоне лютеиновой недостаточности, поддержки лютеиновой фазы при спонтанном индуцированном менструальном цикле [Ginsburg K.A., 1992], при проведении ЭКО [Solimam S. et al., 1994; Friedler S. et al., 1999; Posaci C. et al., 2000; Martinez F. et al., 2000; Kleinstein J. et al., 2005] и донорстве яйцеклетки [Devroey P. et al., 1998].

Вагинальная форма более предпочтительна по сравнению с пероральной в связи с высокой скоростью метаболизма последней в ЖКТ вследствие эффекта первичного прохождения через печень, тогда как при вагинальном применении прогестерона удается добиться высокой биодоступности гормона и его поступления в эндометрий при минимальном системном воздействии и хорошей переносимости [Tavaniotou A. et al., 2000; Pouly J.L. et al., 1997; Kleinstein J. et al., 2005].

Ряд исследований свидетельствует об эффективности применения микронизированного прогестерона для профилактики повторных выкидышей, обусловленных лютеиновой недостаточностью, а также невынашивания беременности неясной этиологии, однако эффективность прогестерона необходимо продолжать изучать в проспективных исследованиях [Walch K.T. et al., 2008; Daya S., 1989]. Положительный эффект при синдроме потери плода при применении микронизированного прогестерона связывают не только с его эндокринными эффектами, но и с иммуномодулирующей и иммуносупрессивной активностью. Пролонгирование беременности во многом обусловлено развитием толерантности к наполовину чужеродному плоду, что обеспечивается изменением локального баланса цитокинов, про- и противовоспалительных медиаторов, молекул адгезии. Считается, что эффекты прогестерона опосредованы PIBF, индуцирующим продукцию цитокинов Th_2. Кроме того, прогестерон регулирует эффекты NK-клеток и экспрессию гена HLA-G [Walch K.T. et al., 2008], участвующих в выработке толерантности иммунной системы матери к плоду и сохранении беременности.

Важно отметить, что эффекты натурального прогестерона могут значительно отличаться от его синтетических аналогов. Так, при применении вагинальной формы микронизированного прогестерона, но не при назначении дидрогестерона было выявлено улучшение показателей кровотока в спиральных артериях у пациенток с угрозой самопроизвольного аборта (n = 53) [Czajkowski K. et al., 2007].

10.4.1.3. Профилактика преждевременных родов

В последнее время большое внимание уделяется использованию натурального прогестерона Утрожестан с целью профилактики преждевременных родов. Предупреждение преждевременных родов стало одной из основных задач перинатальной медицины. Лечение этой патологии состоит в применении медикаментозных средств, среди которых самые распространенные — β-миметики. Однако они вызывают развитие некоторых побочных явлений, в основном со стороны ССС матери.

Токолитическое действие натурального прогестерона давно привлекало внимание клиницистов. Патофизиологическим основанием применения прогестерона в качестве токолитика является т.н. теория «прогестеронового блока», основанная прежде всего на результатах экспериментальных исследований на животных и ставшая популярной после выхода в свет работ Csapo в 1956 г. У различных видов животных прогестерон ингибирует сокращения матки за счет ингибирования формирования межклеточных контактов, носящих названия *gap-junction*, кроме того, прогестерон является антагонистом эффектов окситоцина и простагландинов. Предполагается также влияние прогестерона на созревание шейки матки, что, возможно, обусловлено ингибирующим эффектом прогестерона на синтез простагландинов.

Во Франции в 80–90-х годах XX в. микронизированный прогестерон часто назначался в высоких дозах (900–1200 мг/сут) для лечения угрозы преждевременных родов в качестве токолитика. По данным за отчетный период с 1 июля 1997 по 31 января 1998 г., 2% от общего объема продаж было использовано для назначения с целью лечения угрозы преждевременных родов (по сравнению с 4% в 1996 г.) [Plas J.N., 1998].

Однако наряду с данными исследований с далеко не рациональным дизайном и статистической достоверностью об эффективности применения микронизированного прогестерона при угрозе преждевременных родов и возможности снижения дозы β-миметиков [Noblot. C. et al., 1991] появились сообщения о случаях цитолитических повреждений печени и развития холестаза при применении прогестерона во II и III триместрах беременности. В контролируемом двойном слепом исследовании у женщин с умеренно выраженной угрозой преждевременных родов в III триместре (n = 201) было показано, что пероральное применение микронизированного прогестерона в дозе 900–1200 мг/сут может

повышать риск развития холестаза у предрасположенных лиц [Benifla J.L., 1997].

Интерес к этой проблеме возник снова после появления в свет двух крупных рандомизированных исследований, в одном из которых для профилактики угрозы преждевременных родов был применен 17α-гидроксипрогестерона капроат, а в другом — вагинальные суппозитории микронизированного прогестерона. Эти исследования стали стимулом к более углубленному изучению механизмов действия прогестерона. В исследовании E.B. da Fonseca (2003) 142 пациентки с высоким риском угрозы преждевременных родов, среди которых у 90% подобное осложнение наблюдалось во время предыдущих беременностей, были рандомизированы для получения вагинальных суппозиториев прогестерона в дозе 100 мг/сут или плацебо в сроке с 24-й по 34-ю неделю беременности. В группе лечения частота преждевременных родов до 37 нед. оказалась статистически достоверно ниже (13,8%) по сравнению с группой плацебо (28,5%). Аналогичные данные были получены и для преждевременных родов до 34 нед. беременности (2,8% по сравнению с 18,6%).

В многоцентровое исследование P.J. Meis и соавт. (2003) включали женщин с преждевременными родами в анамнезе, связанными либо со спонтанным вступлением в роды, либо с преждевременным излитием околоплодных вод. Женщин рандомизировали в соотношении 2:1 для получения еженедельных инъекций 17α-гидроксипрогестерона капроата в дозе 250 мг или плацебо, начиная с 16–20 нед. беременности, вплоть до 37 нед. беременности. Первоначально в исследование планировалось включать 500 человек, что позволило бы выявить статистически достоверные различия при снижении риска угрозы преждевременных родов на 37% и более. Однако первичные результаты были настолько хороши, что контрольный комитет посчитал неэтичным дальнейшее включение пациенток в контрольную группу после рандомизации 310 женщин в группу лечения и 153 женщин в контрольную группу. В этом исследовании частота преждевременных родов до 37 нед. беременности при применении прогестерона снизилась с 54,9 до 36,6%. Такие же данные были получены и для снижения риска преждевременных родов до 35 нед. (с 30,7 до 20,6%) и до 32 нед. беременности (с 19,6 до 11,4%). Важно, что эти результаты нашли отражение и в улучшении исходов для плода. Так, было выявлено статистически достоверное снижение риска рождения детей с массой тела менее 2500 г, а также развития у новорожденных таких осложнений, как внутрижелудочковые кровоизлияния, некротизирующий энтероколит, снижение потребности в искусственной вентиляции легких. Лечение было особенно эффективным у женщин с преждевременными родами в анамнезе на сроках 20–27 нед.

Данные метаанализа 7 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных в период с 1966 по 2005 г., свидетельствуют в пользу профилактического применения прогестерона у женщин из группы высокого риска по возникновению преждевременных родов. Итоги метаанализа свидетельствуют о снижении частоты преждевременных родов при применении прогестерона, что положительно отражается на перинатальной заболеваемости и смертности [Dodd J.M. et al., 2005]. В то же время информация о неблагоприятных эффектах прогестерона при его применении для профилактики преждевременных родов ограничена [Dodd J.M., 2007].

В контролируемом рандомизированном исследовании были показаны преимущество применения вагинального прогестерона для профилактики преждевременных родов (0% по сравнению с 29,6% в группе плацебо, $p = 0{,}014$) и тенденция к снижению частоты развития острого респираторного дистресс-синдрома у новорожденных у женщин с ультразвуковыми признаками укорочения шейки матки во II триместре беременности [de Franco E.A. et al., 2007].

Токолитическое действие прогестерона достаточно в 80% случаев для предупреждения преждевременных родов, хотя действие прогестерона, принятого перорально, не такое интенсивное и не такое быстрое, как при внутривенном введении β-миметиков. Число маточных сокращений уменьшается практически на 50% через 1 ч после приема 400 мг микронизироанного прогестерона.

Следующие приемы прогестерона целесообразно назначить через 4–8 ч, в зависимости от степени клинических проявлений угрозы преждевременных родов. В последующие дни препарат назначается каждые 8 ч, затем доза уменьшается до 200–300 мг 3 раза в сутки.

Сочетанное применение β-миметиков и микронизированного прогестерона позволяет значительно сократить время внутривенной инфузии токолитиков (в 1,8–2 раза) и существенно уменьшить их общую дозу (в 3,5 раза). Кроме того, появляется возможность более раннего перехода на удобный пероральный путь приема β-миметиков.

Это позволяет значительно снизить как дозу β-миметиков, так и продолжительность их применения.

Снижение дозы назначаемых β-миметиков является чрезвычайно важным, так как эти препараты приводят к опасности развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как сердцебиение, повышение артериального давления, диспноэ, отек легких, ишемия миокарда, что крайне важно у пациенток с гипергомоцистеинемией и другими формами тромбофилии, а также при наличии экстрагенитальных заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек, системная красная волчанка, метаболический синдром и пр.). Этих осложнений следует особенно опасаться в случае многоплодной беременности, когда увеличивается объем плазмы и еще больше возрастает опасность сердечно-сосудистых осложнений.

Следует отметить, что ни в одном из последних рандомизированных исследований не было отмечено развития серьезных побочных эффектов при применении микронизированного прогестерона, в т.ч. цитолиза и холестаза.

К препаратам, назначаемым во время беременности, естественно, предъявляются беспрецедентные требования по безопасности. Определенное беспокойство вызывает применение во время беременности ненатуральных гестагенов, обладающих андрогенной активностью, что может стать причиной маскулинизации плодов женского пола. 17α-гидроксипрогестерон переставляет собой метаболит прогестерона, который образуется в естественных условиях. Прогестерон и 17α-гидроксипрогестерон синтезируются во время беременности в больших количествах, которые значительно превышают поступающиеся извне дозировки. Кроме того, 17α-гидроксипрогестерон не обладает андрогенной активностью. С учетом всех этих данных маловероятно, что вещество, образующееся в больших количествах во время физиологической беременности и не обладающее андрогенным потенциалом, может быть небезопасным во время беременности. В исследованиях на животных андрогенной, глюкокортикоидной активности, вирилизирующих (в отношении плодов женского пола) и тератогенных эффектов этого препарата выявлено не было [Carbone J.P. et al., 1993]. Безопасность гидроксипрогестерона капроата для матери и плода у человека ученые отметили в хорошо контролируемых клинических исследованиях. Так, в когортном исследовании в Германии при анализе 11 643 беременностей не было выявлено увеличения частоты пороков развития у плодов, рожденных от матерей, получавших во время беременности 17α-прогестерона капроат [Michaelis J. et al., 1983]. Аналогичные результаты о безопасности прогестерона для потомства получили в ряде других исследований [Resseguie L.J. et al., 1985; Varma T.R. et al., 1982]. При проведении ряда психологических тестов у подростков мужского пола, матери которых во время беременности получали гидроксипрогестерона капроат, различий по сравнению контрольной группой обнаружено не было [Kester P.A., 1984]. О безопасности этого препарата также свидетельствуют результаты метаанализов [Raman-Wilms L. et al., 1995], заключающие, что «доказательства возможных неблагоприятных эффектов при назначении 17α-гидроксипрогестерона капроата во время беременности отсутствуют». Таким образом, как экспериментальные исследования с участием животных, так и большой объем клинических данных свидетельствуют о безопасности 17α-гидроксипрогестерона при применении во время беременности для матери и плода. Однако назначения этого препарата для профилактики преждевременных родов до 16 нед. беременности все же рекомендуется избегать.

Таким образом, наиболее изученным на сегодняшний день препаратом для профилактики угрозы преждевременных родов среди гестагенов является 17α-гидроксипрогестерона капроат, который чаще всего назначался в дозе 250 мг 1 р./нед., и микронизированной прогестерон. Использование для этих целей перорального микронизированного прогестерона, а также более углубленное изучение фармакокинетики различных форм прогестерона при применении по этим показаниям требуют дальнейших исследований.

Таким образом, на сегодняшний день установлена эффективность прогестерона для профилактики преждевременных родов у женщин с высоким риском этого осложнения, т.е. у женщин с преждевременными родами в анамнезе, развившимися спонтанно либо вследствие преждевременного излития околоплодных вод. Тем не менее у женщин с более низким риском эффект прогестерона может быть не столь выраженным. В настоящее время продолжаются исследования по возможности применения прогестерона для профилактики преждевременных родов у пациенток с другими факторами риска, включая истмико-цервикальную недостаточность и многоплодную беременность. Большое значение, вероятно, могут иметь сроки начала терапии, которая с учетом полученных в ряде исследований данных должна быть подключена не позже 24-й недели беременности, а лучше как можно раньше при достижении срока 16 нед. беременности и проводиться

вплоть до 36 нед. Кроме того, важно отметить, что использование прогестерона для лечения, а не для профилактики преждевременных родов, в качестве токолитического агента не показало свою эффективность [Noblot G. et al., 1991]. Вероятно, при уже запущенных патологических и физиологических процессах, которые включают формирование межклеточных контактов в миометрии и активацию воспалительного каскада, применение прогестерона уже больше не может эффективно противостоять этим механизмам. В настоящее время в стадии разработки находится новая концепция по профилактике преждевременных родов, включающая применение микронизированного прогестерона у женщин из группы высокого риска (например, при истмико-цервикальной недостаточности и ее коррекции путем наложения швов на шейку матки и у пациенток с бактериальным вагинозом, у которых проводится антибиотикотерапия).

Таким образом, вагинальное применение Утрожестана у женщин из группы высокого риска в настоящее время представляется эффективным. Дальнейшее применение прогестерона у этой группы пациенток должно сопровождаться контролем функции печени и анализом соотношения риска и преимуществ лечения.

10.4.1.4. Применение Утрожестана при генетических формах тромбофилии и антифосфолипидном синдроме

Патогенез большинства осложнений беременности связан с нарушением процессов имплантации, инвазии трофобласта в децидуальную оболочку, плацентации. Процесс имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатым процессом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий, который нарушается при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания.

По нашим данным, в патогенезе синдрома потери плода нередко лежит сочетание форм тромбофилии (генетической, приобретенной, гипергомоцистеинемии) с другими факторами, такими как эндокринный. Например, при наличии АФС имеет место влияние на β-ХГЧ и вторичное снижение концентрации прогестерона.

Физиологическое течение беременности сопровождается значительными изменениями в системе гемостаза и, в частности, в области маточно-плацентарного кровотока. Такая физиологическая адаптация необходима для обеспечения по меньшей мере двух важных функций: а) интеграции быстро увеличивающегося материнского и плодового кровотоков в области их «границы раздела» — плаценты; б) эффективности контроля кровотечений со стороны плаценты при ее отделении во время родов.

Изменения в свертывающей системе при физиологически протекающей беременности представлены слабой локальной активацией свертывания в маточном сосудистом русле, сопровождающейся повышенным синтезом фибриногена и других факторов свертывания в сочетании со слабым снижением уровня естественных ингибиторов свертывания крови. Важно отметить, что снижение фибринолитической активности в маточном кровотоке влияет и на состояние свертывающей системы в периферическом кровотоке у беременной. Как интра-, так и экстраваскулярная депозиция фибрина является частью физиологического процесса при имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта в области плацентарного ложа. Однако недавние исследования показали, что клетки трофобласта ответственны не только за контроль физиологической депозиции фибрина в области плацентарного ложа, но и за повышенную депозицию фибрина, которая наблюдается при осложненном течении беременности. Процесс регуляции фибринолиза зависит в первую очередь от активности активаторов плазминогена (t-PA, u-PA) и от уровня синтеза и секреции ингибитора активации плазминогена и их взаимодействия. Дисбаланс маточно-плацентарного фибринолитического контроля при синдроме задержки роста плода (СЗРП) и гестозе в результате повышенной продукции PAI-1 ответственен не только за повышение депозиции фибрина в маточных сосудах и снижение маточно-плацентарного кровотока: ему принадлежит важная роль в снижении степени инвазии трофобласта на ранних сроках беременности, что также создает предпосылки для развития в дальнейшем ПЭ и СЗРП.

Ранние преэмбрионические потери в основном связаны с дефектами имплантации плодного яйца. Процесс имплантации начинается на 6-й день после овуляции и представляет собой не односторонний процесс активной инвазии, а своеобразный энзиматический «обмен» между бластоцистой и эндометрием, для которого необходима гормональная стимуляция и определенная «зрелость» эндометрия. В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания PAI-1

и TF, снижение уровней t-PA и u-PA, металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора — эндотелина-1. Эти физиологические механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлены на предотвращение образования геморрагии при дальнейшей инвазии трофобласта. Со своей стороны, бластоциста синтезирует t-PA и u-PA и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их излишний синтез, в свою очередь, регулируется хорионическим гонадотропином (ХГ). В процессе «дозированного» разрушения матрикса под действием ферментов, выделяемых бластоцистой, клетки эндометрия, которые содержат определенное количество экстраваскулярного фибрина, не фагоцитируются, а как бы «отодвигаются» посредством «контактного ингибирования». Эта фаза процесса имплантации носит название «аваскулярной» или иначе — «гистиотрофной». Следует отметить, что это наиболее уязвимая фаза имплантации: часто такие факторы, как вирусы, токсины, антитела и пр., могут непосредственно влиять на полноценность имплантации. С точки зрения влияния тромбофилии, наиболее яркие примеры — полиморфизм PAI-1 и другие генетически обусловленные дефекты фибринолиза и АФС (см. рис. 5.1).

В условиях гипофибринолиза (как в результате полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. Если при этом еще имеет место и циркуляция АФА, то это усугубляет ситуацию, поскольку АФА не только способны усиливать протромботические механизмы и потому десинхронизировать процессы фибринолиза и фибринообразования, но и могут изменять поверхностные предимплантационные характеристики плодного яйца — как заряд, так и конфигурацию.

Если же рассматривать этот вопрос в контексте перечня неудач ЭКО, то, с нашей точки зрения, помимо неучета тромбофилии, дополнительно негативную роль играет вспомогательная терапия с массивной гормонотерапией. В ряде случаев у пациенток с диагнозом бесплодие могут иметь место ранние преэмбриональные потери, которые клинически маскируются нерегулярным менструальным циклом.

Возвращаясь к эффектам тромбофилии, следует отметить, что страдают не только ранняя (аваскулярная) фаза имплантация, но и более поздние этапы имплантации (гемотрофная фаза) и плацентации. Гемотрофная (васкулярная) фаза имплантации начинается с 12 дней после овуляции: между пролиферирующими клетками трофобласта образовываются лакуны, которые в дальнейшем увеличиваются, сливаются и преобразовываются в межворсинчатое пространство плаценты. Именно в эту фазу происходит активный контакт с плазмой матери: трофобласт внедряется (разрушая их) в тонкостенные материнские сосуды, из которых кровь свободно изливается в лакуны трофобласта. К 21-му дню после овуляции ворсины трофобласта уже достаточно васкуляризированы и можно констатировать факт установления маточно-плацентарного кровотока. Факторы, обеспечивающие инвазию трофобласта и нормальное развитие плаценты на ранних стадиях, очень многообразны: факторы роста, цитокины, интегрины, молекулы адгезии, антигены комплекса гистосовместимости (преимущественно класса 1) и др. Тромбофилия, в т.ч. вызванная АФА, напрямую или опосредованно влияет на процесс имплантации и ранние эмбриональные стадии.

Отдельно хотелось бы обсудить роль АФА в патогенезе СПП, поскольку эффекты АФА чрезвычайно многообразны в отличие от изолированной формы генетической тромбофилии, что обусловлено, по-видимому, большей гетерогенностью различных антител, объединенных общим термином «антифосфолипидные антитела». Именно поэтому наиболее неблагоприятен прогноз при сочетании АФС с генетической тромбофилией: в таких случаях протромботическая тенденция становится непропорционально выше, и реализация возможна не только в форме тромботического поражения микроциркуляции и СПП, но и в форме макротромбозов. Тромбирование сосудов микроциркуляторного русла в условиях тромбофилии ответственно за широкий спектр акушерских осложнений — от СЗРП до антенатальной гибели плода (АГП), мертворождений и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. В то же время неблагоприятный фон имеет место уже с момента имплантации и дифференцировки трофобласта.

Повреждающее действие АФА может осуществляться несколькими путями:

- изменяются адгезивные характеристики предимплантационного эмбриона;

- нарушается слияние синцития;
- снижается глубина инвазии трофобласта;
- подавляется продукция хорионического гонадотропина (см. рис. 5.2);
- усиливаются тромботические тенденции за счет предоставления матриц для реакций свертывания.

Последний момент объясняет положительный эффект от антикоагулянтной терапии с самых ранних сроков. Эти механизмы также позволяют объяснить неудачные попытки искусственного оплодотворения и пересадки эмбриона у женщин с АФА. Если роль тромбофилии в патогенезе потерь плода в настоящее время интенсивно изучается, то роль тромбофилии в патогенезе ПЭ стала изучаться сравнительно недавно. По-видимому, это обстоятельство связано с тем, что ПЭ считается полиэтиологичным синдромом, а нарушения в гемостазе рассматривались как вторичные явления: хорошо известно, что ПЭ сопровождается развитием ДВС-синдрома.

Наш опыт свидетельствует, что патогенетически обоснованная профилактика позволяет во всех случаях предупредить рецидив тромбоза и в абсолютном большинстве случаев (92–96%) значительно улучшить исходы беременности. При этом достоверно лучшие исходы имеют место у пациенток, которые получают противотромботическую профилактику низкомолекулярным гепарином с ранних сроков беременности и в фертильном цикле. Что касается оптимизации профилактики, то в связи с выяснением новых форм тромбофилии (таких, например, как PAI-1) и роли фибринолиза на ранних этапах имплантации нам представляется весьма многообещающим включение гирудотерапии в процесс подготовки пациенток в фертильном цикле.

Профилактика у пациенток с акушерскими осложнениями в анамнезе заключается в предгравидарной подготовке с применением фолиевой кислоты (4 мг/сут при гипергомоцистеинемии и/или мутации MTHFR C677T), аспирина в низких дозах (75 мг/сут), натурального прогестерона, витаминов группы В, антиоксидантов (Омега-3-полиненасыщенных жирных кислот), НМГ при повышенных маркерах тромбофилии; в дальнейшем во время беременности мы применяем натуральный прогестерон и аспирин у пациенток с АФС, Манге-B_6, поливитамины и НМГ под контролем D-димера в течение всего периода гестации и как минимум в течение 10 дней после родов (табл. 10.2).

У беременных с АФС применение микронизированного прогестерона имеет особое значение, поскольку известно, что АФА чрезвычайно гетерогенны как по своей структуре, так и по эффектам: ряд из них обладают анти-ХГЧ-эффектом, т.е. подавляют продукцию хорионического гонадотропина, что влечет за собой недостаточную прогестероновую поддержку беременности. Характерно, что в такой ситуации введение извне ХГЧ неэффективно. Таким образом, единственно возможный путь — замещение дефицита прогестерона. Поскольку, с одной стороны, гормональный препарат должен применяться в условиях тромбофилии, то к нему и особенные требования — он не должен обладать потенциально протромботическим эффектом: этому условию отвечает Утрожестан.

Таблица 10.2

Профилактика акушерских осложнений у пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС

Фертильный цикл	Триместры		Послеродовый период
	I	II–III	
Аспирин (75–81 мг) Витамины группы В Фолиевая кислота (400 мкг/сут — 4 мг/сут при гипергомоцистеинемии, мутации MTHFR C677T НМГ при повышенных маркерах тромбофилии (D-димер, TAT, F1+2)* Омега-3 Натуральный прогестерон Гирудотерапия +/–	НМГ под контролем D-димера Фолиевая кислота Натуральный прогестерон Поливитамины для беременных	НМГ под контролем D-димера** Аспирин (75–81 мг) (до 38-й недели) Фолиевая кислота Натуральный прогестерон (до 28–35-й недели) Поливитамины для беременных Магне-B_6 (с 12–14-й недели)	НМГ 6 нед. после родов Переход на варфарин по показаниям Поливитамины для беременных и кормящих матерей

* Для профилактики остеопороза одновременно с НМГ рекомендуется назначать препараты кальция (в дозе 1500 мг/день).

** НМГ отменяется за 24 ч до кесарева сечения или с началом родовой деятельности и возобновляется через 6–8 ч после родоразрешения.

akusher.ru

С другой стороны, так как АФА не только на гормональном уровне вмешиваются в течение беременности, изменяют адгезионные свойства предимплантационного эмбриона, но и прежде всего изменяют свойства экстрацеллюлярного матрикса слизистой эндометрия и способствуют тромбированию «ранних» сосудов плаценты, абсолютно необходимо назначать микронизированный прогестерон Утрожестан не изолированно, а в сочетании с НМГ (схема 10.3).

Нами разработана тактика профилактики осложнений беременности у пациенток с тромбофилией, эффективность которой при начале лечения еще на преконцепционном этапе превышает 90%. Значительно в меньшей степени терапия эффективна в начале лечения при уже проявившихся клинически акушерских осложнениях во II–III триместрах беременности. При этом удается лишь замедлить развитие патологического процесса, тогда как преконцепционная профилактика позволяет прервать патологический процесс, зарождающийся в момент имплантации эмбриона и инвазии трофобласта.

Описанные свойства натурального прогестерона Утрожестана обусловливают его эффективность и безопасность не только у беременных с эндокринными факторами, но и у беременных с тромбофилией, эндотелиопатией, свойственных гипергомоцистеинемии.

Схема 10.3. Эффективность комбинированного применения Утрожестана и низкомолекулярного гепарина на разных сроках беременности

akusher-ip.ru

10.4.1.5. Утрожестан у беременных с метаболическим синдромом

В случае выявления у женщин с метаболическим синдромом дефицита прогестерона, а также НЛФ по тестам функциональной диагностики мы рекомендуем назначать микронизированный прогестерон (схема 10.4).

Как правило, у пациенток с МС и синдромом поликистозных яичников практически всегда имеет место относительная или абсолютная прогестероновая недостаточность и гиперандрогения.

Утрожестан обладает эффектом контроля за уровнем андрогенов, снижения активности андрогенов при гиперандрогении, способствует сохранению беременности и, что имеет принципиальное значение, не влияет отрицательно на половую дифференцировку мозга плода. Это исключительно важно для дальнейшего правильного развития половой системы ребенка и его репродуктивного и психического здоровья во взрослом периоде жизни.

Независимо от способа введения микронизированный прогестерон не обладает антигонадотропной активностью и не подавляет продукцию прогестерона яичниками, также не имеет ребаунд-эффекта при отмене. Среди важного свойства препарата выделяют отсутствие отрицательного влияния на углеводный и липидный обмен, свертывание крови, артериальное давление (обладает легким гипотензивным действием за счет антиальдостеронового действия). Благодаря умеренному антиальдостероновому эффекту не вызывает задержку жидкости в организме и увеличения массы тела; в отличие от препаратов синтетических прогестинов не способствует развитию депрессии, а в сравнении с масляным

Схема 10.4. Применение препарата натурального прогестерона (Утрожестан) у женщин с метаболическим синдромом

akusher-lib.ru

раствором прогестерона (инъекционная форма) отлично переносится.

Основные метаболиты Утрожестана неотличимы от метаболитов эндогенного прогестерона, поэтому они не имеют непредсказуемых побочных эффектов. Все эти свойства Утрожестана важны в случае применения его у женщин с ожирением и МС.

10.4.1.6. Пути введения, дозировки и безопасность применения Утрожестана

Возможны пероральный и вагинальный пути введения Утрожестана. При пероральном введении препарата максимальная концентрация достигается через 2 ч, но затем постепенно снижается, достигая низких значений через 6–7 ч. При вагинальном введении максимальная концентрация достигается через 4–6 ч, но держится на достаточно высоком уровне до 24 ч. Средняя концентрация составляет 9,5–10 нг/мл.

Таким образом, при приеме 200 мг Утрожестана в сутки концентрация препарата соответствует концентрации прогестерона в лютеиновую фазу цикла. При приеме доз, превышающих 200 мг, концентрация прогестерона аналогична таковой в первом триместре беременности.

При вагинальном пути введения Утрожестана повышается биодоступность препарата к матке, Утрожестан накапливается в матке, в эндометрии, постепенно повышается уровень прогестерона в плазме крови.

После проведения стимуляции суперовуляции и переноса эмбриона очень важна поддержка желтого тела. Во-первых, возможен исходный дисбаланс у ряда женщин, во-вторых, антагонисты ГнРГ активируют 20α-гидроксистероиддегидрогеназу, которая способствует расщеплению прогестерона и накоплению 20α-гидроксипрогестерона. Кроме того, более высокий уровень эстрадиола в цикле стимуляции овуляции требует и более высокого уровня прогестерона для сохранения нормального соотношения эстрадиол/прогестерон. К тому же низкий уровень эндогенного ЛГ при применении агонистов гонадолиберина является причиной неполноценного желтого тела.

С целью восполнения дефицита прогестерона в спонтанном или индуцированном менструальном цикле Утрожестан назначают по 200–300 мг/сут в 2 приема, начиная с 17-го дня цикла в течение 10 дней. В случае задержки менструации или при наступлении беременности прием препарата следует возобновить. При использовании Утрожестана в циклах ЭКО его вводят в удвоенной дозе, начиная со дня инъекции хорионического гонадотропина. При наличии диагностированной гиперандрогении Утрожестан следует назначать до 24 нед. Пациенткам с гиперандрогенией рекомендуется обязательное назначение Утрожестана с момента установления беременности или в циклах зачатия с целью купирования относительной гиперэстрогенемии, обусловленной периферической конверсией андрогенов в эстрогены.

Прием Утрожестана должен быть продолжен, если беременность наступила на фоне приема Утрожестана.

Также показан прием Утрожестана беременным с сопутствующими гинекологическими заболеваниями с профилактической целью.

С целью сохранения беременности при угрозе ее прерывания и для профилактики привычных выкидышей рекомендуется ежедневное интравагинальное применение Утрожестана по 400–600 мг/сут на протяжении не менее 16 нед. В дальнейшем риск прерывания беременности из-за неполноценности желтого тела снижается, так как функция выработки прогестерона переходит к плаценте. Однако наш опыт свидетельствует, что длительный прием Утрожестана, вплоть до 28–35 нед. беременности, значительно снижает риск позднего выкидыша и преждевременных родов, что, по-видимому, связано в т.ч. и с токолитическими эффектами Утрожестана.

Клинический опыт свидетельствует о том, что при приеме Утрожестана (400 мг) внутрь отмечались максимальные уровни прогестерона в крови и, в меньшей степени, в плаценте приблизительно через 150 мин (2 ч 30 мин). Учитывая доказанное ранее существование градиента концентрации прогестерона в зависимости от близости к плаценте, можно объяснить более высокие уровни прогестерона в участках миометрия, близких к плаценте, за счет диффузии гормона из плаценты в миометрий. Одновременно в плаценте снижается уровень эстрогенов. Локальные изменения эстрогенов в миометрии соответствуют градиенту концентрации, характерному для прогестерона.

Для подавления сократительной деятельности матки целесообразно использовать лекарственную форму прогестерона для перорального приема благодаря ее способности увеличивать концентрации прогестерона как в плазме, так и в миометрии.

Токолитическое действие прогестерона достаточно в 80% случаев для предупреждения преждевременных родов, хотя действие прогестерона, принятого перорально, не такое интенсивное и быстрое, как при внутривенном введении β-миметиков. Уровень прогестерона увеличивается приблизительно на 50% через

1 ч после перорального приема 400 мг микронизированного прогестерона. Число маточных сокращений также уменьшается практически на 50% через 1 ч после начала лечения.

Следующие приемы прогестерона целесообразно назначить через 4–8 ч в зависимости от степени клинических проявлений угрозы преждевременных родов. В последующие дни препарат принимали каждые 8 ч, затем доза уменьшается до 200–300 мг 3 р./сут.

Сочетанное применение β-миметиков и микронизированного прогестерона позволяет значительно сократить время внутривенной инфузии токолитиков (в 1,8–2 раза) и существенно уменьшить их общую дозу (в 3,5 раза). Кроме того, появляется возможность более раннего перехода на удобный пероральный путь приема β-миметиков.

Это позволяет значительно снизить как дозу β-миметиков, так и продолжительность их применения. Снижение дозы назначаемых β-миметиков чрезвычайно важно, так как эти препараты приводят к опасности развития сердечно-сосудистых осложнений (сердцебиение, повышение артериального давления, диспноэ, отек легких, ишемия миокарда), что крайне важно у пациенток с гипергомоцистеинемией и другими формами тромбофилии, а также при наличии экстрагенитальных заболеваний (ССЗ, заболевания почек, системная красная волчанка, метаболический синдром и пр.). Этих осложнений следует особенно опасаться в случае многоплодной беременности, когда увеличивается объем плазмы и еще больше возрастает *опасность сердечно-сосудистых осложнений*.

Безопасность использования Утрожестана. Спектр противопоказаний к назначению Утрожестана небольшой и включает гиперчувствительность, предрасположенность к тромбозам[1], острые формы флебита или тромбоэмболических заболеваний, кровотечения из половых путей неясного генеза, неполный аборт, порфирию, установленные или подозреваемые злокачественные новообразования молочных желез и половых органов; для перорального пути введения — выраженные нарушения функций печени.

По результатам клинических исследований с применением Утрожестана побочные эффекты включают появление сонливости, головокружений, укорочение менструального цикла и появление прорывных кровотечений при пероральном приеме Утрожестана.

При вагинальном использовании в различных исследованиях не было выявлено признаков местной непереносимости (выделения, зуд, раздражение) и общих побочных эффектов, в частности сонливости и головокружений, при применении препарата в рекомендуемой дозировке.

Со стороны ЖКТ: очень редко (до 0,01%) тошнота.

Со стороны нервной системы: очень редко сонливость, головокружения, головные боли, ощущение плохого самочувствия через 1–3 ч после приема препарата. Эти эффекты можно устранить при снижении разовой дозы прогестерона или при приеме всей дозы препарата на ночь, увеличении промежутка времени между приемом препарата и употреблением пищи или использовании вагинальной формы препарата.

Патология репродуктивной системы и молочной железы: очень редко напряжение в груди, укорочение менструального цикла, прорывные кровотечения. Эти побочные эффекты требуют коррекции дозы прогестерона.

Другие эффекты: очень редко нетяжелые обратимые нарушения функции печени (холестаз), в основном во время беременности, нарушения зрения, анафилактические реакции.

Выявленные побочные эффекты можно распределить на три категории: во-первых, непосредственно связанные с показаниями к применению препарата (патология плода, некоторые опухоли), во-вторых, такие побочные эффекты, как тромбозы, сердечно-сосудистая патология, опухоли, для развития которых первостепенную роль играет исходное состояние пациентки и при которых определить причинно-следственную связь практически не возможно, в третьих — такие побочные эффекты, как астения, мигрень, тошнота, для которых причинно-следственную связь с приемом препарата нельзя оценить более, чем как возможную.

Таким образом, данные, полученные по результатам исследований и клинического применения препарата, не дают оснований для пересмотра профиля безопасности Утрожестана и изменения оценки соотношения преимущества/риск для этого препарата. К наиболее часто возникающим побочным эффектам относятся головокружение и сонливость, обусловленные, по-видимому, седативным эффектом метаболита прегнанолона. Поэтому Утрожестан следует принимать перорально 1 р./сут перед сном.

Прием микронизированного прогестерона во II и III триместрах беременности может повысить риск развития холестатической желтухи беременных. За исключением применения во II и III триместрах беременности токсического воздействия препарата на

[1] В условиях тромбофилии или тромботического анализа прогестерон применяется в сочетании с антикоагулянтами.

печень не наблюдали при широком применении микронизированного прогестерона в Европе с 1980 г., в т.ч. и у женщин в I триместре беременности (вагинальный путь введения).

* * *

В заключение следует отметить, что Утрожестан, препарат натурального прогестерона, характеризуется высокой эффективностью для коррекции широкого спектра состояний, отличающихся дефицитом прогестерона (включая ЗГТ, поддержку лютеиновой фазы, профилактику самопроизвольных абортов), что сочетается с его хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности.

Огромное преимущество Утрожестана — отсутствие тератогенного эффекта и возможность применения во время беременности. Утрожестан является хорошей альтернативой синтетическим гестагенам и обладает по сравнению с ними целым рядом преимуществ, превосходя их в отношении безопасности, а часто и в отношении эффективности.

Отсутствие влияния натурального прогестерона на систему гемостаза, липидный и углеводный обмен, баланс про- и противовоспалительных медиаторов, благоприятные эффекты в отношении ЦНС открывают широкие перспективы его использования в составе ЗГТ, в т.ч. и в дальнейших исследованиях по эффективности и безопасности применения ЗГТ у практически здоровых женщин в постменопаузе и у пациенток с факторами риска ССЗ (артериальная гипертензия, сахарный диабет, тромбофилические состояния).

Доказана эффективность Утрожестана при различных формах эндокринного бесплодия, для поддержки имплантации эмбрионов и сохранения беременности в I триместре, при осуществлении ЭКО (в программе донации яйцеклеток), а также при ЭКО и стимулировании циклов аналогами ГнРГ. Препарат не повышает риск развития гиперстимуляции и более удобен в применении по сравнению с ежедневными инъекциями прогестерона, эффективен при предменструальном синдроме, дисфункциональных маточных кровотечениях, вторичной аменорее и контроле за ростом эндометрия.

Утрожестан характеризуется лучшим профилем безопасности в отношении влияния на процессы обмена по сравнению с другими синтетическими прогестинами. В результате проведения нескольких контролируемых исследований сравнительной эффективности Утрожестана, плацебо или синтетических прогестинов установлено, что Утрожестан в оптимальных дозах не оказывает существенного отрицательного воздействия на обмен липидов, толерантность к глюкозе, свертываемость крови, массу тела или уровень АД, не влияет отрицательно на половую дифференцировку мозга плода. При пероральном приеме микронизированного прогестерона отмечают седативный эффект, что считается еще одним его преимуществом.

Токолитические и недавно открытые иммуномодулирующие эффекты стали основой для разработки новой концепции профилактики преждевременных родов и привычных выкидышей, и не только обусловленных гормональными причинами. Так, весьма обнадеживающим представляется возможность применения натурального прогестерона для профилактики СПП. Это связано прежде всего с данными о ведущей роли антифосфолипидного синдрома в патогенезе СПП т.н. неясной этиологии. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение гормональных и иммунных эффектов прогестерона при АФС и их роли для пролонгирования беременности.

Литература

Баймурадова С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: Дис. ... докт. мед. наук. — М., 2006. — 291 с.

Доброхотова Ю.Э. Утрожестан в лечении невынашивания беременности. — М.: РГМУ, 2005. — С. 6–13.

Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М. и др. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. — М.: Триада-Х, 2005. — С. 147–180.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. и др. Антифосфолипидный синдром — иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. — М.: Триада-Х, 2007. — 556 с.

Baker E.R., Best R.G., Manfredi R.L. et al. Efficacy of progesterone vaginal suppositories in alleviation of nervous symptoms in patients with premenstrual syndrome // J. Assist. Reprod. Genet. — 1995. — V. 12 (3). — P. 205–209.

Barrett-Connor E., Slone S., Greendale G. et al. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women // Maturitas. — 1997. — V. 27 (3). — P. 261–274.

Benifla J.L., Dumont M., Levardon M. et al. Effects of micronized natural progesterone on the liver during the

third trimester of pregnancy // Contracept. Fertil. Sex. — 1997. — V. 25 (2). — P. 165–169.

Carbone J.P., Brent R.L. Genital and nongenital teratogenesis of prenatal progestogen therapy: the effects of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate on embryonic and fetal development and endochondral ossification in the C57B1/6J mouse // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1993. — V. 169 (5). — P. 1292–1298.

Carbonne B., Rosenblatt J. Prevention of recurrent preterm birth: a comeback for progesterone? // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. — 2005. — V. 34 (1). — P. 127–136.

Conard J., Cazenave B., Samama M. et al. At III content and antithrombin in activity in oestrogen-progestogen and progestogen-only treated women // Thromb. Res. — 1980. — V. 18 (5). — P. 675–681.

Cummings J.A., Brizendine L. Comparison of physical and emotional side effects of progesterone or medroxyprogesterone in early postmenopausal women // Menopause. — 2002. — V. 9 (4). — P. 253–263.

Cushman M., Legault C., Barrett-Connor E. et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study // Circulation. — 1999. — V. 100 (7). — P. 717–722.

Czajkowski K., Sienko J., Mogilinski M. et al. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone // Fertil. Steril. — 2007. — V. 87 (3). — P. 613–618.

da Fonseca E.B., Bittar R.E., Carvalho M.H. et al. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — V. 188 (2). — P. 419–424.

da Fonseca E.B., Bittar R.E., Carvalho M.H. et al. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — V. 188 (2). — P. 419–424.

Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials // Brit. J. Obstet. Gynaecol. — 1989. — V. 96 (3). — P. 275–280.

de Lignieres B., Dennerstein L., Backstrom T. Influence of route of administration on progesterone metabolism // Maturitas. — 1995. — V. 21 (3). — P. 251–257.

De Franco E.A., O'Brien J.M., Adair C.D. et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ultrasound. Obstet. Gynecol. — 2007. — V. 30 (5). — P. 697–705.

Dennerstein L., Spencer-Gardner C., Gotts G. et al. Progesterone and the premenstrual syndrome: a double blind crossover trial // Brit. Med. J. — 1985. — V. 290 (6482). — P. 1617–1621.

Devroey P., Pados G. Preparation of endometrium for egg donation // Hum. Reprod. Update. — 1998. — V. 4 (6). — P. 856–861.

Dodd J.M., Ashwood P., Flenady V. et al. A survey of clinician and patient attitudes towards the use of progesterone for women at risk of preterm birth // Aust. New Z. J. Obstet. Gynaecol. — 2007. — V. 47 (2). — P. 106–109.

Dodd J.M., Crowther C.A., Cincotta R. et al. Progesterone supplementation for preventing preterm birth: a systematic review and meta-analysis // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2005. — V. 84 (6). — P. 526–533.

Dupont A., Dupont P., Cusan L. et al. Comparative endocrinological and clinical effects of percutaneous estradiol and oral conjugated estrogens as replacement therapy in menopausal women // Maturitas. — 1991. — V. 13 (4). — P. 297–311.

Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial // J.A.MA. — 1996. — V. 275 (5). — P. 370–375.

Fåhraeus L., Larsson-Cohn U., Wallentin L. L-norgestrel and progesterone have different influences on plasma lipoproteins // Europ. J. Clin. Invest. — 1983. — V. 13 (6). — P. 447–453.

Foidart J.M., Dombrowicz N., Gremers R. et al. Endometrial tolerance of long-term combined hormene replacement therapy: analysis of cell cycle. Study report. Proceeding of the 7th international Congress on the Menopause, June 20–24. — Stockholm, 1993. — P. 47–58.

Ford O., Lethaby A., Mol B. et al. Progesterone for Premenstrual Syndrome // Cochrane Database Syst. Rev. — 2006. — V. (4). — P. CD003415.

Fournier A., Berrino F., Riboli E. et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort // Int. J. Cancer. — 2005. — V. 114 (3). — P. 448–454.

Friedler S., Raziel A., Schachter M. et al. Luteal support with micronized progesterone following in-vitro

akusherstvo.ru

fertilization using a down-regulation protocol with gonadotrophin-releasing hormone agonist: a comparative study between vaginal and oral administration // Hum. Reprod. — 1999. — V. 14 (8). — P. 1944–1948.

Frishman G.N., Klock S.C., Luciano A.A. et al. Efficacy of oral micronized progesterone in the treatment of luteal phase defects // J. Reprod. Med. — 1995. — V. 40 (7). — P. 521–524.

Gambrell R.D.Jr. Prevention of endometrial cancer with progestogens // Maturitas. — 1986. — V. 8 (2). — P. 159–168.

Ginsburg K.A. Luteal phase defect. Etiology, diagnosis, and management // Endocrinol. Metab. Clin. North Amer. — 1992. — V. 21 (1). — P. 85–104.

Jensen J., Riis B.J., Strom V. et al. Long-term effects of percutaneous estrogens and oral progesterone on serum lipoproteins in postmenopausal women // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1987. — V. 156 (1). — P. 66–71.

Johnson J.W.C., Austin K.L., Jones G.S. et al. Efficacy of 17alha-hydroxyprogesterone caproate in the prention of premature labor // New Engl. J. Med. — 1975. — V. 293. — P. 675–680.

Kester P.A. Effects of prenatally administered 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate on adolescent males // Arch. Sex. Behav. — 1984. — V. 13 (5). — P. 441–455.

Kleinstein J.V. Luteal Phase Study Group. Efficacy and tolerability of vaginal progesterone capsules (Utrogest 200) compared with progesterone gel (Crinone 8%) for luteal phase support during assisted reproduction // Fertil. Steril. — 2005. — V. 83 (6). — P. 1641–1649.

Lindenfeld E.A., Langer R.D. Bleeding patterns of the hormone replacement therapies in the postmenopausal estrogen and progestin interventions trial // Obstet. Gynecol. — 2002. — V. 100 (5). — P. 853–863.

Lobo R.A. The role of progestins in hormone replacement therapy // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1992. — V. 166 (6). — P. 1997–2004.

Lorrain J., Lalumiere G. Efficacy, safety and tolerance of utrogestan® compared Medroxyprogesterone acetate in menopausal women receiving estraderm®. — 1994 (unpublished report).

Martinez F., Coroleu B., Parera N. et al. Human chorionic gonadotropin and intravaginal natural progesterone are equally effective for luteal phase support in IVF // Gynecol. Endocrinol. — 2000. — V. 14 (5). — P. 316–320.

Martorano J.T., Ahlgrimm M., Colbert T. Differentiating between natural progesterone and synthetic progestins: clinical implications for premenstrual syndrome and perimenopause management // Compr. Ther. — 1998. — V. 24 (6–7). — P. 336–339.

Meade T.W., Haines A.P., North W.R. et al. Haemostatic, lipid, and blood-pressure profiles of women on oral contraceptives containing 50 microgram or 30 microgram oestrogen // Lancet. — 1977. — V. 2 (8045). — P. 948–951.

Meis P.J., Aleman A. Progesterone treatment to prevent preterm birth // Drugs. — 2004. — V. 64 (21). — P. 2463–2474.

Meis P.J., Klebanoff M., Thom E. et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17alpha-hydroxyprogesterone caproate // New Engl. J. Med. — 2003. — V. 348 (24). — P. 2379–2385.

Michaelis J., Michaelis H., Glück E. et al. Prospective study of suspected associations between certain drugs administered during early pregnancy and congenital malformations // Teratology. — 1983. — V. 27 (1). — P. 57–64.

Montplaisir J., Lorrain J., Denesle R. et al. Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy // Menopause. — 2001. — V. 8 (1). — P. 10–16.

Moyer D.L., de Lignieres B., Driguez P. et al. Prevention of endometrial hyperplasia by progesterone during long-term estradiol replacement: influence of bleeding pattern and secretory changes // Fertil. Steril. — 1993. — V. 59 (5). — P. 992–997.

Noblot G., Audra P., Dargent D. et al. The use of micronized progesterone in the treatment of menace of preterm delivery // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1991. — V. 40 (3). — P. 203–209.

O'Brien J.M., Adair C.D., Lewis D.F. et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2007. — V. 30 (5). — P. 687–696.

Paterson M.E., Wade-Evans T., Sturdee D.W. et al. Endometrial disease after treatment with oestrogens and progestogens in the climacteric // Brit. Med. J. — 1980. — V. 280 (6217). — P. 822–824.

Plas J.-N. Periodic safety update report (PSUR) untogestan; period: from 1st July to 31 january 1998.

Posaci C., Smitz J., Camus M. et al. Progesterone for the luteal support of assisted reproductive technologies: clinical options // Hum. Reprod. — 2000. — V. 15 (1). — P. 129–148.

Pouly J.L., Bassil S., Frydman R. et al. Luteal phase support after vaginal progesterone: comparative study with micronized oral progesterone // Contracept. Fertil. Sex. — 1997. — V. 25 (7–8). — P. 596–601.

Raman-Wilms L., Tseng A.L., Wighardt S. et al. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a

meta-analysis // Obstet. Gynecol. — 1995. — V. 85 (1). — P. 141–149.

Resseguie L.J., Hick J.F., Bruen J.A. et al. Congenital malformations among offspring exposed in utero to progestins, Olmsted County, Minnesota, 1936–1974 // Fertil. Steril. — 1985. — V. 43 (4). — P. 514–519.

Rubin G.L., Peterson H.B., Lee N.C. et al. Estrogen replacement therapy and the risk of endometrial cancer: remaining controversies // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1990. — V. 162 (1). — P. 148–154.

Ryan N., Rosner A. Quality of life and costs associated with micronized progesterone and medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy for nonhysterectomized, postmenopausal women // Clin. Ther. — 2001. — V. 23 (7). — P. 1099–1115.

Saarikoski S., Yliskoski M., Penttilä I. Sequential use of norethisterone and natural progesterone in premenopausal bleeding disorders // Maturitas. — 1990. — V. 12 (2). — P. 89–97.

Scarabin P.Y., Alhenc-Gelas M. et al. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1997. — V. 17 (11). — P. 3071–3078.

Scarabin P.Y., Oger E., Plu-Bureau G. EStrogen and THromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk // Lancet. — 2003. — V. 362 (9382). — P. 428–432.

Shangold M.M., Tomai T.P., Cook J.D. et al. Chin Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral micronized progesterone in women with secondary amenorrhea // Fertil. Steril. — 1991. — V. 56 (6). — P. 1040–1047.

Soliman S., Daya S., Collins J. et al. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials // Fertil. Steril. — 1994. — V. 61 (6). — P. 1068–1076.

Spritzer P.M., Vitola D., Vilodre L.C. et al. One year follow-up of hormone replacement therapy with percutaneous estradiol and low-dose vaginal natural progesterone in women with mild to moderate hypertension // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2003. — V. 111 (5). — P. 267–273.

Tavaniotou A., Smitz J., Bourgain C. et al. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments // Hum. Reprod. Update. — 2000. — V. 6 (2). — P. 139–148.

Thom M.H., Studd J.W. Oestrogens and endometrial hyperplasia // Brit. J. Hosp. Med. — 1980. — V. 23 (5). — P. 506, 508–509, 511–513.

Varma T.R., Morsman J. Evaluation of the use of Proluton-Depot (hydroxyprogesterone hexanoate) in early pregnancy // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 1982. — V. 20 (1). — P. 13–17.

Walch K.T., Huber J.C. Progesterone for recurrent miscarriage: truth and deceptions // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2008. — V. 22 (2). — P. 375–389.

Wyatt K., Dimmock P., Jones P. et al. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review // B.M.J. — 2001. — V. 323 (7316). — P. 776–780.

akusherstvo.ru

ГЛАВА 11

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНОВ, ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ПРЕПАРАТОВ МАГНИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Важная роль сбалансированного питания и поступления витаминов в процессе физиологического течения беременности на сегодняшний день считается неоспоримой.

Рациональное питание — важнейшее условие сохранения здоровья, нормального роста и развития организма человека. По данным ВОЗ, состояние здоровья населения Земли на 70% зависит от образа жизни и, что особенно важно, от полноценности и сбалансированности питания, и только на 15% — от организации медицинской службы и генетических особенностей.

Недостаточная обеспеченность организма витаминами и микроэлементами — общая проблема всех цивилизованных стран. Данный факт связан, как считают многие исследователи, с тем, что физиологические потребности нашего организма в витаминах и микроэлементах сформированы всей предшествующей эволюцией вида, приспособленного к потреблению больших объемов натуральной пищи, а также повышенному уровню энергозатрат, которые снизились в последние десятилетия в 2–2,5 раза. Соответственно, во столько же раз уменьшилось количество потребляемой пищи, иначе неизбежными стали бы переедание, ожирение, диабет, гипертоническая болезнь, атеросклероз и т.д.

Расчеты, произведенные не только в России, но и во многих странах, показывают, что соответствующий средним энергозатратам современного человека рацион питания, даже сбалансированный и разнообразный, несовершенен и, как правило, дефицитен по большинству витаминов и микроэлементов на 20–30%.

Результаты исследований, проведенных Научно-исследовательским институтом питания РАН, свидетельствуют о весьма тревожной ситуации, сложившейся в последние годы в России. Отмечаются крайне недостаточное потребление и все более нарастающий дефицит витаминов (вит.) (А, группы В, С, Е) и ряда микроэлементов (железо, цинк, йод) у значительной части населения. Так, дефицит витаминов группы В выявляется у 30–40%, β-каротина — более чем у 40%, вит. С — у 70–90% обследуемых. При этом витаминный дефицит носит сочетанный характер и обнаруживается не только зимой и весной, но и в летне-осенний период.

Витамины — это незаменимые факторы питания органического происхождения, регулирующие биохимические и физиологические процессы в организме путем активизации ферментативных реакций. Многочисленными исследованиями доказано, что витамины абсолютно необходимы для нормальной жизнедеятельности человека, поскольку они биологические катализаторы, влияющие на обмен веществ и обеспечивающие защиту от неблагоприятных факторов окружающей среды.

К настоящему времени изучено более 20 витаминов и витаминоподобных веществ, дефицит или отсутствие которых приводит к значительным нарушениям в организме и развитию тех или иных патологических состояний. Наиболее жизненно важные витамины разделяют на жиро- и водорастворимые.

akusherlib.ru

К жирорастворимым относятся вит. А (ретинол), D (кальциферол), Е (токоферол), К (нафтохинон). К водорастворимым — вит. группы В (B_1 — тиамин; B_2 — рибофлавин; B_3 — ниацин, никотиновая кислота, никотинамид, вит. РР; B_6 — пиридоксин; B_{12} — цианокобаламин), фолиевая кислота, пантотеновая кислота, РР (никотиновая кислота), биотин, вит. С (аскорбиновая кислота).

Различают первичные и вторичные причины дефицита витаминов. Дефицит витаминов может быть вызван как экзогенными, так и эндогенными факторами. В зависимости от его глубины выделяют гипо- и авитаминоз.

Выраженность клинической манифестации витаминной недостаточности зависит от многих факторов, в первую очередь от степени уже имеющегося дефицита. Особо характерные клинические проявления отмечаются при глубокой недостаточности витаминов (авитаминозы). Умеренные или слабовыраженные гиповитаминозы, не имеющие клинических симптомов, также могут проявляться различными патологическими состояниями.

11.1. Значение витаминов для организма и беременность

Беременность женщины связана с изменениями в обмене веществ, работе гормональной системы, составе крови, а следовательно, и в потребности в витаминах и прочих биологически значимых элементов (минералов). Например, во время беременности организму требуется в 1,5 раза больше кальция; цинка, йода, вит. B_6 и B_{12} — в среднем на 30%, а железа и фолиевой кислоты — в 2 раза.

Витамины и минералы выполняют в организме матери самые разные функции. Некоторые вещества необходимы для регуляции работы гормональной системы, другие — для усвоения белков, третьи влияют на рост эмбриона.

Витамины, минералы и микроэлементы способствуют нормальному функционированию материнского организма во время беременности и адекватному формированию плаценты и плода. Нормальное потребление витаминов обусловливает снижение окислительных процессов в организме, поддерживает маточно-плацентарную систему, предотвращает формирование врожденных пороков развития (ВПР) посредством нормализации углеводного обмена, обмена кальция, иммуномодуляции и нормализации липидного метаболизма.

Исследования последних лет свидетельствуют о широком распространении дефицита витаминов среди беременных женщин во всех регионах нашей страны. Дефицит витаминов группы В выявляется у 20–100% обследованных, а у подавляющего большинства (70–80%) наблюдается сочетанный дефицит трех витаминов и более, независимо от возраста, времени года, места проживания и профессиональной принадлежности. Так, по данным Института питания:

- у каждой из 100 беременных женщин обнаруживается дефицит витаминов группы В;
- 95 из 100 беременных женщин ощущают недостаток каротиноидов (предшественников вит. А);
- половине всех беременных женщин не хватает аскорбиновой кислоты.

Таким образом, фактически ни одна из современных российских женщин не вступает в беременность, имея в организме «полный запас» всех необходимых витаминов и минералов.

Дефицит макро- и микронутриентов во время беременности, особенно в ранние сроки, приводит к задержке роста плода и увеличению риска врожденных аномалий.

Человеку требуется небольшое (по сравнению с белками, углеводами и жирами) количество витаминов и минералов: тысячные или даже миллионные доли грамма. Однако продукты питания не могут обеспечить даже такого ничтожного количества витаминов и минеральных веществ.

Хотя во время беременности и лактации любой гиповитаминоз может вызвать негативные изменения в организме матери или плода, особенно опасными признаются гиповитаминозы вит. D, B_6, фолиевой кислоты (B_9), а также нехватка железа, кальция, йода и цинка. Однако в рационе большинства россиян недостает именно этих веществ, в связи с чем многие женщины вступают в беременность уже с гиповитаминозами.

Витамины группы В — это жизненно важные соединения, участвующие во всех клеточных процессах. Они относятся к группе водорастворимых витаминов, поэтому их одновременный прием с некоторым количеством воды обеспечивает наилучшее усвоение и более эффективную работу.

Благодаря витаминам этой группы возникло само понятие «витамин». Польский ученый Каземир Функ в 1912 г. выделил из рисовых отрубей вещество, названное им *витамином* и отнесенное впоследствии именно к группе В. Витамины группы В получили свое собирательное название потому, что в природных

продуктах всегда существуют (присутствуют) вместе. Совместно витамины группы В решают свою главную функцию — участие в тканевом дыхании и выработке энергии.

По принятой в России номенклатуре к витаминам группы В относят B_1, B_2, B_6, B_{12}, РР, фолиевую, пантотеновую кислоты и биотин. Витамины этой группы выполняют в организме функцию коферментов или простетических групп ферментов и в этом качестве участвуют в важнейших метаболических процессах: энергетическом обмене (вит. B_1 и B_2), биосинтезе и превращениях аминокислот (вит. B_6 и B_{12}), жирных кислот (пантотеновая кислота), пуриновых и пиримидиновых оснований (фолиевая кислота).

Соответственно, недостаток в рационе этих компонентов питания приводит к нарушениям во всех системах организма.

Дефицит витаминов группы В широко распространен, что связано с основным их источником — ростками и оболочкой семян злаковых культур, патокой, которые удаляются в процессе очистки продуктов питания и выбрасываются на корм скоту. Так, из полезного неочищенного риса получается «пустой» полированный рис, а из ценной пшеницы — белая мука, в которой отсутствуют многие необходимые организму вещества (если в одном грамме пшеничных зерен содержится 3,5 мкг тиамина (вит. B_1), то в пшеничной муке его всего лишь 0,8 мкг).

К сожалению, дефицит этих витаминов в России повсеместен и по вит. B_1, B_2, B_6, фолиевой кислоте обнаруживается у 40–60% россиян, что может показаться странным, так как основной пищевой источник витаминов группы В (за исключением вит. B_{12}) — зерновые культуры. Причина наблюдаемого дефицита состоит в том, что на пути от поля до готовых продуктов теряется до 90% витаминов. Дефицит витаминов группы В могут усугублять потребление сахара и кондитерских изделий, алкоголя, некоторых лекарств, большие физические нагрузки, недостаток в пище других витаминов и минералов.

Витамин B_1 (тиамин). Тиамин — важнейший витамин, участвующий в углеводном и энергетическом обмене, особенно в нервных и мышечных тканях. Входит в состав коферментов ряда ферментов — декарбоксилаз, участвует в окислительном декарбоксилировании кетокислот, пировиноградной, α-кетоглютаровой, играющих важную роль в углеводном и энергетическом обмене, является ингибитором фермента холинэстеразы, расщепляющей медиатор ЦНС ацетилхолин, участвует в контроле транспорта Na^+ через мембрану нейрона. Нормализует деятельность центральной, периферической нервных систем, сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

Суточная потребность в тиамине взрослого человека составляет 1,3–2,6 мг (потребность для женщин 1,1–1,5 мг). *Источники:* свинина, говядина, птица, брокколи, яичные желтки, рыба, соя, крупы.

Недостаток тиамина приводит к развитию синдромов бери-бери (специфический полиневрит) и Вернике (полиневрический психоз).

Дефицит вит. B_1 у беременных встречается довольно часто. При дефиците вит. B_1 замедляется превращение углеводов в липиды, снижается синтез стероидов и ацетилхолина, нарушается энергетический обмен. В результате дефицита вит. B_1 у беременной резко возрастают потери аминокислот с мочой, в повышенных количествах начинает выделяться креатинин.

Даже незначительный дефицит витамина B_1 приводит к усталости, головной боли, бессоннице, потере аппетита, сердцебиению, одышке при движении. При длительной хронической недостаточности возникают мышечная слабость и неуверенность в ногах, болезненность икроножных мышц при надавливании, неприятные ощущения в мышцах рук и ног.

При значительном дефиците в организме беременной вит. B_1 беременность не развивается, а у самой женщины возникает тяжелое заболевание, проявляющееся в виде энцефалопатии. Дефицит тиамина во время беременности вызывает усиление гибели нейронов ЦНС у плода.

Кроме того, дефицит вит. B_1 во время беременности приводит к преждевременным родам, повышает риск гестозов, дефектов нервной трубки (ДНТ) плода и других ВПР (расщелина верхнего нёба, диафрагмальная грыжа). Дефицит тиамина считается одной из причин острой сердечной недостаточности у новорожденных.

Витамин B_2 (рибофлавин). Рибофлавин, как и тиамин, — кофактор многих ферментов энергетического метаболизма и необходим для энергетического обмена. Участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов, обмена жиров, белков и углеводов, а также в поддержании нормальной зрительной функции. Как антиоксидант способствует репарации эпителия и слизистой.

Суточная потребность в вит. B_2 взрослого человека составляет 1,5–3 мг. *Содержится* прежде всего в молоке и молочных продуктах, мясе, рыбе, птице, отрубях и темно-зеленых листовых овощах и салатах. В отличие от вит. B_1, рибофлавин устойчив к нагре-

ванию и воздействию кислот, но чувствителен к свету. Если бутылка с молоком простоит 3,5 ч на свету, в ней разрушается до 70% молекул рибофлавина. При пастеризации и конденсации молока также теряется много вит. B_2.

При *недостатке* рибофлавина уменьшается количество окислительных ферментов, страдает окисление органических веществ, дающих энергию для роста и развития организма.

Дефицит рибофлавина прежде всего отражается на тканях, богатых капиллярами и мелкими сосудами. Поскольку к ним относятся плацента и ткань мозга, то частым проявлением дефицита может быть разной степени выраженности плацентарная и церебральная недостаточность.

Нормальное течение беременности невозможно при дефиците в организме женщины вит. B_2. Недостаток рибофлавина вызывает нарушение обмена веществ на уровне ядер клеток развивающегося плода. При этом замедляется его рост и происходит дегенерация нервных тканей, повышается угроза развития самопроизвольного аборта.

При дефиците рибофлавина увеличивается риск развития гестозов у беременной и пороков развития у плода (расщелина нёба, дефекты конечностей, краниосиностоз).

В эксперименте низкий уровень рибофлавина в рационе питания приводил к задержке развития эмбрионов; появлению пороков сердца (дефекты межжелудочковой перегородки, снижение толщины стенок левого желудочка).

Регулярное употребление рибофлавина способствует уменьшению риска послеродовой депрессии.

Витамин B_6 (пиридоксин). Вит. B_6 участвует в реакциях трансаминирования, дезаминирования и декарбоксилирования аминокислот; превращениях триптофана, серосодержащих, окси-аминокислот и др.; улучшает использование организмом ненасыщенных жирных кислот, повышает умственную и физическую работоспособность, регулирует уровень глюкозы в крови, нормализует работу щитовидной железы, надпочечников и половых желез, улучшает обмен веществ в нервной ткани, благотворно влияет на функции нервной системы, печени, участвует в кроветворении.

Пиридоксин — один из самых «важных» витаминов при беременности, потребность в нем возрастает на 30%. Вит. B_6 необходим для производства аминокислот (из них синтезируются белки — основной «строительный материал» клеток растущего организма), регулирует процессы торможения в нервной системе, т.е. уменьшает раздражительность и агрессивность, на которые часто жалуются беременные женщины, а еще чаще — их близкие. Вит. B_6 уменьшает проявление токсикозов в первой половине и очень важен для будущего ребенка: обеспечивает ему правильное развитие мозга и нервной системы.

Суточная потребность в пиридоксине взрослого человека составляет 1,5–3 мг. *Наибольшие концентрации* витамина обнаруживаются в печени, почках и миокарде. Источники: яйца, мясо, жирная рыба, курица, зерна злаковых, шпинат, морковь, грецкие орехи, пивные дрожжи, соя, бананы, арахис, авокадо и арбуз.

Дефицит вит. B_6 в организме женщины вызывает нарушения в работе нервной системы, анемию, болезни ЖКТ. У беременных дефицит вит. B_6 повышает вероятность развития судорожного синдрома (возникновение судорог в конечностях). К признакам дефицита пиридоксина при беременности относятся тревожное состояние психики, парестезии, тошнота, упорная рвота, снижение аппетита, раздражительность, бессонница, кариес зубов.

Кариес у беременных, особенно начавшийся и резко усилившийся во время беременности, как правило, говорит о *недостаточности* пиридоксина в организме беременной женщины.

Метаанализ 5 исследований, включивший более 1600 женщин, показал, что регулярное употребление вит. B_6 уменьшает риск рассасывания эмали зубов у беременных и риск низкой массы тела плода при рождении.

Для клинической картины гиповитаминоза B_6 у беременных характерны перхоть, сухие дерматиты в области носогубной складки, над бровями, около глаз, иногда на шее и волосистой части головы.

У беременных дефицит вит. B_6 очень распространен. Особенно это касается *ранних сроков беременности.*

Критический период беременности по дефициту пиридоксина — 9–14-я недели беременности. Дефицит вит. B_6 во время беременности способствует развитию ДНТ плода и может способствовать развитию гестозов. Дефицит вит. B_6-зависимого фермента цистатионин β-синтетазы (ген *CBS*) вызывает гомоцистеинурию, сопровождающуюся замедлением физического и умственного развития, тяжелой миопией, нарушениями скелета (чрезвычайно высокий рост и длина конечностей) и тромбоэмболией. Низкий уровень вит. B_6 в плазме ассоциируется с повышенным риском венозного тромбоэмболизма независимо

от уровня гомоцистеина плазмы [Cattaneo, Circulation, 2001].

Витамин B_{12} (цианокобаламин). Вит. B_{12} обладает иммуномодулирующим, противоаллергическим, антиатеросклеротическим действиями, оказывает благоприятное влияние на функции печени, нервной системы, активизирует процессы свертывания крови, обмен углеводов и липидов.

Суточная потребность взрослого человека в цианокобаламине составляет 3 мкг. Вит. B_{12} *может накапливаться* в печени. *Источники:* продукты животного происхождения (говяжья и телячья печень, мясо, крабы, молоко и изделия из него, яйца, рыба).

Недостаток его вызывает злокачественную анемию и дегенеративные изменения нервной ткани. Вит. B_{12} играет важную роль в процессах овуляции, поэтому необходим для наступления беременности. Недостаток этого вещества может привести либо к отсутствию овуляции, либо к прекращению развития оплодотворенной яйцеклетки, что ведет к выкидышу на ранней стадии беременности. Есть данные, что терапия вит. B_{12} во многих случаях увеличивает вероятность успешного зачатия. Женщины, которые испытывают нехватку вит. B_{12}, подвергаются повышенному риску бесплодия и повторяющихся выкидышей.

B_{12}-гиповитаминоз почти обязательно возникает у беременных в случаях их строгого вегетарианского питания, с дисбиозом кишечной флоры и пониженной кислотностью желудка. Недостаток цианокобаламина у беременных негативно сказывается на метаболизме фолатов и увеличивает риск развития врожденных дефектов плода, прежде всего ДНТ.

Дефицит вит. B_{12} у грудных детей возникает при неправильном питании матери, например, если она употребляет алкоголь. Также нехватку этого витамина ощущают дети, чьи матери придерживаются вегетарианской диеты.

Витамин B_3 (ниацин, никотиновая кислота, никотинамид, вит. PP). Ниацин участвует в образовании ферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы, обмен липидов и углеводов, оказывает сосудорасширяющее действие и снижает содержание атерогенных липидов в крови, регулирует функции щитовидной железы и надпочечников, а также оптимизирует баланс возбуждения и торможения в ЦНС.

Входя в состав окислительно-восстановительных ферментов, вит. PP принимает участие в регуляции процессов клеточного дыхания, выделения энергии из углеводов и жиров и в метаболизме белков. В организме никотиновая кислота превращается в никотинамид, участвующий в синтезе повсеместно используемых коферментов — никотинамид-адениндинуклеотида (НАД) и никотинамид-адениндинуклеотидфосфата (НАДФ).

Никотиновая кислота влияет на эритропоэз, замедляет свертываемость крови и повышает ее фибринолитическую активность. Помимо этого она нормализует секреторную и моторную функции желудка и кишечника, улучшает метаболизм сердечной мышцы, повышает микроциркуляцию и оксигенацию миокарда, усиливает его сократительную способность. В ЦНС стимулирует тормозные процессы, ослабляя проявления неврозов. Вит. PP расширяет мелкие периферические сосуды, тем самым улучшая кровообращение и обмен веществ в коже и подкожных тканях.

Суточная потребность 15–20 мг. *Источники:* говядина, свинина, рыба, молоко, сыр, картофель, помидоры.

При *остром дефиците* ниацина во время беременности образуются многочисленные аномалии развития (врожденные пороки сердца (ВПС), расщелины верхнего нёба и позвоночника, и др.).

Увеличение дотации никотинамида уменьшает риск развития пороков независимо от диетарного потребления фолатов. Никотинамид предотвращает возникновение и развитие асфиксии плода.

В исследовании 106 случаев расщелины позвоночника и 181 контроля матери новорожденных с расщелиной позвоночника характеризовались значительно более низким потреблением растительной клетчатки, железа, магния и *ниацина*, чем матери в контрольной группе. Дефицит этих питательных веществ соответствовал повышению риска ВПР в 2–4 раза.

Витамин B_5 (пантотеновая кислота) нормализует липидный состав крови, улучшает метаболизм в тканях миокарда, регулирует функции надпочечников и половых желез, участвует в построении кофермента А — универсального акцептора и переносчика ацильных групп, который задействован во всех химических реакциях в клетке. *Суточная потребность* 10–15 мг.

Витамин B_8 (биотин) участвует в качестве кофермента в функционировании ферментов карбоксилаз, катализирующих реакции метаболизма глюкозы и биосинтеза жирных кислот. Потребность в биотине почти полностью удовлетворяется за счет его синтеза кишечной микрофлорой, но при дисбактериозе следует принимать его дополнительно. *Суточная потребность* 200–400 мкг.

Витамин B_4 (холин) входит в состав важнейшего нейромедиатора ацетилхолина и является основной

структурной частью лецитина. Обладает выраженным липотропным действием, предотвращает образование желчных камней, восстанавливает структуру нервной ткани, нормализует сон. Холин участвует в синтезе аминокислоты глицина. Суточная потребность 250–600 мг.

Инозитол действует как антидепрессант, участвует в обменных процессах нервной ткани, нормализует сон, оказывает дерматотропное действие. Суточная норма не установлена.

ПАБК (парааминобензойная кислота, витамин H_1) участвует в процессе усвоения белка, продукции эритроцитов, является фактором роста для некоторых микроорганизмов, которые синтезируют из нее фолиевую кислоту.

Не так давно был выделен новый витамин из группы В. Он получил название **пирохинолон хинон** (*pyrroloquinoline auinone* — PQQ). Как показали исследования японских ученых, новое вещество соответствует всем критериям, характерным для витамина. Этот нутриент не синтезируется в организме человека и должен вводиться экзогенно. Мыши с недостатком PQQ медленнее растут, их кожа шелушится, нарушаются способности к размножению. При недостатке PQQ страдает распад аминокислоты лизина. PQQ в изобилии *содержится* в овощах и мясе. (По материалам: Indian Pediatrics; 2003, v. 40, p. 597; Scientific American 24 April 2003. www.medafarm.ru.)

Витамин B_9 (фолиевая кислота). Фолиевая кислота необходима для нормального течения процессов роста, развития и пролиферации тканей, в частности для кроветворения и эмбриогенеза. Фолиевая кислота активно участвует в процессе обмена гомоцистеина и метионина. Она же стимулирует выработку соляной кислоты в желудке. Повышает умственную и физическую работоспособность.

Суточная потребность 200–400 мкг. В наибольшем количестве фолиевая кислота *содержится* в овощах с зелеными листьями, бобах, горошке, фруктах, апельсиновом соке, авокадо, арахисе, а также в зернах злаковых.

Фолиевая кислота расходуется на формирование тканей плода. Она необходима также для обновления и восстановления клеток матери (процесс отмирания одних клеток и замена их на новые, «молодые», происходит в организме любого человека постоянно). Фолиевая кислота играет важную роль в формировании ткани плаценты и новых кровеносных сосудов в матке. Потому *недостаток* фолиевой кислоты в период беременности может привести к ее преждевременному прерыванию.

Дефицит фолиевой кислоты проявляется через 1–4 нед. в зависимости от особенностей питания и состояния организма. Ранние симптомы нехватки вит. B_9 — это утомляемость, раздражительность и потеря аппетита.

У беременных дефицит фолиевой кислоты и фолатов увеличивает риск невынашивания, частичной или полной отслойки плаценты, спонтанного аборта. В последующем у детей, матери которых испытывали дефицит фолатов во время беременности, повышается риск задержки умственного развития.

Фолиевая кислота — один из самых изученных микронутриентов, имеющий прямое отношение к профилактике ВПР. Роль препаратов фолиевой кислоты в понижении риска ДНТ плода была многократно доказана многочисленными клиническими исследованиями. Экспериментальные данные показывают, что прием фолиевой кислоты некоторое время перед зачатием и в течение беременности снижает риск появления ДНТ у новорожденных на 75%.

Прием фолиевой кислоты приводит к снижению частоты и других различных аномалий развития и врожденных мальформаций. По данным Национального итальянского института здоровья, прием фолиевой кислоты до и во время беременности в количестве 400 мкг/сут снижает частоту развития не только ДНТ, но и аномалии эмбриогенеза мозга, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы, образование расщелины верхнего нёба, дефектов конечностей и больших артерий, омфалоцеле — пупочной грыжи. Прием фолиевой кислоты уменьшает риск развития синдрома Дауна и ВПС.

При недостатке фолатов возникает фолиеводефицитная анемия, замедляется рост клеток и заживление ран.

Витамин B_9 необходим для предотвращения анемии у беременных и дефектов развития плода, в т.ч. развития ДНТ, через свое влияние на рост и дифференциацию клеток. Влияя на метилирование ДНК, фолиевая кислота играет важную роль в процессах деления клеток, что особенно важно для тканей, клетки которых активно делятся и дифференцируются (кровь, эпителий). Так как адекватная оснащенность фолиевой кислотой и фолатами обеспечивает физиологическое деление и нормальный рост клеток, их уровень в организме должен быть оптимальным.

Распространенность дефицита фолатов очень велика. По данным крупных исследований, включающих десятки тысяч человек, большинство взрослых людей потребляют меньше фолатов, чем это установлено

нормами. В частности, изучение потребления фолатов населением Германии на протяжении 1997–2000 гг. показало, что в среднем потребление фолатов взрослыми составило менее 80% от рекомендуемой в Германии суточной нормы по фолатам. При этом у 25% женщин детородного возраста содержание фолата в эритроцитах и плазме крови снижено.

Следует отметить, что профилактика ДНТ и всех других ВПР намного более эффективна при использовании фолиевой кислоты в комплексе с другими витаминами, чем при использовании монопрепаратов фолиевой кислоты. По данным крупного исследования (исходы более 5 тыс. беременностей), монопрепараты фолиевой кислоты способствовали снижению риска ВПР на 70%, в то время как использование поливитаминных комплексов с фолиевой кислотой снижало риск ВПР на 90%.

Неблагоприятное влияние дефицита фолиевой кислоты и других витаминов группы В (в частности B_{12}, B_6 и B_2) на течение беременности в большой степени связаны с возникающим на их фоне нарушением обмена гомоцистеина (гипергомоцистеинемией). При этом дефицит витаминов может приводить к развитию как приобретенной гипергомоцистеинемии, так и усугублять имеющуюся наследственную форму (мутация MTHFR C677T и др.).

Гипергомоцистеинемия — независимый фактор риска рецидивирующего тромбоэмболизма (независимо от возраста, пола, наличия мутации FV Leiden, протромбина G20210A и др.). Во время беременности уровень гомоцистеина имеет тенденцию к снижению, которое происходит на границе I и II триместров беременности, затем уровень гомоцистеина стабилизируется. Более низкая концентрация гомоцистеина в плазме крови при беременности способствует оптимальному плацентарному кровообращению.

Гипергомоцистеинемия развивается уже при незначительном дефиците фолатов. Сочетание гипергомоцистеинемии и дефицита фолатов — мощный фактор риска развития сосудистых осложнений.

У женщин с гипергомоцистеинемией, дефицитом фолатов, особенно в сочетании с мутациями ферментов, участвующих в обмене гомоцистеина, чаще отмечается рождение детей с синдромом Дауна, осложнения беременности, такие как синдром потери плода, гестоз, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, острые сосудистые осложнения (тромбозы, тромбоэмболии, инсульты и инфаркты во время беременности, родов и послеродовом периоде).

Наши данные также свидетельствуют о повышении риска гестоза, СПП, ПОНРП, венозного тромбоэмболизма при наличии гипергомоцистеинемии, как генетически детерминированной, так и приобретенного характера.

Метаболизм гомоцистеина неразрывно связан с метиониновым циклом. Синтез цитотоксичной аминокислоты гомоцистеина в больших концентрациях является результатом образования лабильных метильных групп.

Образование гомоцистеина как продукта метионинового цикла происходит во всех клетках. Большинство клеток и тканей способны реметилировать гомоцистеин (при участии фолатов, вит. B_{12}), и лишь некоторые клетки могут осуществлять процессы транссульфации (в транссульфации гомоцистеина в цистеин с помощью фермента цистатионин-β-синтазы участвует вит. B_6 в форме пиридоксоль-5-фосфата).

Основной патогенетический аспект гипергомоцистеинемии — развитие эндотелиальной дисфункции вследствие оксидантного стресса. Повреждение сосудистой стенки происходит с участием продуктов свободнорадикального и перекисного окисления липидов и, в частности, активных форм кислорода.

Фолиевая кислота влияет на синтез эндотелиального релаксирующего фактора — оксида азота (NO), повышая его синтез, а ее дефицит приводит к снижению синтеза NO и повышенному образованию токсичных для эндотелия свободнорадикальных форм кислорода, запускающих оксидативный стресс и развитие эндотелиальной дисфункции. Именно эти процессы лежат в основе развития таких грозных осложнений беременности, как гестозы, невынашивание, отслойка плаценты и др. Таким образом, для пациенток с гипергомоцистеинемией прием витаминов группы В особенно показан, и не только во время беременности.

Метионинсинтаза (MTR) переводит гомоцистеин в метионин, используя в качестве донора метильной группы 5-метилтетрагидрофосфат и метилкобаламин, коферментную форма цианокобаламина (вит. B_{12}) в качестве катализатора. Для функционирования ферментной системы также необходима система удаления продукта для поддержания максимальной эффективности.

Важным продуктом реакции, катализируемой MTR, считается тетрагидрофолат, активная форма фолиевой кислоты. Тетрагидрофолат, реагируя с серином, приводит к формированию глицина и 5,10-метилентетрагидрофолата. 5,10-метилентетрагидрофолат

превращается в дальнейшем в 5-метилгидрофолат под влиянием B_2-зависимого фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) с участием НАДФ-Н в качестве субстрата.

Наличие в дневном рационе необходимых микроэлементов определяет эффективность обмена гомоцистеина. К ним относятся как минимум четыре витамина группы В (фолиевая кислота, B_{12}, B_6 и B_2). В итоге вит. B_{12} превращается в кофактор метилкобаламин, B_6 — в кофактор пиридоксаль фосфат, B_2 — в кофактор флавин-аденин-динуклеотид. Дефицит этих витаминов, за исключением вит. B_2, в принимаемой пище — причина развития приобретенной формы гипергомоцистеинемии. Фолиевая кислота выполняет роль не кофактора, а субстрата для лабильных метильных групп метионинового цикла. Из всех вышеуказанных микронутриентов именно низкая концентрация фолатов в плазме крови способна значительно влиять на содержание гомоцистеина.

В физиологических условиях пиридоксин во взаимодействии с фолиевой кислотой и цианокобаламином активизирует преобразование аминокислоты метионин в цистеин, необходимый для укрепления соединительной ткани. Этот каскад реакций называется *транссульфатированием гомоцистеина*. Транссульфатирование запускается B_6-зависимым ферментом цистатионин-В-синтазой (CBS). Вместе с пиридоксальфосфатом (кофакторной формой вит. B_6) фермент катализирует реакцию между серином и гомоцистеином, в результате которой образуются цистатионин, а затем и цистеин. В условиях недостатка указанных витаминов группы В синтезируется избыток гомоцистеина, вещество белковой природы, облегчающее образование тромбов (риск сердечно-сосудистых заболеваний), а также вызывающее патологические изменения соединительной ткани и развитие остеопороза.

Таким образом, женский организм в период беременности особенно нуждается в достаточном поступлении витаминов группы В, и при их дефиците невозможно нормальное течение беременности.

Профилактические дозы фолиевой кислоты и витаминов группы В (в частности B_{12}) показаны всем пациенткам, планирующим беременность.

Более высокие дозы необходимо подбирать индивидуально, а их эффект контролировать по уровню гомоцистеина (должен снижаться до нормативных значений) и метилмалоновой кислоты, которая отражает динамику повышения концентрации вит. B_{12}.

Витамин С (аскорбиновая кислота). Аскорбиновая кислота относится к антиоксидантам, принимает участие в образовании мукополисахаридов соединительной ткани (гиалуроновая и хондроитинсерная кислоты), в синтезе коллагена, который «скрепляет» клетки сосудов, костной ткани, кожи и способствует заживлению ран. Вит. С также участвует в образовании кортикостероидов, обмене тирозина, биотрансформациях фолатов. При недостаточности аскорбиновой кислоты снижается иммунитет, увеличивается риск развития простудных заболеваний.

Вит. С обеспечивает превращение фолиевой кислоты в ее активную форму — тетрагидрофолиевую кислоту. Кроме того, вит. С необходим для поддержки структуры соединительной ткани, дефицит которой ассоциирован с высоким риском самых различных ВПР. Частота пороков развития плода у беременных с сахарным диабетом заметно сокращается при использовании витамина Е и С.

В эксперименте вит. С снижает частоту хромосомных аномалий, вызванных облучением преовуляторных ооцитов, и защищает структуру легких от токсических эффектов никотина. Вит. С также уменьшает эмбриотоксичность фтора у беременных крыс, изменяя в меньшую сторону риск скелетных (волнистые ребра, XIV ребро, неполное окостенение черепа, утолщения голени) и висцеральных аномалий, ведущих к возникновению подкожных кровотечений у плода.

Проведенное в Дании исследование более 57 000 беременных показало, что низкое диетарное потребление вит. С ассоциировано с тяжелыми формами преэклампсии и эклампсии. По данным мексиканского исследования, ежедневный прием по крайней мере 100 мг аскорбиновой кислоты способствует уменьшению инфекций мочевыделительной системы и улучшает общее соматическое здоровье беременных.

Витамин Е (токоферол). Это жирорастворимый витамин, который задействован в большинстве процессов, протекающих в организме человека. Второе его название — токоферол — что переводится, как приносящий потомство. Участвует в процессах тканевого дыхания и метаболизме белков, жиров и углеводов. Вит. Е — это антиоксидант, он защищает организм от вредного воздействия свободных радикалов.

Токоферол принимает самое активное участие в формировании (в т.ч. и созревании) плаценты, предотвращает ее преждевременное старение и отслойку. Бóльшая часть гормонов в организме беременной женщины синтезируется с участием все того же витамина. Токоферол напрямую влияет на развитие

яйцеклетки, на способность эмбриона закрепиться в матке, помогает сохранить беременность при начальных сроках. В мужском организме вит. Е ведет к повышению активности сперматозоидов, уменьшает количество поврежденных половых клеток, ускоряет выработку спермы.

Вит. Е, как и другие витамины, в изобилии *содержится* в обычных продуктах, особенно растительного происхождения: нефильтрованное растительное масло, авокадо, манго, проросшие семена пшеницы, семечки и орехи, брокколи и шпинат. В яйцах и печени концентрация токоферола также достаточна высока. Вит. Е относится к жирорастворимым, поэтому для того, чтобы он полностью усваивался, необходимо употреблять его вместе с жирами.

Недостаток вит. Е приводит к проблемам в организме и матери, и ребенка. При гиповитаминозе Е женщина чувствует общую слабость, которая постоянно нарастает. Возникают мышечные боли, возможен самопроизвольный «выкидыш».

Дефицит вит. Е особенно опасен для недоношенных детей. Нехватка этого вещества вызывает у них нарушения зрения и сопровождается гемолитической анемией. Риск возникновения этих заболеваний у доношенных детей при дефиците вит. Е также достаточно велик.

Однако при очевидной пользе *вит. Е* следует *указать на опасность избытка* его в организме. Передозировка токоферола у беременных вызывает проблемы с сердечно-сосудистой системой у ребенка. Кроме того, именно избыток вит. Е увеличивает риск возникновения ПЭ во второй половине беременности.

Витамин А. К жирорастворимому вит. А относят ретинол, или ретиноид (преформированный вит. А), и каротиноиды (провит. А). Ретинолом (он сразу усваивается нашим организмом) богаты продукты животного происхождения, такие как яйца, рыба, молоко и печень. Каротиноиды (в организме преобразуются в вит. А) содержатся в овощах и фруктах. Из существующих более 500 природных каротиноидов лишь немногие могут быть преобразованы в вит. А. Среди них наиболее известен β-каротин. Сбалансированная диета богата вит. А.

О *дефиците* в организме вит. А сигнализируют ухудшение ночного зрения и ослабление иммунитета. Также у людей, испытывающих нехватку этого витамина, может развиться состояние под названием *ксерофтальмия* — сухость и уплотнение роговой оболочки глаза.

Вит. А очень важен для эмбрионального развития, включая формирование сердца, легких, почек, глаз, костей, а также кровеносной, дыхательной и центральной нервной систем. Он помогает противостоять инфекциям, улучшать усвоение жиров, сохранить хорошее зрение и бороться с инфекциями. В послеродовом периоде способствует восстановлению тканей.

Доказательная база по роли вит. А в профилактике пороков развития ничуть не меньше, чем для фолиевой кислоты. Вит. А (ретинол) — фактор роста, который оказывает значительное влияние на транскрипцию сотен генов. Эффект вит. А как фактора роста начинает реализовываться с первых дней беременности. Именно в этот период физиологические дозы вит. А и его производных необходимы для гармоничного формирования всех частей тела: ретинол участвует в формировании скелета, обеспечивает нормальное существование клеток эпителия кожи и слизистых оболочек глаз, дыхательных, мочевыводящих путей, пищеварительного тракта и, конечно же, функции зрения. Вит. А — витамин, характеризующийся гормоноподобным действием, поэтому дозирование вит. А строго регламентируется. Как избыток, так и дефицит вит. А ведет к тяжелым последствиям для плода.

Во время беременности важно не употреблять слишком много преформированного вит. А, который в высоких дозах токсичен для печени, а также может вызывать врожденные дефекты в развитии ребенка. Однако каротиноиды, получаемые из овощей и фруктов, безопасны в любом количестве. Официально рекомендовано ежедневно употреблять не более 3000 мкг (10 000 МЕ) вит. А. Это количество вит. А можно получать из разнообразных источников: пищевых добавок, продуктов животного происхождения и витаминизированных продуктов.

Физиологические дозы вит. А исключительно важны для профилактики пороков легких, гортани, дефектов иммунитета, грыжи диафрагмы, пороков развития почек, глаз (вплоть до слепоты). Особенно это касается женщин, употребляющих даже незначительные дозы этанола во время беременности.

Дефицит ретинола и его активных производных в I триместре приводит к аномалиям развития эмбриона и плацентарных структур. Эмбрион не может синтезировать ретинол и зависит от его доставки через материнский организм. Ретиноиды важны для развития сердца на ранних стадиях эмбрионального развития. В частности, внутриклеточные сигналы, передаваемые через ретиноиды, необходимы для за-

akusher-lib.ru

вершения развития левой/правой асимметрии сердца. Ретиноевая кислота синтезируется ретинальдегид дегидрогеназой-2 (ген *RALDH2*) и необходима для развития переднего мозга. Ретиноевая кислота также играет роль в цикле сон—бодрствование, обучении и памяти, хотя физиологические механизмы этих воздействий на плод мало изучены. Этанол вызывает пороки развития различных эмбриональных структур, блокируя ретинальдегид дегидрогеназу во время гаструляции.

Нарастающий дефицит вит. А приводит к дозозависимому сокращению заднего мозга эмбриона, нарушениям развития гортани, к высокой перинатальной смертности, тяжелой атаксии и слепоте; пограничная недостаточность вит. А приводит к врожденной патологии почек.

Достаточные уровни вит. А и Е у новорожденных положительно влияют на формирование поведения и когнитивное развитие детей, профилактируют возникновение гиалиновых мембран и нарушений формирования сурфактанта легких у новорожденных. Лечение анемии и дефицита железа у беременных намного более эффективно при совместном использовании вит. А, рибофлавина, препаратов железа и фолиевой кислоты, чем при использовании только железа и фолиевой кислоты.

Витамин D. Представляет собой гормоноподобный витамин (как и вит. А), ключевой регулятор гомеостаза кальция. Активные метаболиты витамина — компоненты сложной гормональной системы, регулирующие как кальций-фосфорно-магниевый гомеостаз и процессы ремоделирования, так и минерализацию костной ткани.

Вит. D помогает поддерживать уровни кальция и фосфатов в организме, которые необходимы для здоровья костей и зубов, способствует борьбе с инфекциями и снижает риск развития рака, диабета и рассеянного склероза. *Нехватка* витамина D во время беременности или кормления грудью может помешать усвоению ребенком кальция. *Дефицит* кальция может привести к слабости костей и зубов. Поэтому достаточные количества вит. D и кальция необходимы для предупреждения развития рахита у плода, остеопороза и остеомаляции у беременной. Вит. D также оказывает влияние на развитие мозга эмбриона, регулирует иммунитет и функцию плаценты. Недостаточные уровни вит. D в организме также ассоциированы с системной красной волчанкой.

Суточная потребность 10–25 мкг или 400–500 МЕ. Вит. D вырабатывается в организме под воздействием солнца и поступает с пищей и питьем. Хорошим *источником* вит. D считается жирная рыба, например лосось, скумбрия и сардины. Богаты вит. D молочные продукты, крупы, маргарин, сухие завтраки. В некотором количестве вит. D содержится в красном мясе и яйцах. Это вещество растворимо в жирах.

Дефицит вит. D — явление, очень распространенное в мире, встречается у 5–50% беременных и 10–56% новорожденных. Считается, что 30–50% детей и взрослых находятся в условиях риска дефицита вит. D.

Нехватка вит. D в организме матери во время беременности препятствует усвоению кальция беременной женщиной, что не дает развиваться костной массе плода и в итоге приводит к рождению ребенка с массой тела ниже нормы. Такие дети в 10 раз больше подвержены риску смерти на 1-м месяце жизни, а также развитию в дальнейшем хронических заболеваний, таких как болезни сердца, артериальная гипертензия и сахарный диабет.

Недостаточное усвоение кальция также снижает уровень гормонов, необходимых для выработки глюкозы и жирных кислот, которые очень важны для развития ребенка.

Ученые также отметили, что дети матерей с низким уровнем содержания вит. D в I триместре (до 14-й недели беременности и меньше) в 2 раза больше подвержены риску потери массы тела после рождения по сравнению с другими новорожденными, родившимися на том же сроке.

Материнский дефицит вит. D приводит к неонатальной гипокальциемии, рахиту, врожденной катаракте. Недостаточные уровни вит. D в организме негативно сказываются на функционировании плаценты. Вит. D считается важным компонентом поливитаминной профилактики ДНТ. Гиповитаминоз D играет основную роль в развитии рахита у детей. Долговременный дефицит вит. D приводит к увеличению заболеваемости раком.

Дефицит витаминов в предимплантационный период и тем более во время беременности, когда потребность женского организма в этих незаменимых пищевых веществах особенно велика, отрицательным образом сказывается на здоровье не только самой женщины, но и будущего ребенка, что повышает риск перинатальной патологии, увеличивает детскую смертность, является одной из причин недоношенности, врожденных уродств, нарушений физического и умственного развития детей.

На риск пороков развития плода влияют дефициты практически всех известных витаминов. Картина

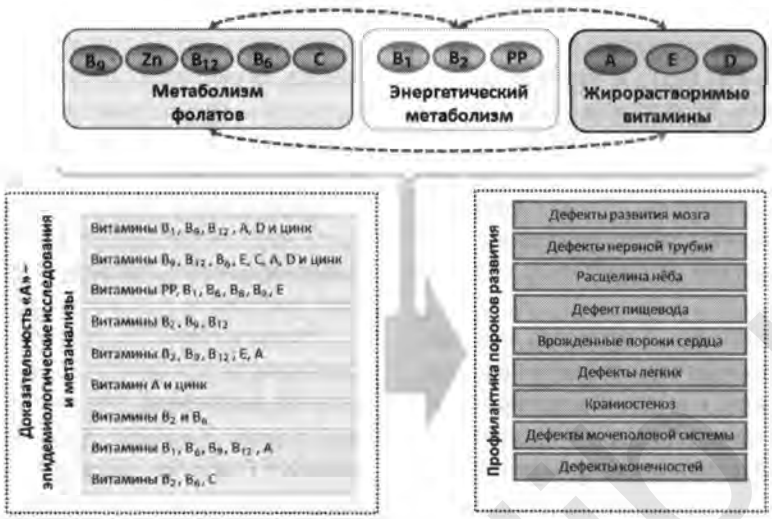


Рис. 11.1. Дефициты витаминов и связанные с ними пороки развития плода

взаимоотношений между дефицитами определенных витаминов с тем или иным внутриутробным пороком развития достаточно сложна (рис. 11.1).

Потребность плода и новорожденного в витаминах при перерасчете на единицу массы тела выше, чем у взрослых. Особенно высоки потребности в ретиноле, эргокальциферолe, тиамине, пиридоксине, фолиевой кислоте, цианокобаламине, пантотеновой кислоте, вит. Е. Недостаток их может быть причиной тяжелых нарушений обмена веществ и развития. То же относится и к недостаточному поступлению в организм плода и новорожденного эссенциальных микроэлементов.

Несомненно, что обнаружение полигиповитаминозных состояний диктует необходимость дополнительной витаминизации. Коррекция витаминного состава рациона путем подбора и дополнительного введения в него традиционно используемых продуктов-витаминоносителей неизбежно приводит к увеличению потребления пищевых веществ и энергии, что нежелательно, так как влечет за собой избыточное увеличение массы тела беременной женщины и плода. Поэтому для обогащения рациона витаминами целесообразно использовать другие подходы, а именно — *прием витаминных препаратов*.

В настоящее время бесспорна необходимость употребления витаминных препаратов во время беременности, как *с лечебной*, так и с *профилактической целью*. Высокая частота встречаемости полигиповитаминозных состояний у беременных женщин, в т.ч. с высоким социально-экономическим уровнем жизни, обусловливает необходимость регулярного применения витаминных препаратов на протяжении всей беременности.

Следует заметить, что одновременное поступление и сочетание витаминов более физиологично и эффективно по сравнению с раздельным или изолированным назначением каждого из них. Во многих случаях витамины взаимно поднимают уровни оказываемых ими физиологических эффектов. Например, фолиевая кислота и цианокобаламин взаимно увеличивают влияние на кроветворение. Синергичными, т.е. усиливающими действие друг друга, считаются витамины группы В. Совместное действие этих витаминов создает эффект, который не может быть достигнут влиянием каждого из них. В некоторых случаях комбинированное применение уменьшает токсичность витаминов (например, снижение токсичности вит. D под влиянием вит. А). Улучшение обеспеченности одним витамином может способствовать эффективному превращению другого витамина в его активную форму. Так, невозможно ликвидировать нарушения, обусловленные дефицитом вит. B_6, если существует недостаток вит. B_2, поскольку в превращениях витамина B_6 принимают участие вит. B_2-зависимые ферменты. Эти и другие особенности действия витаминов служат основанием для применения комбинированных форм витаминов.

В настоящее время известно достаточно большое количество отечественных и зарубежных поливитаминных препаратов, предназначенных для беременных женщин и кормящих мам. Как правило, они содержат полный набор витаминов и минералов в количестве, сопоставимом с рекомендуемым суточным

потреблением. Все вещества, входящие в их состав, полностью идентичны «природным», присутствующим в пищевых продуктах, и по химической структуре, и по биологической активности.

Усвоение витаминов из препаратов зачастую выше, чем из продуктов, в которых они, как правило, находятся в связанной форме. Прием поливитаминных препаратов во время или после еды обеспечивает полное эффективное взаимодействие витаминов со всеми компонентами пищи.

В процессе изготовления витаминно-минеральных комплексов ингредиенты подготавливаются таким образом, чтобы ограничить контакты между ними и, следовательно, не допустить химического взаимодействия компонентов внутри таблетки.

В поливитаминных препаратах витамины содержатся в профилактических дозах (близких к физиологической потребности организма). Витамины в этих дозах не считаются лекарством, а обеспечивают витаминную полноценность рациона и снижают риск их нехватки.

Применение у беременных и родильниц витаминных комплексов является значимым не только при гиповитаминозе и недостатке минералов, но и для профилактики различных осложнений (угрозы прерывания, токсикозов, плацентарной недостаточности, инфекционных заболеваний и т.д.).

При выборе того или иного витаминного комплекса всегда необходим индивидуальный подход, с учетом состояния беременной женщины и плода. Берут во внимание состав того или иного витаминного комплекса и затем подбирают оптимальный для каждого пациента.

Для профилактики эндотелиальной дисфункции адекватное обеспечение микронутриентами необходимо начиная с периода предгравидарной подготовки. Оно способствует формированию нормального антиоксидантного резерва организма, профилактикам/коррекциям микронутриентного дефицита и гипергомоцистеинемии.

В группах риска по развитию гипергомоцистеинемии необходима дополнительная постоянная дотация витаминов группы В и фолиевой кислоты.

Патогенетическая профилактика и лечение гипергомоцистеинемии (ГГЦ) различного генеза подразумевает назначение фолиевой кислоты как до зачатия, так и в течение всей беременности и периода лактации, в дозе не менее 4 мг/сут, а при выраженном дефиците фолатов, гомозиготной мутации MTHFR и средней и тяжелой форме ГГЦ доза фолиевой кислоты увеличивается до 4 (6–8) мг/сут. При необходимости добавляется общепринятая антикоагулянтная и дезагрегантная терапия.

11.2. Роль магния во время беременности

Магний считается одним из основных макроэлементов в организме человека. Как и другие элементы, он в организме не синтезируется, а поступает с пищей. Магний служит обязательным кофактором для более трехсот ферментов, регулирующих различные функции организма; играет ведущую роль в энергетическом, пластическом, электролитном обмене, участвует в обмене белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот, выступает в качестве регулятора клеточного роста, необходим на всех этапах синтеза белковых молекул. В частности, от наличия достаточного количества магния в организме зависят нормальное функционирование рибосом и связывание с ними информационной РНК — ключевого механизма синтеза белка. Кроме того, магний принимает участие в обмене фосфора, синтезе АТФ, регуляции гликолиза, построении костной ткани и т.д.

Особо важна роль магния в процессах мембранного транспорта в качестве естественного антагониста кальция. Магний способствует торможению сократительной активности гладкой и поперечной мускулатуры за счет расслабления отдельных клеток (миоцитов) путем блокады кальцийзависимого взаимодействия сократительных белков. Помимо этого магний служит естественным антистрессовым фактором, тормозит развитие процессов возбуждения в ЦНС и снижает чувствительность организма к внешним воздействиям. Наиболее зависимые от магния ткани, имеющие максимальную плотность митохондрий, — плацента, матка, мозг, миокард, мышечная ткань.

Потребность женщин репродуктивного возраста в магнии составляет 280 мг/сут. В кишечнике адсорбируется 30% поступившего магния. Усиливает всасывание витамин B_6.

Клиническая картина дефицита магния проявляется:

- склонностью к тромбообразованию и нарушениям сердечного ритма, вплоть до фатальных, повышением общего и периферического сосудистого сопротивления;
- увеличением уровня холестерина в крови и ускорением развития атеросклероза, синдромом хронической усталости;
- головными болями, снижением умственной работоспособностью, утомляемостью,

elkniga.ru

бессонницей, депрессией, ухудшением иммунного ответа;
- возможными судорогами скелетных мышц, мышц кишечника, бронхоспазмом;
- повышением сократимости матки;
- усугублением остеопороза, размягчением зубной эмали;
- стимулированием образования оксалатных камней в почках.

Дефицит магния может проявляться в виде так называемых быстрых, или непосредственных, проявлений дефицита и медленных, преимущественно обменных, нарушений [8].

Быстрые симптомы дефицита магния действительно развиваются достаточно быстро (часы, сутки). Так, у мышечных клеток сокращается длительность фазы покоя, что проявляется в избыточности процессов сокращения по отношению к процессам расслабления. Это отражается в виде мышечных подергиваний и судорог (чаще в икроножных мышцах), спазма в горле и аритмии.

К отдаленным последствиям дефицита магния относится развитие (во время беременности) глюкозотолерантности, инсулинорезистентности, избыточной прибавки массы тела, артериальной гипертензии.

Беременность сопровождается прогрессивным снижением уровня магния, как в сыворотке крови, так и тканях, в связи с высоким потреблением на пластические и энергетические процессы и повышением ренальной экскреции почти на 25%. Такой «физиологический» дефицит магния во время беременности в отсутствие адекватной нутриентной дотации может повышать риск ранних и поздних выкидышей, преждевременных родов, вследствие повышения контрактильной активности миометрия, преэклампсии (гестоза), приводить к задержке внутриутробного роста плода, эмбриональным отекам, уродствам плода, дискоординации родовой деятельности, рождению детей с низкой массой тела.

Особенно актуальна проблема гипомагниемии в III триместре беременности. Наиболее низкие значения концентрации магния в крови беременных женщин выявляются при ПЭ и эклампсии.

Не менее значима роль дефицита магния в невынашивании беременности. В условиях гипомагниемии происходит патологическая активация кальцийзависимых контрактильных реакций в миометрии и возрастает угроза прерывания беременности, особенно во II–III триместрах беременности. Кроме того, гипомагниемия способствует развитию повышенной возбудимости ЦНС, что провоцирует центральные механизмы спастической реакции матки.

Магний — физиологический регулятор продукции альдостерона. К увеличению последнего, а также задержке жидкости в организме и развитию отеков может привести недостаточность магния.

Среди факторов, усугубляющих гипомагниемию и соответственно клиническое течение патологических состояний, патогенетически тесно связанных с дефицитом магния в организме, выделяют наличие в анамнезе гипертонической болезни.

При сопутствующей гипертонической болезни нарушается кровоснабжение плаценты и фетоплацентарного комплекса, повышается содержание в крови вазоконстрикторных факторов (ренин, ангиотензин II, простагландины P, серотонин), что усугубляет риск невынашивания беременности.

Таким образом, дефицит магния во время беременности относится к фактору риска материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Осложнения со стороны матери включают судороги скелетных мышц (чаще ног), спазмофилию, обменные нарушения (гестационный диабет, гиперинсулинемия, нарушение обмена оксалатов), преждевременное изменение структуры плаценты с образованием кальцинатов и формированием плацентарной недостаточности; выкидыши, преждевременные роды и артериальную гипертензию, преэклампсию и эклампсию, дискоординацию родовой деятельности. К перинатальным осложнениям относят гипотрофию плода, ВПР (прежде всего связанные с соединительной тканью — пороки сердца, суставов и пр., стигмы дизэмбриогенеза), синдром внезапной смерти у младенцев (*Sudden Infant Death Syndrome* — SIDS), судороги у новорожденных.

Несмотря на то что магний широко распространен в природе, его дефицит в общей популяции встречается нередко. Популяционное исследование в Германии с участием 16 тыс. человек указало на субоптимальный уровень потребления магния у 33,7% населения, соответствующие цифры для калия и кальция составили 29 и 23%. В нашей стране 30% россиян получают в день менее 70% от суточной потребности железа и магния, при этом дефицит магния у женщин встречается значительно чаще (беременность, прием комбинированных оральных контрацептивов — КОК), чем у мужчин.

По результатам наших исследований, распространенность дефицита магния оказалась очень высокой и составила 81,2% в популяции беременных женщин

Российской Федерации с наличием клинических проявлений дефицита магния.

Беременность — серьезное испытание для организма женщины. При беременности значительно увеличивается выраженность системного воспаления, атеросклеротических и протромботических процессов: у многих женщин со II триместра возникают тромбофилические нарушения гемостаза, глюкозотолерантность, метаболический синдром и гестационный сахарный диабет. Дефицит магния в питании беременной усугубляет развитие вышеперечисленных патофизиологических процессов.

Учитывая важную роль магния во время беременности, можно обоснованно выделить группы риска по развитию дефицита магния среди беременных с целью своевременной дотации препаратами магния и снижения рисков осложнений беременности. Так, различают группы беременных:

1) с метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников, сахарным диабетом, гестационным сахарным диабетом;
2) юных первородящих и женщин, первые роды у которых после 35 лет;
3) более 3 мес. получавших КОК до наступления беременности;
4) с несбалансированным питанием;
5) с артериальной гипертензией;
6) испытывающих хронический нервный или физический стресс (длительное бесплодие, привычное невынашивание, напряженный ритм работы и пр.);
7) с дефицитом витаминов группы В (синдром нарушенного всасывания в тонкой кишке — мальабсорбция, образ жизни, генетические причины);
8) с СПП, гестозом, гипотрофией плода, преждевременными родами в анамнезе.

Профилактика и лечение гипомагниемических состояний предусматривает прием препаратов магния.

Если неорганические соли (сульфат магния — сернокислая магнезия) считаются «золотым стандартом» ургентного лечения преэклампсии и эклампсии, то в амбулаторных условиях для целей устранения и профилактики дефицита магния и обусловленных им состояний предпочтение отдается именно органическим солям магния (магния лактат, цитрат, оротат, пидолат).

Среди органических солей оправданно выделить цитрат магния. Биодоступность цитрата магния превосходит биодоступность неорганических соединений магния (сульфат магния, оксид магния и др.). В отличие от неорганических солей, цитрат магния не вызывает поражения слизистой оболочки ЖКТ и характеризуется гораздо лучшей переносимостью. Одновременно с хорошо изученными эффектами собственно магния также известно, что цитрат обладает лучшими профилем доставки магния внутрь клеток.

Особое место в акушерской практике занимают комбинированные препараты, содержащие магний и вит. B_6. Продемонстрирована высокая эффективность этих препаратов, прежде всего в лечении невынашивания беременности во II и III триместрах.

Комбинированные препараты, содержащие магний и вит. B_6, оказались весьма эффективными не только в лечении, но и профилактике невынашивания беременности, поздних гестозов, в частности эклампсии. При длительном профилактическом приеме (начиная с 14–16-й недели беременности, вплоть до родов) действие комбинированных препаратов очевидно связано не только со спазмолитическими свойствами, но и с благоприятным влиянием на психоэмоциональное состояние женщины: ослабляет негативные последствия различных стрессовых воздействий, а также нормализует гормональный баланс, прежде всего устраняя прогестероновую недостаточность.

Магне-B_6 — это наиболее эффективная комбинированная лекарственная форма магния. Одна таблетка содержит 48 мг лактата магния и 5 мг пиридоксина гидрохлорида (вит. B_6), облегчающего усвоение магния. Метаболические эффекты препарата включают устранение магниевого дефицита, уменьшение периферического сопротивления сосудов, уменьшение судорожной активности мышц, снижение агрегации тромбоцитов, нормализацию липидного обмена.

Терапия Магне-B_6 используется в акушерской практике при осложненном течении беременности (угроза прерывания, замедление развития плода и др.) и помогает нормализации течения беременности, в т.ч. у беременных с гипергомоцистеинемией и метаболическим синдромом.

Мы располагаем опытом успешного применения препаратов магния в комплексной терапии у пациентов с СПП, гестозом, ПОНРП и, конечно, тромбоэмболизма. Включение в состав комплексной терапии препаратов магния (Магне-B_6 форте и Магне-B_6) наряду с такими препаратами, как низкомолекулярные гепарины, натуральный прогестерон, фолиевая кислота, витамины и антиоксиданты, позволяет значительно улучшить исходы беременности у пациенток

akusher-lib.ru

с тромбофилией и предотвратить развитие многих осложнений.

* * *

Беременные и кормящие женщины в наибольшей степени подвержены риску развития микронутриентной недостаточности. В зависимости от региона дефицит витаминов и минералов колеблется у беременных женщин от 40 до 77% [Блажевич Н.Б. и др., 1991; Спиричев В.Б., 2000].

Целесообразность использования витаминов с профилактической целью на сегодняшний день не вызывает сомнения. У беременных женщин, регулярно принимавших поливитаминные препараты, содержание вит. А, Е, С, группы В *в плазме крови* находится на оптимальном уровне.

Применение сбалансированных витаминных и витаминно-минеральных комплексов при планировании беременности, в период гестации и после родов считается в современных условиях необходимым и обязательным компонентом рациональной тактики ведения женщин, позволяющей снизить количество осложнений и оптимизировать перинатальные исходы.

В группах риска по развитию гипергомоцистеинемии необходима дополнительная постоянная дотация витаминов группы В и фолиевой кислоты.

Дефицит магния, широко распространенный у беременных (81,2%), считается фактором риска материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Профилактика и лечение гипомагниемических состояний предусматривает прием препаратов магния. В акушерской практике особое место занимают комбинированные препараты, содержащие магний и вит. B_6, высокая эффективность которых продемонстрирована в лечении невынашивания беременности во II и III триместрах, профилактике невынашивания беременности, преэклампсии и других осложнений беременности, в т.ч. у пациенток с тромбофилией.

Литература

Абрамченко В.В., Данилова Н.Р., Костюшов Е.В. Теория гипокальциурии и оксидативного стресса в возникновении гестоза и его профилактика препаратами кальция // Пробл. репродукции. — 2002. — № 4. С. 13–15.

Абрамченко В.В., Костюшов Е.В. Гипокальциемия как причина возникновения гестоза. — Саратов, 1997. — С. 19–21.

Ахмина Н.И. Антенатальное формирование здоровья ребенка. — М.: Медпресс-информ, 2005. — 207 с.

Блинков И.Л., Стародубцев А.К., Сулейманов С.Ш. и др. Микроэлементы: краткая клиническая энциклопедия. — Хабаровск, 2004.

Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 44 с.

Гиллэм П.Ф. Чудодейственный минерал. — Лос-Анджелес: Фри Хорайзонс Паблишинг, 2000. — 24 с.

Грищенко О.В., Сторчак А.В., Шевченко О.И. и др. Остеопенический синдром при беременности и в период кормления грудью: Метод. рекомендации. — Харьков, 2004. — 17 с.

Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Петрова Л.М. и др. Роль йодного обеспечения в неонатальной адаптации тиреоидной системы // Пробл. эндокринол. — 2001. — Т. 47. — № 3. — С. 10–15.

Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А. Перинатальная эндокринология: Рук-во для врачей. — Л., 1986. — С. 128–163.

Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных // Гинекология. — 2002. — Т. 4. — № 1.

Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. — 14-е изд. — М.: Новая волна, 2000.

Подзолкова Н.М., Нестерова А.А., Назарова С.В. и др. Железодефицитная анемия беременных // Рус. мед. журн. — 2003. — № 5. — С. 326–331.

Соколова М.Ю. Дефицит кальция во время беременности // Гинекология. — 2004. — Т. 6. — № 5. — 4 с.

Спиричев В.Б. Что могут и не могут витамины? — М., 2003. — 299 с.

Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М.: АстраФармСервис, 2001. — 1536 с.

Фофанова И.Ю. Обоснование и результаты лечения железодефицитной анемии у беременных с применением витаминно-минерального комплекса // Гинекология. — 2002. — № 4.

Хорошилов И.Е. Новые подходы в лечебном питании беременных и кормящих женщин: Пособ. для врачей. — Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. — 16 с.

Ших Е.В. Взаимодействие компонентов витаминно-минеральных комплексов и рациональная витаминотерапия // Consil. Medicum. — 2004. — Т. 6. — № 12.

Школьникова М.А. , Гурова С.Н., Калинин Л.А. и др. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов: Пособ. для врачей. — М.: Медпрактика-М, 2002. — 28 с.

Щеплягина Л.А. Цинк в педиатрической практике: Учеб. пособ. — М., 2001. — 83 с.

Щербавская Э.А., Гельцер Б.И. Состояние костной ткани в динамике неосложненной беременности // Акуш. и гинекол. — 2003. — № 4. — С. 14–18.

akusher-lp.ru

Эффективность Мульти-табс Перинатал для беременных и кормящих женщин: Учеб. пособ. — М., 2004. — 21 с.

Berkane N., Uzan S. The use of supplements in pregnancy II // Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. — 2004. — V. 33. — P. 33–36.

Department of Health, Scottish Office, Home and Health Department, Welsh Office, Department of Health and Social Services, Northern Ireland. Folic acid and the prevention of neural tube defects: report from an expert advisory group. — London: Department of Health, 1992.

Fuller N.J., Bates C.J., Evans P.H. et al. High folate intakes related to 2. zinc status in preterm infants // Europ. J. Pediatr. — 1992. — V. 151. — P. 51–53.

Ghishan F.K., Said H.M., Wilson P.C. Intestinal transport of zinc and folic acid: a mutual inhibition effect // Amer. J. Clin. Nutr. — 1986. — V. 43. — P. 258–262.

Grischke E.M. Nutrition during pregnancy-current aspects // MMW. Fortschr. Med. — 2004. — V. 146. — P. 29–30.

Hallberg L., Brune M., Eriandsson M. et al. Calcium: effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans // Amer. J. Clin. Nutr. — 1991. — V. 53. — P. 112–119.

Hallberg L., Rossander-Hulthen L., Brune M. et al. Inhibition ofhaem-iron absorption in man by calcium // Brit. J. Nutr. — 1993. — V. 69. — P. 533–540.

Irics Rocamora J.A., Iglesias Bravo E.M., Aviles Mejias S. et al. Nutritional value of the diet in healthy pregnant women. Results of a nutrition survey of pregnant women // Nutr. Hosp. — 2004. — V. 19. — P. 121–122.

Milman N., Bergholt T., Eriksen L. et al. Iron prophylaxis during pregnancy — how much iron is needed? A randomized dose- response study of 20–80 mg ferrous iron daily in pregnant women // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2005. — V. 84. — P. 238–247.

Optimal Calcium Intake. NIH Consens Statement. — 1994. — V. 6–8 (12). — P. 1–31.

Ritchie L.D., King J.C. Dietary calcium and pregnancy-induced hypertension: is there a relation? // Amer. J. Clin. Nutr. — 2000. — V. 71. — P. 1371–1374.

Shrimpton D.H. Nutritional implications of micronutrients interactions // Chemist Druggist. — 2004. — V. 15. — P. 38–41.

Simmer K., lies C.A., James C. et al. Are iron-folate 1 supplements harmful? // Amer. J. Clin. Nutr. — 1987. — V. 45. — P. 122–125.

Sokol R.J. Vitamin E / Eds. E.E. Ziegler, L.J. Filer. Present knowledge in nutrition. — 7th ed. — Washington: ILSI Press, 1996.

Wood R.J., Zheng J.J. High dietary calcium intakes reduce zinc absorption and balance in humans //Amer. J. Clin. Nutrit. — 1997. — V. 65. — P. 1803–1809.

akusherstvo.ru

ГЛАВА 12 ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ОТСЛОЙКА НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ И ОТСЛОЙКА ХОРИОНА

12.1. Понятие о ПОНРП и отслойке хориона. История вопроса

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) считается важнейшей причиной акушерских кровотечений во второй половине беременности и ассоциирована с высоким уровнем перинатальной заболеваемости и смертности. ПОНРП, включая все случаи отделения плаценты до родов, возникает в 1 случае на 150 родов. Тяжелые формы, приводящие к внутриутробной гибели плода, возникают в 1 случае на 500–750. ПОНРП относится к частой акушерской патологии и причине материнской и перинатальной смертности и встречается в 0,3–1,6% наблюдений. Уровень перинатальной смертности составляет 11,9% при отслойке плаценты в сравнении с 0,8% во всех остальных случаях родов. Отслойка плаценты ассоциируется с 9-кратным повышением риска мертворождений, частота мертворождений на 100 случаев тотальной отслойки — 6,3–7%. В структуре причин перинатальной смертности ПОНРП составляет 8%.

Отслойка хориона, зачастую приводящая к потере плода на ранних сроках беременности, считается частым осложнением гестационного процесса (20–25% от числа всех беременностей). Частота прерываний беременности в I триместре составляет 75–80% всех прерываний беременности. У 20–40% женщин с невынашиванием беременности (синдромом потери плода) причина остается неясной. Ранее подход к терапии и профилактике таких акушерских осложнений, как СПП, гестозы, ПОНРП и др., носил симптоматический характер, что было обусловлено недостаточными знаниями природы патогенеза данных состояний. На современном этапе развития акушерства интенсивно изучаются патогенетические аспекты возникновения акушерских осложнений. Так, ПОНРП на основании современных данных представляет собой «ишемию плаценты», «ишемическую болезнь плаценты», и рассматривается, таким образом, как своеобразный инсульт во время беременности, при котором развивается острая форма синдрома ДВС. Новый взгляд на патогенез таких острых акушерских осложнений, как ПОНРП и отслойка хориона, стал возможен благодаря открытию генетической и приобретенной тромбофилии, когда стало известно, что большинство осложнений беременности (гестозы, невынашивание) протекает на фоне нарушений в системе гемостаза. Лучшим подходом к уменьшению заболеваемости и смертности, ассоциированной с ПОНРП и отслойкой хориона, стала профилактика этих осложнений.

ПОНРП — преждевременное отделение, частичное или полное, нормально расположенной плаценты от децидуальной оболочки матки после 20-й недели беременности. ПОНРП является важнейшей причиной акушерских кровотечений во второй половине беременности и ассоциирована с высоким уровнем перинатальной заболеваемости и смертности.

История вопроса. Впервые массивное акушерское кровотечение при ПОНРП было описано в 1901 г. De Lee, который называл это состояние «временной

akusher-lib.ru

гемофилией», поскольку другие причины кровоточивости (в частности приобретенные формы) еще не были открыты.

По мнению Hertig, наличие в децидуальной оболочке таких изменений, как фибриноидная дегенерация стенок спиральных артериол и атеросклероз, могло быть причиной тромбоза сосудов с организацией тромба. Возможно, сужение и окклюзия сосудов вследствие вышеуказанных процессов способствуют образованию некрозов в децидуальной оболочке и отвечают за возникновение преждевременной отслойки плаценты. В проведенном исследовании плацентарные и децидуальные изменения наблюдались только у пациенток с токсемией и эклампсией.

Гематологические наблюдения у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты подтверждали предположение о том, что образование внутрисосудистых фибриновых депозитов — основа описанных выше процессов. Дефект свертывания, который обусловливает снижение уровня фибриногена в крови, был описан Reid у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты. В этом случае наблюдались уменьшение свертывающей способности крови, афибриногенемия, гипопротромбинемия и обнаружение циркулирующего фибринолизина в крови. Причина афибриногенемии и гипопротромбинемии в то время оставалась до конца не известной. Предполагали, что внезапное снижение уровня фибриногена обусловлено внутрисосудистым образованием фибриногеновых депозитов в форме фибрина. Случаи, описанные в данной работе, подтверждали эту точку зрения, поскольку у многих пациенток имели место внутрисосудистые отложения фибрина.

Reid предполагал, что определенную роль в исследуемых процессах играли вещества материнского или плодового происхождения. Определенные вещества, содержащиеся в матке, возможно, обладали способностью к удалению фибриногена крови.

Schneider разработал гипотезу, что в основе патофизиологических изменений при эклампсии и преждевременной отслойке плаценты лежит внезапное поступление в материнский кровоток децидуального или плацентарного тромбопластина.

McKay сформулировал следующие выводы.

1. Токсические продукты, поступающие в материнский кровоток, вызывают образование фибриновых депозитов, кровоизлияния и некрозы, а также клинику шока, анурию и кровотечения у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты или эклампсией, причем эти состояния являются проявлением генерализованного феномена Санарелли—Швартцмана.
2. Во время беременности происходит определенная «подготовка» кровеносных сосудов; при преждевременной отслойке плаценты из некротически измененной децидуальной оболочки выделяются особые вещества, которые попадают в кровоток. Эти субстанции вызывают развитие феномена Швартцмана, что выражается в образовании внутрисосудистых отложений фибрина во многих органах. Данное состояние сопровождается симптомами кровотечения и шока. Seegers описал случай полной отслойки плаценты с почти полной «дефибринизацией» пациента. Этот случай был оглашен в 1951 г. на IV Американском конгрессе акушеров и гинекологов.

Большой вклад в изучение ПОНРП и маточно-плацентарного кровотечения внес Кювелер, с чьим именем связано возникновение термина матка Кювелера. В своих ранних статьях он ссылался на некоторых авторов, наблюдавших у пациенток с ПОНРП во время операции кесарево сечение или аутопсии субсерозные экхимозы в матке, однако детальное описание матки Кювелера было дано лишь в 1911 г. при описании клинического случая ПОНРП, с развитием массивного кровотечения в миометрий, яичники, широкие связки и тазовую брюшину.

После упоминания этого случая впервые был введен термин «утероплацентарная апоплексия» и детально описано состояние матки, которое мы сейчас называем *маткой Кювелера.*

Показатели перинатальной смертности при ПОНРП. Уровень перинатальной смертности составляет 11,9% при отслойке плаценты в сравнении с 0,8% во всех остальных случаях родов. Более ранние источники сообщают об уровне перинатальной смертности до 21%. Отслойка плаценты ассоциируется с 9-кратным повышением риска мертворождений, частота мертворождений на 100 случаев тотальной отслойки — 6,3–7%.

В структуре причин перинатальной смертности ПОНРП составляет 8%. Высокий уровень смертности обусловлен тем, что отслойка плаценты ассоциируется с преждевременными родами (в одном из популяционных исследований показано, что 55% перинатальных смертей, ассоциированных с ПОНРП, происходят в связи с преждевременными родами. Частота преждевременных родов у женщин с отслойкой плаценты, по данным, — до 50% в сравнении с 9,1%

женщин без отслойки. Тяжелые ПОНРП — ведущая причина перинатальной смертности, составляет 14% от всех мертворождений. Уровень перинатальной смертности достигает 25%, осложнениями являются респираторный дистресс-синдром, внутрижелудочковое кровотечение, некротизирующий энтероколит, которые представляют собой основные причины смертности. Такие осложнения, как тяжелые кровотечения, коагулопатия, а также необходимость экстренных операций и осложнения анестезии, также свидетельствуют о том, что ПОНРП — важнейшая причина материнской заболеваемости и смертности во II и III триместрах беременности (Khurram).

По данным Yinka, риски для плода зависят от степени тяжести ПОНРП и гестационного срока, на котором происходит отслойка, тогда как риски для матери в первую очередь определяются степенью тяжестью отслойки. В США популяционное когортное исследование 7 508 655 беременных выявило уровень перинатальной смертности 119 на 1 тыс. родов среди беременностей, осложнившихся ПОНРП, по сравнению с 8,2 на 1 тыс. среди других беременностей.

Хотя ПОНРП — важная причина спонтанных преждевременных родов, она часто является показанием для родоразрешения на более раннем сроке, что отражает влияние ПОНРП на структуру перинатальной заболеваемости. Отслойка плаценты, возникшая раньше предполагаемой даты родов, вызывает гипоксию плода, которая приводит к отдаленным последствиям — физическим и умственным расстройствам среди выживших.

Исследование 29 новорожденных, рожденных у матерей с ПОНРП, на среднем сроке 29 нед., показало, что у 34% из них развилась кистозная перивентрикулярная лейкомаляция, что в 10 раз превышает этот показатель в контрольных группах. Аналогично показатели возникновения внутрижелудочкового кровотечения были превышены по сравнению с контрольными группами. Хотя преждевременный разрыв околоплодных оболочек часто предшествует отслойке плаценты, в некоторых случаях отслойка может стать причиной разрыва плодных оболочек. ПОНРП также ассоциирована с синдромом задержки роста плода. В большинстве случаев отслойка плаценты — конечный результат хронического процесса, и в основе СЗРП и ПОНРП часто лежит общая причина.

Материнские риски, ассоциированные с отслойкой плаценты, включают возможное развитие ДВС-синдрома, почечной недостаточности, акушерских кровотечений, необходимость гемотрансфузий, гистерэктомии и реже — летальный исход.

Частота возникновения. Некоторые эпидемиологические когортные исследования продемонстрировали, что ПОНРП осложняет приблизительно 1% беременностей. Однако патоморфологическое исследование 7038 плацент выявило частоту отслоек 3,8%. Аналогично в одном проспективном когортном исследовании 55 908 беременных была выявлена частота ПОНРП 2,12%. Когда ПОНРП диагностируется при патоморфологическом исследовании плаценты, в большинстве случаев выясняется, что акушерский анамнез был неотягощенным. Таким образом, существует значительное несоответствие в результатах диагностики отслойки плаценты клиницистами и опытными патологами. Интересно, что частота возникновения отслойки выше на 24–26-й неделе беременности и снижается с повышением срока гестации. По данным Clark (1999), частота ПОНПР составляет 1 на 200 беременностей.

Частота ПОНРП при многоплодной беременности — 1%, хотя, по разным данным, эти показатели варьируют от 0,1 до 2,7%. Широкая вариабельность объясняется различными критериями, используемыми для диагностики отслойки плаценты, а также учащением случаев диагностики легких форм ПОНРП.

12.2. Этиология, классификация и клиническая картина ПОНРП

До настоящего времени первичная причина отслойки плаценты остается неизвестной. Среди этиологических факторов выделяют следующие:

- гипертония беременных или хроническая артериальная гипертензия (наиболее частая причина отслойки плаценты, чаще остальных причин приводит к ПОНРП тяжелой степени. Гипертония — важнейший фактор риска отслойки плаценты, и женщины с преэклампсией имеют в 2 раза больший риск развития ПОНРП по сравнению с беременными с нормальным артериальным давлением. Частота возникновения отслоек плаценты у женщин с гипертоническими заболеваниями во время беременности 10%, курящие же женщины с гипертензией имеют в 9 раз больший риск развития отслойки);
- ПОНРП в анамнезе на 10% увеличивает риск повторной отслойки, и на 25% — риск повторной отслойки при наличии 2 отслоек во время предыдущих беременностей;
- травма (ПОНРП может возникнуть после прямого удара по животу, наиболее часто отслойка при травмах — результат мототравмы);

- курение (способствует около 40% ПОНРП в связи с вазоконстрикцией спиральных артерий, что приводит к децидуальным некрозам; существует связь между количеством выкуриваемых сигарет и риском возникновения отслойки плаценты);
- наркозависимость: кокаин (вызывает вазоконстрикцию и гипертензию, что может влиять на степень адгезии плаценты к стенке матки);
- преждевременный разрыв плодных оболочек, при котором риск развития ПОНРП составляет 5%. Риск повышается при внезапной декомпрессии матки после разрыва плодных оболочек в случае многоплодной беременности или многоводия.

Среди факторов риска ПОНРП различные авторы также выделяли следующие:

1) возраст матери и количество родов (юный и старше 35 лет возраст первородящих);
2) многоплодная беременность;
3) гестоз, тяжелая преэклампсия и преэклампсия средней степени;
4) олигогидрамнион;
5) хориоамнионит;
6) мужской пол плода;
7) пиелонефрит;
8) аллергические состояния;
9) заболевания крови (тромбоцитопения);
10) многоводие;
11) аномалии развития и опухоли матки;
12) аутоиммунные состояния.

Новой эрой в эволюции представлений о патогенезе ПОНРП можно считать период открытия генетической и приобретенной тромбофилии, когда стало известно, что большинство осложнений беременности (гестозы, невынашивание беременности, преэклампсия) протекает на фоне нарушений в системе свертывания крови (генетических дефектов

Таблица 12.1

Классификация преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП)

Параметры	Степень ПОНРП		
	I. Легкая	II. Средняя	III. Тяжелая
Определение	Отслойка менее $^1/_6$ части плаценты	Отслойка от $^1/_6$ до ½ части плаценты	Отслойка более ½ части плаценты
Частота	49%	27%	24%
Признаки и симптомы	Общая кровопотеря менее 500 мл. 15% ОЦК. Кровянистые выделения темного цвета, малые или умеренные. Дискомфорт неопределенного характера в нижних отделах живота или в спине. Матка не чувствительна при пальпации. Отсутствие возбудимости матки при пальпации	Общая кровопотеря 1000–1500 мл. 15–30% ОЦК. Кровянистые выделения темного цвета, умеренные или обильные. Постепенное или острое возникновение болей в животе. Матка чувствительна при пальпации. Повышение тонуса матки	Общая кровопотеря более 1500 мл. Более 30% ОЦК. Кровянистые выделения темного цвета, умеренные или обильные, массивные. Острые боли в проекции матки, кинжальные, продолжительные. Матка плотная (симптом «доскообразной матки»), при пальпации возбудима
Гиповолемия	Показатели жизненно важных функций в норме	Шок легкой степени. АД в норме. Тахикардия. Нитевидный пульс. Ортостатическая гипотензия. Тахипноэ	Шок средней/тяжелой степени. Снижение АД. Выраженная тахикардия. Нитевидный пульс. Тяжелая ортостатическая гипотензия. Выраженное тахипноэ
ДВС	Нормальный уровень фибриногена 450 мг/дл	Ранние признаки ДВС-синдрома. Фибриноген 150–300 мг/дл	ДВС-синдром. Фибриноген менее 150 мг/дл
Состояние плода	Нормальная частота сердечных сокращений	Возможные признаки дистресс-синдрома	Дистресс-синдром плода

Примечание: ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ОЦК — объем циркулирующей крови.

akusher-lib.ru

гемостаза, предрасполагающих к тромбозам, а также приобретенной тромбофилии).

История изучения механизмов развития ПОНРП неразрывно связана с исследованиями вопроса патогенеза других акушерских осложнений (эклампсия, гестозы), в основе которых лежат патологические изменения, ассоциированные с ДВС-синдромом. Многие авторы отмечали, что патологические изменения в плаценте и децидуальной оболочке имеют большое значение в связи с важной ролью этих тканей в развитии сосудистых осложнений беременности.

Классификация (табл. 12.1). Некоторые авторы классифицируют ПОНРП как I, II или III степени: легкой, средней и тяжелой соответственно. Кровотечение при любой степени отслойки может быть наружным (краевым), внутренним (скрытым) или смешанным:

- краевое (наружное) — отслойка происходит у края прикрепления плаценты;
- центральное (скрытое) — отслойка в центральной части плаценты, кровь не выходит;
- смешанное — часть плаценты отслаивается у края, часть — в центральной части.

Клинические проявления. Классические *признаки и симптомы:*

- темные кровянистые выделения из влагалища (80%);
- боль в животе или пояснице (50%);
- гипертонус матки (17%);
- сокращения матки (17%):
- признаки дистресс-синдрома плода или гибель плода;
- признаки гиповолемии, не соответствующие объему кровопотери (объем кровопотери больше, чем может показаться при оценке интенсивности наружного кровотечения).

К небольшой отслойке относят краевую или другую небольшую отслойку плаценты, которая обычно не влияет на состояние плода, а клиническим проявлением могут быть скудные темные кровянистые выделения, при этом матка между сокращениями недостаточно расслабляется. Женщина может ощущать небольшой дискомфорт в области живота. Если высокий тонус матки сохраняется, это может способствовать дальнейшей отслойке плаценты.

В некоторых случаях, как уже указывалось, только наружные, обычно темные кровянистые выделения могут быть проявлением незначительной отслойки. В этом случае необходимо дифференцировать ее от *placenta praevia.*

Симптомы при умеренной отслойке могут развиваться постепенно: вначале как при небольшой отслойке, затем появляются продолжительные боли в животе наряду с наружным кровотечением (кровь обычно темного цвета). Несмотря на то что наружное кровотечение может быть умеренным, общая потеря крови (в т.ч. при образовании ретроплацентарной гематомы) может быть до 1000 мл. Такая кровопотеря может сопровождаться геморрагическим шоком, кроме того, отмечаются признаки страдания плода. Матка чрезвычайно возбудима и, что имеет диагностическое значение, недостаточно полно расслабляется между схватками, постоянно напряжена или частично сокращается. Безотносительно к другим проявлениям, неспособность матки к расслаблению должна всегда настораживать в отношении возможной отслойки плаценты.

При обширной отслойке плаценты площадь ее составляет более $^2/_3$ всей площади плаценты. Клиническая картина классическая. Развиваются острые боли в животе, матка постоянно напряжена и определяются симптомы раздражения брюшины. Наружное кровотечение обычно умеренное или отсутствует (в случае ретроплацентарной гематомы). Ребенок почти всегда погибает. Развиваются шок, коагулопатия потребления, олигурия.

Таким образом, клиническая симптоматика ПОНРП складывается из нескольких важнейших признаков. К ним относятся болевой синдром, внутреннее или наружно-внутреннее кровотечение, локальные изменения в матке, нарушение сердечной деятельности плода, при неполной отслойке — гибель плода.

Болевой синдром отмечается с большой постоянностью и имеет место практически у каждой женщины с ПОНРП. Наличие боли может свидетельствовать о проникновении крови в слои миометрия. В ряде случаев боль достаточно выражена и появляется внезапно. При сократительной активности матки, которая обычно при ПОНРП бывает достаточно высока (примерно 5 сокращений в минуту), не всегда бывает легко выявить появление болей внизу живота.

Всегда можно определить признаки внутреннего или наружно-внутреннего кровотечения, при котором общее состояние не соответствует степени наружного кровотечения. Кровотечение встречается в 70–80% случаев и клинически проявляется выделением темной, несвернувшейся крови. Во влагалище обычно определяются сгустки, однако при присоединении коагулопатии их может и не быть.

akusher-lib.ru

Тахикардия, снижение артериального давления, бледность кожных покровов, одышка косвенно указывают на нарастающие признаки геморрагического шока.

Локальная болезненность при пальпации матки у всех больных с тотальной отслойкой плаценты отмечается с большим постоянством. Рано проявляются симптомы прогрессирующей внутриутробной гипоксии плода, и быстро наступает его гибель. При дифференциальной диагностике следует иметь в виду предлежание плаценты и разрыв матки. Для предлежания плаценты не характерен ДВС. Он может возникнуть лишь как вторичное явление в ответ на массивную кровопотерю и геморрагический шок. Кроме того, наружное кровотечение адекватно отражается на состоянии женщины, болевой синдром отсутствует, состояние плода нарушается лишь при массивной кровопотере, осложненной шоком. Для разрыва матки типичны наличие родовой деятельности, клинически узкого таза или патологии самой матки вследствие перенесенных операций или аномалий развития.

Определенного внимания заслуживает синдром сдавления нижней полой вены, при котором клиническая картина коллапса может быть принята за преждевременную отслойку плаценты. Отсутствие предрасполагающих факторов, болевого синдрома, локальных изменений в матке и быстрое улучшение состояния больной и плода при перемене положения помогают установить правильный диагноз.

Диагноз ПОНРП выявляют на основании характерной клинической картины и данных лабораторно-инструментальных исследований, включая УЗИ, КТГ, исследование системы гемостаза.

Отслойку тяжелой и средней степени легче диагностировать, так как, как правило, присутствуют один или более классических симптомов. Отслойка легкой степени диагностируется сложнее.

Осложнения. К ним относят шок, ДВС-синдром и другие осложнения, в т.ч. материнские, плодовые и неонатальные.

Шок. Учитывая увеличение объема циркулирующей крови во время беременности, классические симптомы шока могут носить стертый характер. Во время беременности симптомы шока обычно не выражены до тех пор, пока объем кровопотери не составит от 25 до 30% ОЦК матери. Однако следует помнить, что недостаточное поступление крови к плаценте и нарушение маточно-плацентарного кровотока возникают до того, как объем кровопотери станет равным этим цифрам.

ДВС-синдром. Отслойка плаценты — наиболее частая причина ДВС в акушерстве. Клинически значимый ДВС возникает в 10–20% всех случаев ПОНРП. Данные коагуляционные нарушения возникают вследствие попадания фрагментов плацентарной ткани (тромбопластин) в кровоток. Эти вещества активируют внутрисосудистое свертывание, возникает повышенное потребление факторов свертывания, что приводит затем к снижению уровня тромбоцитов, снижению фибриногена, повышению продуктов деградации фибрина.

Другие осложнения. Почечная недостаточность может развиться вследствие гипоксии при шоке, вазоспазме или ДВС. Синдром Шихана (некроз гипофиза) возникает из-за тех же осложнений. При развитии некроза гипофиза лактация не наступает, так как гормоны гипофиза регулируют лактацию.

Материнские осложнения. В менее чем 1% случаев возможна гибель матери из-за геморрагического шока. Этот низкий уровень материнской смертности обусловлен в первую очередь доступностью гемотрансфузионной терапии. Однако уровень материнской заболеваемости остается значительным. Поскольку имеется предрасположенность к развитию массивного кровотечения, пациенты с ПОНРП относятся к группе риска развития шока и ДВС в любое время в дородовом периоде. В редких случаях не исключено фетально-материнское кровотечение, что может вызвать резус-конфликт у резус-негативных беременных.

В течение послеродового периода роженицы, перенесшие отслойку плаценты, находятся в группе высокого риска развития анемии, инфекционных осложнений, послеродовых кровотечений вследствие сниженной способности матки к сокращениям из-за инфильтрации миометрия кровью, а также ДВС-синдрома. Другие осложнения могут развиться в результате ишемии и почечной недостаточности и синдрома Шихана. Так как кровоснабжение гипофиза во время беременности возрастает, он является наиболее чувствительным к гипоксии во время беременности.

Плодовые и неонатальные осложнения. Уровень перинатальной смертности составляет от 20 до 80%, в зависимости от степени отслойки, вызывающей 12% всех мертворождений в III триместре беременности. У выживших детей наиболее частые причины заболеваемости — гипоксия, недоношенность, СЗРП, неврологическая патология. Эти состояния имеют место в тех случаях, когда происходит отслойка более половины площади плаценты и кровопотеря составляет 2000 мл и более.

Гипоксия плода. Гипоксия вызвана маточно-плацентарной недостаточностью в связи с отслойкой плаценты или снижением перфузии матки из-за гиповолемии, гипертонуса или, менее часто, — плодового кровотечения. Возможно развитие асфиксии.

Недоношенность. Часто рождаются недоношенные дети, так как родоразрешение во многих случаях проводится раньше предполагаемого срока родов из-за дистресса или преждевременных родов.

СЗРП. Даже если кровотечение прекратилось и отслойка плаценты приостановлена, уменьшенная площадь плацентарной площадки может быть недостаточной для адекватного обеспечения возрастающих потребностей растущего плода.

Неврологическая патология. Новорожденные после ПОНРП часто находятся в группе высокого риска развития неврологической патологии, например церебрального паралича.

12.3. Роль генетических форм тромбофилии в патогенезе ПОНРП и отслоек хориона. ПОНРП и ДВС-синдром

Прогрессу в понимании молекулярных механизмов тромбофилических состояний способствовало открытие в 90-е годы XX столетия новых форм тромбофилии: генетических форм (мутации FV Лейден, протромбина и метилентетрагидрофолатредуктазы; полиморфизмы гена активатора плазминогена и тромбоцитарных рецепторов и пр.), а также приобретенных — антифосфолипидный синдром. Исследования в этой области позволили рассматривать тромбофилию в качестве этиопатогенетического фактора возникновения тромботических осложнений в общеклинической и акушерской практике. Согласно данным исследований, проведенных под руководством профессора А.Д. Макацария, а также данным мировой литературы, такие акушерские осложнения, как ПОНРП, СПП, тяжелые гестозы, в 70–77% случаев ассоциированы с мультигенными и сочетанными формами тромбофилии.

На сегодняшний день результаты метаанализа позволяют выделить генетические и приобретенные формы тромбофилии в самостоятельную группу факторов риска основных акушерских (гестоз, СПП, синдром задержки внутриутробного роста плода и пр.) осложнений. С точки зрения патогенеза, преждевременная отслойка плаценты — результат артериотромбоза сосудов плаценты. Тромбофилия (и приобретенная, и генетическая) обусловливает эндотелиопатию, которая, помимо увеличения риска тромбоэмболических осложнений, способствует нарушению плацентарной перфузии и полноценной плацентации, что и лежит в основе развития основных акушерских осложнений (гестоз, HELLP-синдром, СПП, ПОНРП и пр.) [Макацария А.Д. и др., 2007]. Беременность, сопровождающаяся физиологической гиперкоагуляцией, относится к состоянию, в 5–6 раз повышающему риск тромботических осложнений, способствует реализации скрытой тромбофилии, что находит свое проявление в развитии тромбозов сосудов маточно-плацентарно-плодового комплекса с развитием отслойки плаценты.

Если ранее акушерские осложнения (например, гестозы и ПОНРП) рассматривались в основном как симптомокомплекс, и лечение носило симптоматический характер, то на данном этапе развития современного акушерства интенсивно изучаются этиопатогенетические аспекты развития акушерских осложнений и разрабатываются принципы профилактики, исходящие из их патогенетической обоснованности. Эволюция взглядов привела к тому, что открытие тромбофилии позволило предположить, что отслойка плаценты — это своеобразный инсульт во время беременности, при котором развивается острая форма синдрома ДВС с возникновением массивного акушерского кровотечения, циркуляторных расстройств, вплоть до полиорганной недостаточности. Отслойка плаценты теоретически вызвана дегенерацией спиральных артерий, питающих децидуальную оболочку (эндометрий) и снабжающих кровью плаценту, при этом возникают некрозы базального слоя децидуальной оболочки. Когда имеет место этот процесс, происходит разрыв кровеносных сосудов и кровотечение возникает быстро, так как матка не способна к достаточному сокращению для того, чтобы перекрыть просвет кровеносных сосудов.

Отделение плаценты происходит в местах кровотечений (кровоизлияний). Если отслойка происходит в краевом отделе или если она отделяет мембраны от децидуальной оболочки, возникает наружное влагалищное кровотечение. В противоположном случае кровь скапливается между плацентой и децидуальной оболочкой. Если кровь скапливается, давление этого объема может быть достаточным для прохождения крови через плодовые оболочки в амниотическую полость или миометральные мышечные волокна, что приводит к развитию т.н. *матки Кувелера*. Свертывание крови активизируется внезапно, так как децид-

akusherstvo.ru

альная ткань богата тромбопластином. Это приводит к образованию ретроплацентарной или субхорионической гематомы, огромные количества тромбопластина высвобождаются в материнский кровоток, в результате чего развивается ДВС-синдром.

В акушерстве представлены почти все основные нарушения свертывания крови, характерные для той или иной формы ДВС-синдрома. Если помимо традиционных триггеров ДВС в акушерстве (попадание в кровоток тканевого тромбопластина, околоплодных вод, продуктов распада тканей, повреждение эндотелия в результате циркуляции иммунных комплексов, бактериальных и вирусных инфекций и пр.) имеет место генетически обусловленная или приобретенная (АФС) тромбофилия, прогноз намного ухудшается, а риск реализации нарушений гемостаза в виде тромбогеморрагических осложнений близок к 100% [Макацария А.Д. и др., 2007].

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — одна из причин развития острой формы ДВС. *Факторы, способствующие возникновению острой формы синдрома ДВС:* .

- маточно-плацентарная апоплексия;
- повреждение эндотелия сосудов на значительном протяжении;
- попадание тромбопластических тканевых субстанций в материнский кровоток;
- при сопутствующей эмболии околоплодными водами — прямое активирующее влияние околоплодных вод и органических веществ плода на систему гемостаза, легочная гипертензия, гипоксемия, обусловленная нарушением перфузионно-вентиляционных взаимоотношений, острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Патогенез кровотечения и кровоточивости при ПОНРП:

- при отслойке плаценты нарушаются ее связи с маточной стенкой, повреждаются маточно-плацентарные сосуды, развивается кровотечение, приводящее к образованию ретроплацентарной гематомы;
- пропитывание кровью из ретроплацентарной гематомы стенки матки ведет к потере ее способности к сокращению;
- ПОНРП создает условия для проникновения в кровоток матери плацентарных ферментов и тканей, прокоагулянтов и тромбопластиноподобных веществ, что приводит к развитию ДВС-синдрома;
- помимо маточно-плацентарной апоплексии, повреждению эндотелия сосудов, возникновению ДВС-синдрома способствует прямое активирующее влияние околоплодных вод и органики плода на систему гемостаза.

Таким образом, при ПОНРП происходит выраженная активация внутрисосудистого свертывания крови, в результате которой развивается потребление активированных компонентов свертывания, включая факторы свертывания крови и фибриноген, а также их ингибиторы.

У женщин, перенесших ПОНРП, имеет место развитие острой и подострой формы ДВС-синдрома с начальными признаками коагулопатии и тромбоцитопатии потребления в условиях потенциальной гиперактивности системы гемостаза с явлениями прогрессирования тромбинемии и патологического внутрисосудистого свертывания крови.

Изменения в системе гемостаза при ПОНРП. Данные изменения в системе гемостаза при ПОНРП характерны для подострой и острой форм как II, так и III фаз ДВС-синдрома. Лабораторные данные свидетельствуют о снижении количества тромбоцитов, уровня фибриногена сыворотки крови, критическом уровне удлинения активированного частичного тромбопластинового времени, активированного времени рекальцификации, $r + k$ на тромбоэластограмме и снижении *ma* и индекса тромбодинамического потенциала. О начальной стадии активации системы гемостаза свидетельствует снижение уровня антитромбина III за счет образования неактивного комплекса тромбин—антитромбин и повышения концентрации растворимых комплексов мономеров фибрина и ПДФ. Снижение уровня антитромбина III у женщин с ПОНРП является показателем снижения общей антикоагулянтной активности плазмы, что обусловлено интенсивным потреблением антитромбина III в процессе активации факторов свертывания крови (XII, XI, IX, VII, V и тромбина).

Концентрация РКМФ и ПДФ находится в прямой зависимости от степени отслойки плаценты. Было обнаружено, что при полной отслойке плаценты концентрация ПДФ была в 5 раз выше, чем при неосложненной беременности. Тяжесть коагулопатических нарушений находится в прямой зависимости от длительности течения ПОНРП.

При полной ПОНРП и гибели плода развивается гипокоагуляция вследствие коагулопатии потребления, которая выражается в тромбоцитопении, гипофибриногенемии, удлинении АВР, АЧТВ, уменьшении $r + k$, ИТП. Кроме того, выявляются повышение

концентрации ПДФ более чем в 50 раз и снижение уровня антитромбина III более чем в 3 раза по сравнению с неосложненной беременностью. Степень гипертромбинемии (ТАТ) и I фаза ДВС-синдрома зависит от размеров отслойки плаценты и времени ее развития.

12.4. Роль АФС в патогенезе ПОНРП и отслойки хориона

Наиболее характерным проявлением АФС служит акушерская патология: привычное невынашивание (отслойки хориона), неудачи ЭКО, гестозы, включая преэклампсию и эклампсию, плацентарная недостаточность, внутриутробная задержка роста плода, ПОНРП.

В последние годы в мировой литературе и медицинской практике для обозначения репродуктивных потерь активно используется термин «синдром потери плода», который является более широким понятием и включает:

- один или более самопроизвольных выкидышей на сроке 10 нед. и более (в т.ч. неразвивающуюся беременность);
- мертворождение;
- неонатальную смерть как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности;
- три или более самопроизвольных выкидышей на преэмбриональной или ранней эмбриональной стадии, когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины невынашивания.

В настоящее время потеря плода рассматривается как специфический маркер АФС. Прерывание беременности может иметь место в любые сроки беременности. Спорным вопросом остается тип потери беременности, более характерный для АФС. B.T. Oshiro и соавт. (1996) провели ретроспективное исследование группы из 369 женщин с двумя и более потерями плода в анамнезе, сравнивая тип потери плода у женщин с АФА и без них. У 79 женщин были выявлены АФА и у 290 — нет. Количество выкидышей приблизительно одинаковое в обеих группах (более 80%). Однако у пациенток с циркуляцией АФА в 50% случаев предыдущие беременности завершились гибелью плода, в то время как у женщин без АФА — только в 25%.

Данные большинства исследований свидетельствуют, что для АФС характерен любой тип СПП, включая предимплантационные потери.

Частота СПП при АФС достигает 50–75%.

Патогенез практически всех клинических проявлений АФС, включая акушерские осложнения, универсален и осуществляется через нарушение микроциркуляции, гемостаза и патологию сосудистой стенки. Однако именно при беременности возникает уникальная, комплексно функционирующая система трех эндотелиальных поверхностей — фетоплацентарного эндотелия, эндотелия сосудов матки и эндотелия трофобласта. И проявляться эти нарушения могут на всех сроках беременности, начиная с момента зачатия.

Патогенез большинства осложнений беременности связан с нарушением процессов имплантации, инвазии трофобласта в децидуальную оболочку, плацентации. Процесс имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляется многоступенчатым процессом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий, который нарушается при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания.

По нашим данным, в патогенезе СПП нередко лежит сочетание форм тромбофилии (генетической, приобретенной, гипергомоцистеинемии) с другими факторами, такими как эндокринный. Например, при наличии АФС имеет место влияние на β-ХГЧ и вторичное снижение концентрации прогестерона.

Вообще следует отметить, что физиологическое течение беременности сопровождается значительными изменениями в системе гемостаза и, в частности, в области маточно-плацентарного кровотока.

В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину.

В последние годы стали рассматриваться и изучаться нетромботические эффекты тромбофилии в патогенезе репродуктивных осложнений, при этом открываются все новые знания роли тромбофилии в формировании различных патологий, в т.ч. и эндокринопатий. Так, одним из самых ярких примеров эндокринных нарушений на фоне АФС является прогестероновая недостаточность. Согласно нашей концепции, тромбофилия также лежит в основе такой патологии, как синдром Шихана — недостаточности передней доли гипофиза, первым симптомом которой наиболее часто является отсутствие лактации в послеродовом периоде с последующим присоединением симптомов гипотиреоза, надпочечниковой недостаточности и вторичной аменореи. Наиболее частая причина развития синдрома Шихана — массивное послеродовое кровотечение, следствием которого яв-

ляются тромбирование и ишемия гипофиза. Иначе говоря, в основе формирования этого синдрома лежит катастрофическое нарушение в системе гемостаза с развитием ДВС-синдрома. Учитывая значение тромбофилий в патогенезе подавляющего большинства осложнений беременности, острого и хронического ДВС-синдрома, становится очевидной и ее значение для формирования данной эндокринопатии.

В 1990-х годах было показано, что причиной тромбозов при АФС является не прямое взаимодействие АФА с отрицательно заряженными или нейтральными фосфолипидами, как считалось ранее, а белок-опосредованное. В качестве таких белков-кофакторов чаще всего выступают белки плазмы: β_2-гликопротеин-1 (β_2-GPI), который, связываясь с фосфолипидами, образует истинный антиген для АФА, а также протромбин.

Кроме β_2-GPI и протромбина, имеется еще множество белков-кофакторов, являющихся мишенью для АФА.

АФА многосторонне, напрямую или опосредованно, влияют на процесс имплантации и ранние эмбриональные стадии. К 21-му дню после овуляции ворсины трофобласта уже достаточно васкуляризированы, и можно констатировать факт установления маточно-плацентарного кровотока. Именно с этого момента начинается активный контакт с плазмой матери, а значит, и циркулирующими АФА.

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания PAI-1, тканевого фактора, снижение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов и металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора эндотелина-1. Эти механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса предотвращают образование геморрагий при инвазии трофобласта.

Со своей стороны эмбрион синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их синтез ингибируется хорионическим гонадотропином. Эмбрион выделяет также некоторое количество простагландинов. Дозированное разрушение матрикса происходит с помощью ферментов, секретируемых эмбрионом. Клетки эндометрия не фагоцитируются и не разрушаются, а как бы отодвигаются посредством контактного ингибирования. Освободившееся место занимает эмбрион. Влияя на синтез PAI-1 и TF (повышая их экспрессию), АФА усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что может вести к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта.

Весьма весомым фактором представляется снижение уровня IL-3 у беременных с АФС. IL-3 принадлежит к семейству лимфокинов, синтезируемых активированными $CD4^+$- и Т-клетками, и является активным фактором роста трофобласта, способствует имплантации и развитию плаценты, а также оказывает регуляторное действие на фибринолитические процессы в эндометрии (за счет активации урокиназы, превращающей плазминоген в плазмин). Аспирин — сильный индуктор продукции цитокинов и в особенности IL-3, что частично объясняет его эффективность в малых дозах для лечения АФС.

Возникает вопрос, почему тромбообразование не происходит на протяжении всей физиологической беременности. Ответ на этот вопрос дает гипотеза «аннексинового щита». Исследования последних лет показали, что в процессе дифференцировки трофобласта одновременно с экстернализацией фосфолипидов происходит выработка аннексина V, естественного антикоагулянта, с высокой специфичностью связывания с фосфолипидами. Сродство аннексина V к отрицательно заряженным фосфолипидам в 1 тыс. раз сильнее, чем протромбина или фактора Ха. Он покрывает фосфолипиды по типу ковра, оказывая местный антикоагулянтный эффект, что препятствует тромбинообразованию во время беременности. АФА в присутствии β_2-GPI нарушают локальную антикоагулянтную активность аннексина V. При этом возможны следующие механизмы снижения поверхностной концентрации аннексина V, где АФА:

- блокируют транспорт аннексина V на поверхность апикальной мембраны трофобласта;
- удаляют аннексин V с поверхности трофобласта с последующим его протеолитическим разрушением;
- нарушают эти связи и удаляют аннексин V с гораздо большей поверхности, чем способны покрыть сами, оставляя места для связывания с протромбином.

Помимо тромботических механизмов, патогенез акушерских осложнений при АФС обусловлен и нетромботическими эффектами АФА: изменяются адгезивные характеристики предимплантационного эмбриона, нарушается слияние синцития, снижается

глубина инвазии трофобласта, подавляется продукция хорионического гонадотропина, стимулирующего выработку в плаценте ответственного за поддержание беременности плацентарного прогестерона.

Эти механизмы также позволяют объяснить возникновение развивающихся в I триместре отслоек хориона.

Тромбирование сосудов плаценты и, как следствие, прерывание беременности возможно на различных сроках. Многочисленные гистологические исследования плацент от пациенток с АФС представляют собой достаточно пеструю картину. Классифицировать эти морфологические повреждения достаточно сложно. Условно их можно подразделить на три варианта.

1. Первичные повреждения маточно-плацентарных сосудов с вторичным повреждением ворсин плаценты. Сюда включают фибриноидный некроз и/или атероз и отсутствие или незавершение физиологической конверсии основных спиральных сосудов. Последний диагноз ставится в случае, когда отсутствует или не завершено эндоваскулярное разрушение трофобластом мышечных и соединительнотканных компонентов децидуальных спиральных артерий, имеющее место при нормальной беременности. При неполноценной конверсии мышечные и соединительнотканные компоненты остаются в стенках сосудов, и сосуды похожи на спиральные сосуды поздней лютеиновой фазы. Вторичные повреждения ворсин включают инфаркты, фиброз конечных ворсин, гиповаскулярные и аваскулярные конечные ворсины.

2. Повреждения, связанные с патологией свертывания: тромбоз спиральных сосудов, избыточное отложение фибрина на поверхности трофобласта и в межворсинчатом пространстве и тромбоз основных сосудов плода и хориона.

3. Повреждения по типу хронического воспалительного процесса: маточно-плацентарный васкулит (мононуклеарная инфильтрация стенок сосудов), плотные децидуальные инфильтраты плазматическими клетками, мононуклеарная инфильтрация ворсин хориона и межворсинчатого пространства.

12.5. Роль синдрома системного воспалительного ответа и эндотелиопатии в развитии ПОНРП и отслойки хориона

Идея о том, что в основе патогенеза гестоза лежит активация эндотелия, принадлежит J.M. Roberts и соавт. (2001). Под активацией эндотелиальных клеток понимают нарушение их дифференцировки, типично индуцированное действием цитокинов и приводящее к формированию прокоагулянтного и провоспалительного фенотипа эндотелиального слоя. Дисфункция эндотелиальных клеток может быть результатом действия различных факторов: нарушенного кровотока, гипоксии, цитокинов, активированных лейкоцитов и тромбоцитов, продуктов перекисного окисления липидов, антифосфолипидных антител.

Нарушение функции эндотелия приводит к формированию вазоспазма, увеличению проницаемости стенок сосудов, активации свертывающей системы крови. Активация эндотелия и лейкоцитов является неразрывно связанным процессом. В условиях хронического патологического процесса эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия могут замыкать порочный круг, в результате которого развиваются системный воспалительный ответ, тотальное повреждение эндотелия и нарушение функций всех органов и тканей организма.

Биохимическими маркерами активации эндотелия служат синтез и секреция различных продуктов эндотелиальных клеток, включая эндотелин-1, тромбоксан, фибронектин, различные молекулы адгезии, а также снижение экспрессии вазодилататоров, например простациклина, повышение чувствительности к вазоконстрикторным стимулам.

Таким образом, в основе патогенеза гестоза лежит универсальный механизм активации процессов воспаления в ответ на воздействие повреждающего фактора. Степень активации системного воспалительного ответа определяет выраженность клинической картины: от бессимптомного становления патологического процесса при сохранении баланса про- и противовоспалительных медиаторов (II стадия синдрома системного воспалительного ответа, согласно общепринятой классификации), формирования тотальной эндотелиальной дисфункции и выраженных клинических проявлений гестоза (III стадия ССВО), вплоть до развития ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности (IV, V стадия ССВО).

Сегодня в качестве ведущего фактора, который обусловливает формирование системного воспалительного ответа и тотальной дисфункции эндотелия в организме женщин, рассматривается плацентарная ишемия. Дефекты плацентации приводят к нарушению маточно-плацентарного кровотока и развитию ишемии плаценты. C. Becker (1948) показал, что нарушение гемодинамического равновесия плацентарного кровотока вызывает повышение сопротивления децидуальных артериальных сосудов.

akusher.ru

Роль цитокинов. Во время беременности продуцируются как про-, так и противовоспалительные цитокины. Важнейшим источником цитокинов и регулятором уровня Th_1- и Th_2-цитокинов являются макрофаги. При неосложненной беременности экспрессия провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-2, IFN-γ) снижена, а продукция противовоспалительных цитокинов (IL-4, -6, -10) повышена. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов имеет существенное значение для нормального течения беременности. Нарушая процессы инвазии трофобласта, провоспалительные цитокины могут играть ключевую роль в механизмах развития отслоек хориона и ПОНРП. Еще одним доказательством активации системного воспаления является обнаружение при отслойках хориона повышенного уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов (IL-2, -6, -8 и TNF-α). Последние исследования доказывают роль провоспалительных цитокинов в развитии эндотелиальной дисфункции. Так, TNF-α вызывает структурные и функциональные изменения в эндотелии. Учитывая ключевую роль ССВО, генетическая предрасположенность к нарушению механизмов про- и противовоспалительной регуляции может быть основным механизмом патогенеза гестозов, на фоне которых часто развивается ПОНРП.

Гиперпродукция медиаторов воспаления (цитокинов, лейкотриенов, простагландинов и т.д.) приводит к повышенному провоспалительному статусу. Для физиологического течения беременности характерно снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-2, TNF-α) и повышение продукции противовоспалительных цитокинов (IL-6, -4). При нарушении баланса про- и противовоспалительных цитокинов возникают эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, что приводит к активации системы гемостаза, усилению протромботической активности и развитию ССВО. Микротромбозы, васкулиты, возникающие в сосудах маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока вследствие наличия генетической и приобретенной тромбофилии, а также нарушений в системе провоспалительных цитокинов, играют важную роль в развитии осложнений беременности — ПОНРП и гестозов.

Наличие генетической или приобретенной тромбофилии является предрасполагающим фактором для реализации тромботических тенденций — при тромбофилии происходит тромбирование плацентарных сосудов, причем чем меньше срок беременности, тем больше вероятность развития окклюзии плацентарных и маточных сосудов, что во многих случаях объясняет тот факт, что при СПП прерывание беременности, как правило, происходит в I триместре. Нарушение кровотока в системе мать–плацента–плод может приводить к отслойке хориона, формированию ретрохориальной гематомы и, как следствие, к самопроизвольным выкидышам на ранних сроках беременности.

Наличие генетической или приобретенной тромбофилии можно рассматривать в качестве патогенетического фактора развития акушерских осложнений, начинающего действовать уже с момента имплантации и дифференцировки трофобласта (что предрасполагает к возникновению отслойки хориона) и продолжающего влиять на течение гестационного процесса на более поздних сроках (ПОНРП).

Патологические процессы, происходящие в условиях тромбофилии и влияющие на функцию хориона на ранних сроках беременности и плаценты на более поздних, представлены на схеме 12.1.

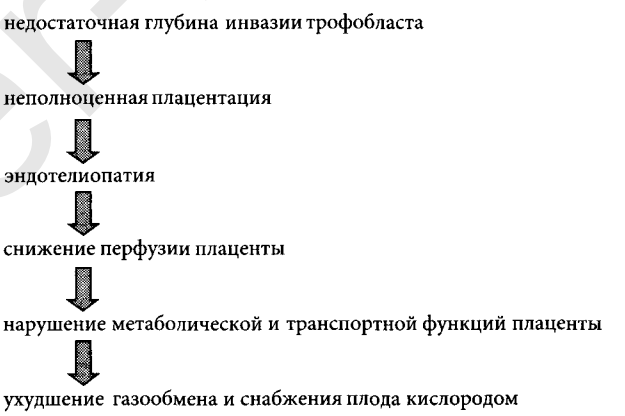


Схема 12.1. Патологические процессы при тромбофилии

На ранних сроках беременности превалируют нетромботические эффекты тромбофилии, определяя клиническую картину отслойки хориона, на более поздних — тромботические, лежащие в основе ПОНРП.

Таким образом, тромбофилические состояния, оказывающие патологическое влияние на функцию хориона и плаценты, могут рассматриваться в качестве одного из ведущих этиопатогенетических факторов отслойки хориона и ПОНРП.

Исходя из этого положения, для профилактики данных акушерских осложнений беременности эффективными представляются препараты,

akusher.ru

нормализующие функции свертывающей системы крови, а также препараты натурального микронизированного прогестерона.

Высокая эффективность антикоагулянтов может объясняться нетромботическими и противотромботическими эффектами препаратов низкомолекулярного гепарина:

1) **нетромботические эффекты** (противовоспалительный, антицитокиновый) реализуются в основном **на ранних сроках беременности**, представляются наиболее патогенетически обоснованными с целью профилактики отслоек хориона;
2) **противотромботические эффекты** реализуются **на более поздних сроках беременности**, когда основным моментом патогенеза развития осложнений становится тромбирование микрососудов маточно-плацентарного комплекса, и представляются наиболее патогенетически обоснованными для профилактики СЗРП, гестозов и ПОНРП.

Тот факт, что патологические эффекты тромбофилии начинают реализоваться еще на этапе инвазии трофобласта, подчеркивает важность назначения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии с ранних сроков беременности.

12.6. Акушерская тактика при ПОНРП

Акушерская тактика при ПОНРП должна быть направлена на предупреждение геморрагического шока, протекающего при данной патологии особенно тяжело вследствие выраженных гемостазиологических изменений, с большим постоянством возникающих при отслойке плаценты. Ошибочная акушерская тактика заключается в первую очередь в необоснованной задержке родоразрешения, обусловленной чрезмерно выжидательной тактикой ведения родов.

Ниже представлена схема 12.2 дифференциального диагноза и принципов лечения кровотечений во II и III триместрах беременности.

Тотальная или прогрессирующая отслойка плаценты, даже если она возникает на сроке 34–36 нед. беременности, сопровождается развитием родовой деятельности, в связи с чем появляется надежда на самостоятельное родоразрешение. Однако родовая деятельность развивается длительное время (более 3–4 ч), достаточное для того, чтобы нарушения гемостаза приняли выраженную форму.

Кровотечение, нестабильные лабораторные показатели, боль, признаки гипоксии плода, видимые нарушения свертывания свидетельствуют о переходе умеренной отслойки плаценты в обширную. Таким больным необходимо катетеризировать сразу несколько вен и начать введение четырех объемов плазмы. Лабораторные показатели при отслойке плаценты свидетельствуют о нарушениях, связанных с потерей крови, снижении концентрации фибриногена, повышении количества ПДФ. Тромбоцитопения потребления также может быть одним из признаков начавшейся отслойки плаценты. Таким образом, терапия в значительной мере зависит от клинических проявлений и должна быть начата незамедлительно. О выраженности отслойки свидетельствует концентрация фибриногена. Критическим показателем при этом является 250 мг/дл.

К наиболее яркому клиническому проявлению нарушений гемостаза у больных с тотальной отслойкой плаценты относится геморрагическое пропитывание матки кровью (матка Кувелера). В результате механического повреждения мышцы вследствие пропитывания кровью, блокады сократительного белка матки развивается тяжелое массивное акушерское кровотечение, причиной которого является и гипотония, и нарушения гемостаза. Помочь больной при таком кровотечении крайне трудно, в связи с чем основной момент в акушерской тактике — своевременное предупреждение прогрессирования нарушений гемостаза при отслойке плаценты. Отсюда вытекает важное правило: при установленном диагнозе ПОНРП женщина должна быть родоразрешена по жизненным показаниям в течение 1 ч. Выбор способа родоразрешения зависит в первую очередь от степени тяжести состояния больной и времени возникновения отслойки, значительно реже — от состояния родовых путей.

В 60% случаев у плодов при отслойке плаценты развивается дистресс-синдром. Естественно, в таких ситуациях выбирают кесарево сечение. Однако не всегда проведение операции возможно в связи с противопоказаниями со стороны матери. К ним относятся, в частности, нарушения свертываемости, которые могут привести к летальному исходу. Особое внимание должно быть уделено кровопотере во время операции, остановке кровотечения и лигированию сосудов. Во время проведения операции также необходимо переливать эритроцитарную массу и свежезамороженную плазму для пополнения крови эритроцитами и факторами крови. При правильной

akusher-lib.ru

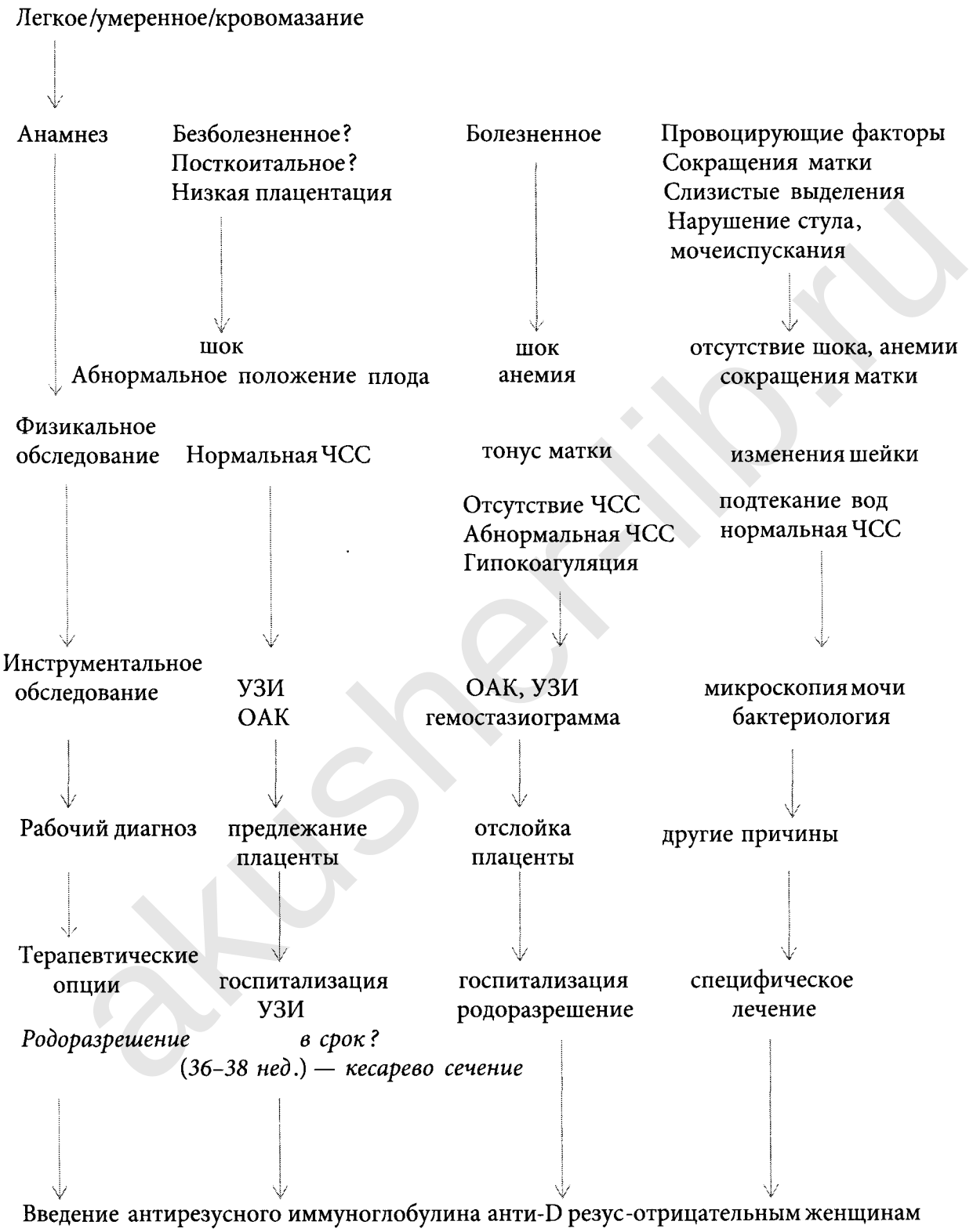


Схема 12.2. Принципы дифференциального диагноза и терапии кровотечений во II и III триместрах беременности

akusher-lib.ru

диагностике, правильном и своевременном лечении можно избежать введения других фракций крови, таких как тромбоцитарная масса и криопреципитат. Быстрое пополнение ОЦК и родоразрешение способствуют самоадаптации системы свертывания. Для переливания крови и жидкостей необходимо заблаговременно получить согласие анестезиолога и пациентки.

В 8% оперативных родов по поводу отслойки плаценты выявляют массивное кровотечение в миометрий и формирование матки Кувелера. Инфильтраты крови в миометрии и серозной ткани меняют их цвет. Это происходит в частности и при послеродовых кровоизлияниях в атоничную матку. Классическим подходом в подобной ситуации является гистерэктомия. К счастью, использование утеротонических средств, лигирование сосудов значительно снижают частоту гистерэктомии.

К факторам риска геморрагического шока при преждевременной отслойке плаценты должно быть отнесено время, прошедшее с начала отслойки. Объективными критериями степени тяжести геморрагического шока при этом, кроме параметров, характеризующих состояние больной, являются мертвый плод и матка Кувелера.

Если отслойка плаценты наступила во время беременности, и женщина доставлена в стационар с мертвым плодом, то следует иметь в виду возможность нарушения гемостаза и наличия матки Кувелера. В связи с этим следует предпочесть родоразрешение путем кесарева сечения.

К особенностям кесарева сечения при преждевременной отслойке плаценты следует отнести необходимость тщательного осмотра всей матки с целью исключения матки Кувелера, наличие которой является показанием для ее экстирпации. В отдельных случаях при небольших участках имбибиции допустимо ограничиться надвлагалищной ампутацией матки с дренированием брюшной полости.

При преждевременной отслойке плаценты у беременной в условиях стационара или у роженицы в 1-м периоде родов показано экстренное кесарево сечение с предварительной амниотомией. При отслойке, наступившей в конце 1-го или во 2-м периоде родов, при наличии условий для быстрого родоразрешения через естественные родовые пути допустимо применение вакуум-экстракции, акушерских щипцов, извлечение плода за тазовый конец, при поперечном положении второго плода из двойни — акушерский поворот с экстракцией плода. При наличии мертвого плода показана краниотомия. Во всех случаях с целью быстрого опорожнения матки необходимо произвести ручное отделение плаценты.

Если у женщины с острой отслойкой плаценты в раннем послеродовом периоде возникает кровотечение, то наиболее вероятно, что оно имеет коагулопатический характер. Если имеется гипотония, то она носит необратимый характер, поскольку возможно возникновение феномена матки Кувелера, а также ингибирование сократительной деятельности гладких мышц матки продуктами распада фибрина и фибриногена. Следовательно, консервативные мероприятия почти всегда неэффективны.

Наиболее частыми осложнениями при отслойке плаценты и для матери, и для плода являются последствия кровотечения. Особый риск представляют геморрагический шок и острая коагулопатия. У плода также возможны дистресс-синдром, нарушения в системе гемостаза, последствия преждевременных родов (явления недоношенности). После проведения начальных мероприятий длительной терапии требуют Rh-изоиммунизация, повреждение органов в связи с гипоперфузией и задержка внутриутробного развития плода.

Снижение давления и гипоперфузия тканей у матери часто сопровождают роды при отслойке плаценты. Потеря крови при неосложненном кесаревом сечении в норме составляет 600–700 мл. Потеря крови при предлежании или отслойке плаценты значительно больше. Тахикардия, тахипноэ и снижение пульсового давления являются первыми признаками гиповолемии. Количество выделяемой мочи также свидетельствует о перфузии внутренних органов. Минимальный диурез составляет 25–30 мл/ч. Для начала при восстановлении ОЦК можно использовать изотонический раствор, а также раствор Рингера в соотношении 3:1. При острых кровотечениях показано переливание эритроцитарной массы. В большинстве медицинских учреждений не используют свежую цельную кровь, обычно применяют фракции крови на одном объеме свежезамороженной плазмы, переливания 4–6 объемов которых бывает вполне достаточно. В редких случаях прибегают к использованию тромбоцитарной массы или криопреципитата. Наиболее важная задача — остановка кровотечения и восстановление ОЦК. В случае, если вводимый объем жидкости не корректирует олигурии, следует полагать о неправильной оценке степени выраженности кровотечения или сердечной или почечной недостаточности.

akusher.ru

Коагулопатия почти всегда сопровождает массивные кровотечения. В акушерстве расстройства в системе гемостаза чаще всего проявляются при отслойке плаценты, особенно в случае гибели плода. Наиболее вероятный механизм активации свертывания — попадание большого количества тромбопластина из пораженного участка в материнский кровоток. Результатом является быстрое потребление фибриногена и тромбоцитов. Растет концентрация в крови ПДФ, повышается риск кровотечения, так как идет потребление факторов свертывания, удлиняются тромбиновое время, протромбиновое время, а также АЧТВ. Однако продолжающееся кровотечение также приводит к дефициту факторов свертывания.

Как указывалось ранее, уровень фибриногена — наиболее приемлемый показатель тяжести состояния. Во время беременности в норме происходит повышение концентрации фибриногена по сравнению с исходным состоянием. Для III триместра характерна концентрация 450 мг/дл. При снижении этого показателя ниже 300 мг/дл, при наличии или отсутствии выраженных нарушений свертывания следует задуматься о переливании свежезамороженной плазмы. При снижении показателя ниже 150 мг/дл необходимо начать агрессивную терапию и незамедлительно решить вопрос о родоразрешении.

Рождение плода и последа блокирует цикл свертывания, фибринолиза и потребление факторов свертывания. После родов концентрация фибриногена

Алгоритм терапевтических мероприятий при кровотечениях в поздние сроки беременности

Пренатальные

Идентификация групп риска, обеспечение возможности родоразрешения в отделениях, оснащенных операционной для проведения кесарева сечения, возможности проведения гемотрансфузий:

- кесарево сечение в анамнезе (риск предлежания плаценты);
- подтвержденный при УЗИ диагноз предлежания плаценты;
- клинический диагноз отслойки плаценты;
- клинический диагноз неклассифицируемого кровотечения.

Начальная оценка тяжести кровотечения/степени кровопотери

Тяжелое и продолжающееся кровотечение:

- возмещение ОЦК (в/в доступ, кровезаместители и факторы свертывания), коррекция коагулопатии;
- доступный протокол тактики при акушерских кровотечениях;
- родоразрешение (метод определяется в зависимости от срока гестации, состояния плода, состояния матери, степени кровопотери, предлежания плода);
- при предлежании плаценты — кесарево сечение.

Кровопотеря легкой и средней степени, заканчивающееся кровотечение

Определение причины и выбор метода лечения:

Предлежание плаценты:

- ожидаемое лечение:
- противоречия в вопросе, необходима ли госпитализация пациенток при отсутствии симптоматики;
- госпитализация (и готовность к проведению гемотрансфузий и кесарева сечения) у пациенток при наличии симптоматики;
- элективное или плановое родоразрешение;
- анестезиологическое пособие для проведения кесарева сечения при предлежании плаценты;
- экстренное родоразрешение: региональная или общая анестезия;
- элективное родоразрешение: региональная анестезия.

Отслойка плаценты или неклассифицируемое кровотечение:

- мониторинг состояния плода в динамике;
- элективное родоразрешение в срок.

Анти-D-иммуноглобулин для резус-отрицательных пациенток.

Роды

Определение группы крови/резус-фактора, готовность к проведению гемотрансфузий у пациенток с тяжелым кровотечением или предлежанием плаценты.

Постнатальные

Настороженность в плане развития послеродового кровотечения.

Анти-D-иммуноглобулин для резус-отрицательных женщин (если иммунопрофилактика еще не проводилась).

Лечение анемии

akusher-lib.ru

повышается достаточно быстро по сравнению с количеством тромбоцитов. Для выполнения операции необходимо оценить концентрацию фибриногена в плазме: при концентрации менее 100 мг/дл необходимо немедленно перелить 4–6 объемов СЗП (содержащей примерно 1 г фибриногена) до операции. В этой ситуации необходимо ввести 2 объема клеточной фракции крови. Аналогично при количестве тромбоцитов у матери менее 20 тыс. и очевидных признаках коагулопатии необходимо введение 1–2 объемов тромбоцитарной массы до операции. Во всех тяжелых случаях во время проведения операции следует вводить несколько объемов СЗП (300 мг фибриногена на 1 объем) или тромбоцитов (8 тыс. тромбоцитов/мм^3 на 1 объем).

Почки наиболее чувствительны к гипоперфузии, гипоксии и внутрисосудистому свертыванию. Первые признаки поражения почек — олигурия, повышение в крови азота мочевины и креатинина. Острый тубулярный некроз часто наблюдается поздно в виде геморрагии и обычно обратим. Необходимо также тщательно следить за концентрацией натрия и калия в крови. Некроз коркового слоя почек, наоборот, проявляет себя достаточно рано и характеризуется анурией, а иногда может привести и к смертельному исходу. Некроз коркового слоя часто возникает именно во время беременности, и он обычно сопровождается коагулопатией при септических абортах и отслойке плаценты. При неполном некрозе возможно частичное восстановление функции почек. К сожалению, почечная недостаточность имеет свойство напоминать о себе не раз в дальнейшем в течение жизни. Интенсивное введение жидкостей и крови, корригирующее развивающийся шок, устранение причин развившейся коагулопатии значительно улучшают прогноз.

Гиповолемический шок и внутрисосудистое свертывание вызывает нарушение функции различных органов. Желудочно-кишечные кровотечения могут возникать в результате повышенной секреции кислоты и изъязвления слизистой. В данном случае в профилактических целях возможно использование H_2-блокаторов.

При выраженных кровотечениях отмечаются и нарушения со стороны печени. Значительное поражение внутренних органов предрасполагает к развитию сепсиса.

Ниже суммированы основные алгоритмы и принципы терапии кровотечений, обусловленных ПОНРП, предлежанием плаценты, а также кровотечений неустановленной этиологии в поздние сроки беременности.

12.7. Проблемы профилактики ПОНРП и отслойки хориона во время беременности

Результаты международных исследований по профилактике ПОНРП и отслойки хориона демонстрируют противоречивые данные.

ПОНРП является жизнеугрожающим состоянием для матери и плода. Нарушение, снижение маточно-плацентарной перфузии, хроническая гипоксия и ишемия плаценты — основные механизмы, определяющие неблагоприятные последствия при возникновении ПОНРП.

Не оставляет сомнений факт, что профилактика — лучший подход к уменьшению заболеваемости и смертности, ассоциированных с ПОНРП. Так как ПОНРП представляет собой «ишемию плаценты», «ишемическую болезнь плаценты», или «сосудистые плацентарные осложнения» (наряду с преэклампсией, СЗРП и внутриутробной гибелью плода), антикоагулянтная терапия представляется патогенетически эффективной.

Систематический обзор риска ПОНРП у женщин с тромбофилией продемонстрировал значительный риск возникновения отслойки плаценты, ассоциированный с мутацией фактора V Лейден и протромбина, и этим пациенткам некоторые авторы предлагают профилактику НМГ в течение беременности и послеродового периода. Данные результатов исследований представлены в табл. 12.2.

Недавно французские ученые провели моноцентровое пилотное проспективное рандомизированное исследование эффективности НМГ (эноксапарина) при тяжелых осложнениях второй половины беременности у женщин с ПОНРП в анамнезе (с января 2000 г. по январь 2009 г., Университетский госпиталь Ним, Франция). В ходе исследования было показано, что ежедневное профилактическое применение эноксапарина, начиная с момента подтверждения беременности (положительный тест β-ХГЧ), снижает риск развития ПОНРП, преэклампсии, СЗРП, а также СПП после 20-й недели беременности. Была также продемонстрирована абсолютная безопасность применения НМГ, при этом не зафиксировали ни одного случая гепарин-индуцированной тромбоцитопении или послеродового массивного кровотечения. Количество тромбоцитов и гемоглобин оставались на неизменном уровне.

Авторы рекомендуют проводить скрининг на наличие генетической или приобретенной тромбофи-

Таблица 12.2

Исследования, показавшие эффективность антикоагулянтной профилактики в предотвращении осложнений беременности у женщин с тромбофилией в анамнезе

Автор	Год проведения	Количество пациентов	Пациенты
Riyazi	1998	26	ТФ + преэклампсия или СЗРП
Brenner	2000	50	ТФ + СПП
Ogueh	2001	24	ТФ + СЗРП или ПОНРП
Kupferminc	2001	33	ТФ + преэклампсия или СЗРП
Grandone	2002	25	ТФ + внутриутробная гибель плода
Padias	2004	41	Мутация фактора V Лейден или мутация протромбина + СПП
Gris	2004	160	ТФ + СПП
Brenner	2004	183	ТФ + 3 или более выкидышей в I триместре, или 2 или более выкидышей во II триместре, или 1 или более выкидышей в III триместре
Sergio	2006	54	ТФ + тяжелый гестоз (НМГ + аспирин)
Ghosh	2008	25	ТФ + СПП
Kupferminc	2011	87	Тяжелый гестоз, СЗРП ≤ 5 перцентилей, тяжелая ПОНРП, мертворождение (на сроке более 20 нед.)
Tormene	2012	416	ТЭЛА + мутация фактора V Leiden или протромбина G20210A

Примечание: ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; СЗРП — синдром задержки роста плода; СПП — синдром потери плода; ТФ — тромбофилия; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

лии у женщин с отслойкой плаценты, возникшей без известной очевидной причины (травма, наркотическая зависимость (кокаин)).

По данным мировой литературы, препаратами выбора для профилактики осложненного течения беременности у пациенток с подтвержденной тромбофилией являются НМГ, учитывая их безопасность как для матери, так и для плода, биодоступность, длительное время полужизни в плазме крови, предсказуемый ответ на лечение и безопасность в отношении развития остеопороза и гепарин-индуцированной тромбоцитопении, удобство применения.

НМГ не проникают через плаценту и в связи с этим не обладают тератогенными эффектами и не связаны с риском геморрагических осложнений у плодов. Небольшие количества НМГ, выявляемые с грудным молоком, по всей видимости, не имеют клинического значения в связи с крайне низкой биодоступностью при пероральном применении. Осложнения, которые могут возникнуть у беременной на фоне применения антитромботической терапии, аналогичны тем, которые регистрируются в общей популяции, и включают кровотечения (риск, связанный с применением любых антитромботических препаратов), а также ГИТ, остеопороз и локальные реакции в местах инъекций для нефракционного гепарина (НФГ) и НМГ. Риск всех описанных осложнений при применении НМГ значительно ниже, чем при использовании НФГ. Частота тяжелых кровотечений при применении НФГ во время беременности составляет около 2%. Более того, профилактическое назначение НМГ во время беременности сопровождается такой же потерей костной массы, которая характерна и для физиологической беременности.

По результатам крупных систематических обзоров назначение низких доз аспирина сопровождается умеренным снижением риска преэклампсии (примерно на 15–20%) и СЗРП, а также других неблагоприятных исходов беременности, включая фетальную и неонатальную смертность, причем у женщин из группы высокого риска положительный эффект антитромботической терапии более заметен. В последующем было выдвинуто предположение о том, что у женщин с высоким риском тяжелых гестозов может быть эффективно профилактическое применение препаратов гепарина. Эта гипотеза является патогенетически обоснованной, учитывая наличие у НМГ не только противотромботических эффектов, но и провоспалительной активности, и его способность влиять на формирование плаценты. Комбинированная терапия гепарином и аспирином в низких дозах неоднократно доказала свою эффективность в различных подгруппах пациенток с высоким риском тромботических и акушерских осложнений, включая женщин с венозными тромбоэмболиями в анамнезе, пациенток с АФС и СПП. По данным последнего систематического

обзора, в который было включено 12 исследований с участием суммарно 849 пациенток с АФС и СПП в анамнезе, среди всех возможных вмешательств только НФГ в сочетании с низкими дозами аспирина достоверно снижал риск повторных потерь плода. При этом повышение дозы НФГ и аспирина не сопровождалось улучшением эффекта, а монотерапия аспирином и вовсе не показала свою эффективность. Недавно также было установлено, что НМГ в комбинации с аспирином эквивалентен по своей эффективности комбинации НФГ плюс аспирин.

В проспективном когортном исследовании у пациенток с генетической тромбофилией и повторными потерями плода в анамнезе было выявлено увеличение частоты рождения живых детей при применении НМГ по сравнению с исходами предыдущих беременностей, когда антикоагулянтная терапия не проводилась. В недавнем исследовании J.C. Gris и соавт. (2004) показали, что назначение эноксапарина (40 мг/сут) у пациенток с тромбофилией (мутацией FV Leiden, мутацией протромбина, дефицитом протеина S) и одной потерей беременности на сроке более 10 нед. обеспечивает достоверно более высокую частоту рождения живых детей (86%) по сравнению с монотерапией аспирином (29%).

Большего эффекта удается достигнуть именно при комбинированной терапии аспирином и гепарином. Так, в исследовании W. Kutteh (1996) рождение живых детей наблюдалось у 44% женщин с АФС, принимавших на протяжении беременности низкие дозы аспирина, и у 80% женщин — при применении одновременно аспирина и НМГ.

В одном из зарубежных исследований была показана эффективность низких доз аспирина (80 мг/сут) в сочетании с НМГ, начиная с фертильного цикла для профилактики осложнений беременности у пациенток с СПП в анамнезе. Интересно, что из 351 пациентки, только у 8% не были обнаружены аномалии в системе гемостаза. Терапия оказалась безопасной и эффективной почти в 100% случаев [Bick R.L. et al., 2006].

Препараты натурального прогестерона. В патогенезе акушерских осложнений при АФС играют роль не только тромботические, но и целый ряд нетромботических эффектов АФА: изменение адгезивных характеристик эмбриона, нарушение слияние синцития, снижение глубины инвазии трофобласта, подавление продукции хорионического гонадотропина, который стимулирует синтез прогестерона, ответственного за поддержание беременности, разрушение защитного слоя аннексина V на поверхности плаценты.

Вторичный дефицит прогестерона при АФС может играть важную роль в патогенезе отслоек хориона, невынашивания беременности у пациенток с АФС. Наиболее безопасный метод коррекции дефицита прогестерона у пациенток с АФС — использование препаратов натурального прогестерона. Микронизация прогестерона позволила повысить его биодоступность и эффективность, а также применять натуральную форму прогестерона как перорально, так и вагинально.

С началом углубленного изучения различных генетических форм тромбофилии, АФС, гипергомоцистеинемии, их тромботических и нетромботических эффектов появилась возможность рассматривать тромбофилию в качестве одного из ключевых патогенетических факторов в развитии акушерских осложнений.

Исследования последних лет свидетельствуют о четкой связи генетических тромбофилий и АФС с такими осложнениями беременности, как СПП, СЗРП, внутриутробная гибель плода, ПОНРП, тяжелые формы гестоза. Согласно современным гипотезам, т.н. плацентарные осложнения беременности связаны с нарушением процессов инвазии трофобласта, повреждениями спиральных артерий, нарушением маточно-плацентарного кровотока и формированием протромботического статуса. Тромбофилия может приводить к активации прокоагулянтного и провоспалительного ответа у матери, который участвует в формировании дисфункции трофобласта. Таким образом, тромбофилия реализует свои патологические эффекты, начиная уже с самых ранних сроков беременности, что представляется несомненно важным в понимании патогенеза отслойки хориона.

Таким образом, нарушения в системе гемостаза (генетическая и приобретенная тромбофилия, ССВО) играют важную роль в патогенезе ПОНРП и отслойки хориона, что ставит вопрос о профилактике данных осложнений с учетом предрасполагающих факторов (фоновых тромбофилических состояний). По данным А.Д. Макацария и О.Ю. Панфиловой, у пациенток с отслойкой хориона и ПОНРП в анамнезе генетическая тромбофилия выявляется в 92%, при этом в сочетании с циркуляцией АФА — у 24%, гипергомоцистеинемией — у 34%, что можно рассматривать как один из важнейших патогенетических факторов осложнений беременности. Среди генетических форм тромбофилии преобладают полиморфизмы провоспалительных цитокинов (84%), что наряду с циркуляцией АФА и гипергомоцистеинемией может свидетельство-

akusher.ru

вать об эндотелиопатии. Комплексная профилактика (включающая препараты НМГ, натурального микронизированного прогестерона, витаминов группы В и фолиевой кислоты), своевременно начатая на этапе подготовки к беременности или в ранние сроки гестации, позволяет добиться благоприятных исходов беременности для матери и плода у женщин с ПОНРП и отслойкой плаценты в анамнезе, избежать развития послеродовых тромбогеморрагических осложнений. Кроме того, использованная схема ведения пациенток с отягощенным акушерским анамнезом способствует неосложненному течению гестационного процесса при повторной беременности, что позволяет избежать развития повторных отслоек хориона, ПОНРП, а также тяжелых форм гестоза, СЗРП, антенатальной гибели плода. Высокая частота выявления тромбофилии позволяет рассматривать ее в качестве важнейшего этиопатогенетического фактора развития ПОНРП и отслойки хориона. Своевременно начатая терапия (с фертильных циклов и ранних сроков беременности) у пациенток с генетической тромбофилией, АФС, а также с комбинированными формами тромбофилии позволяет предупредить развитие повторных ПОНРП и отслоек хориона. Этот эффект, вероятно, связан с влиянием на ранние этапы имплантации плодного яйца, процессы инвазии трофобласта и плацентации: полноценность этих процессов в значительной степени позволяет избежать развития эндотелиопатии, снижения плацентарной перфузии и возникновения порочного круга патологических процессов, свойственных ПОНРП и отслойке хориона.

Литература

Баймурадова С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: Дис. … д-ра мед. наук. — М., 2007. — 396 с.

Баркаган З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе // Консилиум. — 2000. — № 6. — С. 61–65.

Баркаган З.С., Момот А.П., Мамаев А.Н. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов // Патол. кровообр. и кардиохир. — 2002. — № 1. — С. 65–71.

Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. … д-ра мед. наук. — М., 2004. — 251 с.

Кунешко Н.Ф. Патогенетическое обоснование и основные принципы противотромботической и противогеморрагической терапии беременных с отслойкой хориона: Дис. … канд. мед. наук. — М., 2010. — 121 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: Рук-во для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 1064 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. и др. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии: Рук-во для врачей. — М.: Триада-Х, 2008. — 152 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Смирнова Л.М. и др. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Рук-во для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. — 1056 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Применение низкомолекулярного гепарина в акушерской, гинекологической и онкологической практике // Consilium. Medicum. — 2005. — Т. 7. — № 7. — С. 556–565.

Панфилова О.Ю. Клиническое значение выявления генетической и приобретенной тромбофилии, маркеров воспаления и эндотелиопатии для прогнозирования и профилактики повторной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и отслойки хориона: Дис. … канд. мед. наук. — М., 2012. — 134 с.

Серов В.П., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. — М., 1987. — 288 с.

Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике: Рук-во для врачей / Под ред. А.Д. Макацария. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. — 888 с.

Стрижаков А.Н., Макацария А.Д., Игнатко И.В. и др. Система гемостаза у беременных с гестозом и плацентарной недостаточностью // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. — 2007. — Т. 6. — № 3. — С. 5–12.

Стрижаков А.Н., Макацария А.Д., Тимохина Е.В. и др. Клиническое значение приобретенных и наследственных форм тромбофилий в патогенезе синдрома задержки роста плода // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. — 2009. — Т. 8. — № 2. — С. 16–21.

Aggarwal P.K., Jain V., Jha V. Endothelial nitric oxide synthase, angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms in hypertensive

akusher.ru

disorders of pregnancy // Hypertens Res. — 2010. — V. 33 (5). — P. 473–477.

Ananth C.V., Berkowitz T.S., Savitz D.A. et al. Placental abruption and adverse perinatal outcomes // J.A.M.A. — 1999. — V. 282. — P. 1646–1651.

Ananth C.V., Wilcox A.J. Placental abruption and perinatal mortality in the United States // Amer. J. Epidemiol. — 2001. — V. 153 (4). — P. 332–337.

Ananth C.V., Oyelese Y., Yeo L. et al. Placental abruption in the United States, 1979 through 2001 temporal trends and potential determinants // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — V. 192 (1). — P. 191–198.

Ananth C.V. Epidemiology of placental abruption // In.: Textbook of perinatal epidemiology / Ed. E. Sheiner. — N.Y.: Nova Science Publisher Hauppauge, 2010. — V. 28.

Arnout J. Detection of antiphospholipid antibodies // Thromb. Haemost. — 2003. — P. 68.

Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical. and laboratory features of 50 patients // Medicine (Baltimore). — 1998. — V. 77 (3). — P. 195–207.

Bates S.M., Greer I.A., Hirsh J. et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy // Chest. — 2004. — V. 126. — P. 627–643.

Bick R.L., Frenkel E.P., Backer W.F. et al. Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. — UK: Cambridge University press, 2006. — P. 604.

Bremme K., Ostlund E., Almqvist I. et al. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in the normal pregnancy and the puerperium // Obstet. Gynecol. — 2001. — V. 13. — P. 115–119.

Bremme K.A. Hemostatic changes in pregnancy // Ballieres Best. Pract. Res. Clin. Haematol. — 2003. — V. 16. — P. 153–168.

Brenner B., Mandel H., Lanir N. et al. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss // Brit. J. Haematol. — 1997. — V. 97. — P. 551–554.

Brenner B., Hoffman R., Blumenfeld Z. et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin // Thromb. Haemost. — 2000. — V. 83 (5). — P. 693–697.

Brenner B., Nowak-Gottl U., Kosch A. et al. Diagnostic studies for thrombophilia in women on hormonal therapy and during pregnancy, and in children // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2002. — V. 126. — P. 1296–1303.

Brenner B. For the LIVE-ENOX Investigators. Efficacy and safety of two doses of Enoxaparin in pregnant women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss the LIVE-ENOX Study [abstract] // Blood. — 2002. — V. 100. — P. 2765–2770.

Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy // Thromb. Res. — 2004. — V. 114 (5–6). — P. 409–414.

Brill-Edwards P., Ginsberg J.S., Gent M. et al. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism // New Engl. J. Med. — 2000. — V. 343 (20). — P. 1439.

Bujold E., Roberge S., Lacasse Y. et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis // Obstet. Gynecol. — 2010. — V. 116 (2). — P. 402–414.

Carbillon L., Uzan S. Early treatment with low-dose aspirin is effective for the prevention of preeclampsia and related complications in high-risk patients selected by the analysis of their historic risk factors // Blood. — 2005. — V. 105. — P. 902–903.

Carp H., Dolitzky M., Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia // J. Thromb. Haemost. — 2003. — V. 1. — P. 433–438.

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. — V. 46 (4). — P. 1019–1027.

Coomarasamy A., Honest H., Papaioannou S. et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors a systematic review // Obstet. Gynecol. — 2003. — V. 101 (6). — P. 1319–1332.

Di Simone N., Meroni P.L., de Papa N. et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta-2-glycoprotein I // Arthritis Rheum. — 2000. — V. 43 (1). — P. 140–150.

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. — V. 49 (7). — P. 1081–1086.

Duhl A.J., Paidas M.J., Ural S.H. et al. Pregnancy and Thrombosis Working Group. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2007. — V. 197 (5). — P. 457.

Fitzpatrick L.A., Good A. Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current

treatments // Fertil. Steril. — 1999. — V. 72 (3). — P. 389–397.

Ginsberg J.S., Greer I., Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy // Chest. — 2001. — V. 119. — P. 122–131.

Grandone E., Brancaccio V., Colaizzo B.S. et al. Preventing adverse obstetric outcomens in women with genetic thrombophilia // Fertil. Steril. — 2002. — V. 78. — P. 371–375.

Grandone E., Tomaiuolo M., Colaizzo D. et al. Role of thrombophilia in adverse obstetric outcomes and their prevention using antithrombotic therapy // Semin. Thromb. Hemost. — 2009. — V. 35 (7). — P. 630–643.

Greer I.A. Thrombophilia implications for pregnancy outcome // Thromb. Res. — 2003. — V. 109. — P. 73–81.

Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy a systematic review of safety and efficacy // Blood. — 2005. — V. 106 (2). — P. 401–407.

Gris J.C., Neveu S., Tailand M.L. et al. Use of a low-molecular weight heparin (enoxaparin) or of a phenformin-like substance (moroxydine chloride) in primary early recurrent aborters with an impaired fibrinolytic capacity // Thromb. Haemost. — 1995. — V. 73. — P. 362–367.

Gris J.C., Mercier E., Quéré I. et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder // Blood. — 2004. — V. 103 (10). — P. 3695–699.

Gris J.C., Quéré I., Monpeyroux F. et al. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent-the Nîmes Obstetricians and Haematologists Study 5 (NOHA5) // Thromb. Haemost. — 1999. — V. 81 (6). — P. 891–899.

Cunningham G.F., MacDonald P.C., Gant N.F. et al. Chap 37. Obstetrical hemorrhage // In.: Williams obstetrics / Ed. C.T. Norwalk. — 19th ed.— Appleton & Lange, 1993. — P. 819–851.

Hatasaka H.H. Recurrent miscarriage epidemiologic factors, definitions and incidence // Clin. Obstet. Gynecol. — 1994. — V. 37. — P. 625–634.

Hills F.A., Abrahams V.M., González-Timón B. et al. Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast // Mol. Hum. Reprod. — 2006. — V. 12 (4). — P. 237–243.

James A.H., Brancazio L.R., Price T. Aspirin and reproductive outcomes // Obstet. Gynecol. Surv. — 2008. — V. 63 (1). — P. 49–57.

Kupferminc M.J., Eldor A., Steinman N. et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy // New Engl. J. Med. — 1999. — V. 340. — P. 9–13.

Kupferminc M.J., Fait G., Many A. et al. A low molecular weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilia // Hypertens Preg. — 2001. — V. 20. — P. 35–44.

Lepercq J., Conard J., Borel-Derlon A. et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies // B.J.O.G. — 2001. — V. 108 (11). — P. 1134–1140.

Levi M., van der Poll T. Inflammation and coagulation // Crit. Care Med. — 2010. — V. 38 (2). — P. 26–34.

Lim W. Antiphospholipid antibody syndrome // Hematology Amer. Soc. Hematol. Educ. Program. — 2009. — P. 233–239.

Main E.K. Maternal mortality new strategies for measurement and prevention // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2010. — V. 22 (6). — P. 511–516.

Martinelli I., Taioli E., Cetin I. et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss // New Engl. J. Med. — 2000. — V. 343. — P. 1015–1018.

Martinelli P., Grandone E., Colaizzo D. et al. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction // Hematologica. — 2001. — V. 86. — P. 428–431.

Meinardi J.R., Middeldorp S., de Kam P.J. et al. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation // Ann Intern. Med. — 1999. — V. 130. — P. 736–739.

Mello G., Parretti E., Fatini C. et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of pre-eclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women // Hypertension. — 2005. — V. 45 (1). — P. 86–91.

Morrison E.R., Miedzybrodzka Z.H., Campbell D.M. et al. Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension results from a large population-based study and systematic review // Thromb. Haemost. — 2002. — V. 87. — P. 779–785.

Mousa S.A. Heparin, low molecular weight heparin, and derivatives in thrombosis, angiogenesis, and inflammation: emerging links // Semin. Thromb. Hemost. — 2007. — V. 33 (5). — P. 524–533.

Nørgård B., Puhó E., Czeizel A.E. et al. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — V. 192 (3). — P. 922–923.

Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy // Thromb. Res. — 2009. — V. 123 (3). — P. 16–21.

Pieroni F., Lourenço D.M., Morelli V.M. et al. Cytokine gene variants and venous thrombotic risk in the BRATROS

(Brazilian thrombosis study) // Thromb. Res. — 2007. — V. 120 (2). — P. 221–229.

Oshiro B.T., Silver R.M., Scott J.R. et al. Antiphospholipid antibodies and fetal death // Obstet. Gynecol. — 1996. — V. 87 (4). — P. 489–493.

Oyelese Y., Ananth C.V. Placental abruption // Obstet. Gynecol. — 2006. — V. 108 (4). — P. 1005–1016.

Quenby S., Mountfield S., Cartwright J.E. et al. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function // Obstet. Gynecol. — 2004. — V. 104 (2). — P. 354–361.

Roberts J.M., Cooper D.W. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia // Lancet. — 2001. — V. 357 (9249). — P. 53–56.

Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombosis Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review // Brit. J. Haematol. — 2006. — V. 132 (2). — P. 171–196.

Rodger M.A., Carrier M., Keely E. et al. The management of thrombophilia during pregnancy: a Canadian survey // J. Obstet. Gynaecol. Can. — 2002. — V. 24. — P. 946–952.

Saftlas A.F., Olson D.R., Atrash H.K. et al. National trends in the incidence of abruptio placentae, 1979–1987 // Obstet. Gynecol. — 1991. — V. 78. — P. 1081–1086.

Salmon J.E., Girardi G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation // J. Reprod. Immunol. — 2008. — V. 77 (1). — P. 51–56.

Sanson B.J., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review // Thromb. Haemost. — 1999. — V. 81 (5). — P. 668–672.

Sanson B.J., Friederich P.W., Simioni P. et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin, protein C, and protein S-deficient women // Thromb. Haemost. — 1996. — *V.* 75. — *P.* 387–*388.*

Sarig G., Hoffman R., Younis J. et al. Thrombophilia is common in women with pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage // Fertil. Steril. — 2002. — V. 77. — P. 342–347.

Sheiner E., Shoham-Vardi I., Hadar A. et al. Incidence, obstetric risk factors and pregnancy outcome of preterm placental abruption: a retrospective analysis // J. Matern Fetal. Neonatal. Med. — 2002. — V. 11. — P. 34–39.

Sheiner E., Shoham-Vardi I., Hallak M. et al. Placental abruption in term pregnancies: clinical significance and obstetric risk factors // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. — 2003. — V. 13. — P. 45–49.

Segers O., Castoldi E. Factor V Leiden and activated protein C resistance // Adv. Clin. Chem. — 2009. — V. 49. — P. 121–157.

Sood R., Kalloway S., Mast A.E. et al. Fetomaternal cross talk in the placental vascular bed: control of coagulation by trophoblast cells // Blood. — 2006. — V. 107 (8). — P. 3173–3180.

Walch K.T., Huber J.C. Progesterone for recurrent miscarriage: truth and deceptions // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2008. — V. 22 (2). — P. 375–389.

Williams M.A., Lieberman E., Mittendorf R. et al. Risk factors for abruptio placentae // Amer. J. Epidemiol . — 1991. — V. 134. — P. 965–972.

Yeo L., Ananth C.V., Vintzeleos A.M. Placental abruption // Gynecol. and obstetrics. — Hagerstown, Lippricott, Williams & Wilkins, 2003. — V. 2.

Younis J.S., Samuellof A. Gestational vascular complications // Ballieres Best. Pract. Res. Clin. Haematol. — 2003. — V. 16. — P. 135–151.

akusherstvo.ru

ГЛАВА 13 АНАФИЛАКТОИДНЫЙ СИНДРОМ БЕРЕМЕННОСТИ (АСБ)

13.1. Общее понятие. Новый взгляд на патогенез АСБ

Анафилактоидный синдром беременности (*син.* эмболия околоплодными водами — ЭОВ) — тяжелейшая патология, характеризующаяся шоковым или шокоподобным состоянием в сочетании с декомпенсацией системы гемостаза, создающая колоссальные проблемы перед врачами-клиницистами акушерами-гинекологами.

Впервые АСБ был описан в 1926 г. Meyer: в исследовании сообщалось о наличие плодного муцина и сквамозных клеток при посмертном изучении легочных сосудов у женщин после необъяснимой акушерской смерти [Steiner P.E. et al., 1941]. С тех пор опубликовано множество работ о вопросах этиологии, факторов риска и патогенеза этого загадочного акушерского осложнения.

Анафилактоидный синдром беременности — редкое акушерское осложнение, часто приводящее к летальному исходу.

Частота заболевания, перинатальные исходы. Частота варьируется от 1 на 20 тыс. до 1 на 80 тыс. родов. Истинная частота ЭОВ неясна, так как этот синдром трудно определить, в диагностике в основном используются данные посмертных исследований. Смертность составляет от 80 до 90%, что в структуре материнской смертности составляет 10%. В 75–80% летальный исход наступает сразу после возникновения эмболии, среди выживших отмечается тенденция к развитию тяжелейших коагулопатических кровотечений. Фетальный исход неблагоприятен, когда ЭОВ возникает до родов. Показатель фетальной выживаемости 40%, однако до половины выживших новорожденных имеют ту или иную неврологическую патологию [Clark S.L. et al., 1995; Lewis G., 2007].

Согласно данным национального регистра случаев ЭОВ, у 70% женщин ЭОВ возникала во время родов. Уровень перинатальной смертности был равен 20%. Выжившие плоды в состоянии тяжелого ацидоза составили 30%, уровень перинатальной смертности при этом достигал 12% [Clark S.L. et al., 1997; Lewis G., 2007].

Самые высокие показатели выживаемости зафиксированы в случаях, когда родоразрешение осуществлялось в течение 5 мин от возникновения остановки сердца.

Как было отмечено ранее, ЭОВ возникает во время родов в 70% случаев, во время кесарева сечения — в 19%, сразу же после родов — в 11% наблюдений. По данным M. Knight (2008), M.S. Kramer и соавт. (2006), стало известно о повышенной частоте ЭОВ (20–60%) у женщин во время операции кесарева сечения. Почти 50% этих случаев ассоциированы с дистресс-синдромом плода, что позволяет предположить, что ЭОВ и ассоциированная гипоксия предшествуют кесареву сечению. Это положение поддерживается наблюдениями в Великобритании, где, по данным национального регистра, только одно из кесаревых сечений было проведено до постановки диагноза ЭОВ [Lewis G., 2007]. Разрыв плодных оболочек диагностировали

akusher-lib.ru

у 78% женщин в США, с возникновением симптомов ЭОВ в течение 3 мин после амниотомии — в 11% случаев [Clark S.L. et al., 1995].

По данным, риск ЭОВ наиболее высок у женщин 33 лет (средний возраст) с большим количеством родов в анамнезе. Противоречивые результаты наблюдались относительно многоплодной беременности. Так, согласно национальному регистру ЭОВ, частота многоплодной беременности не увеличивалась по сравнению с общей популяцией, однако в одном из ретроспективных анализов частота отмечалась выше (почти в 3 раза) [Knight M., 2008].

По данным одного когортного исследования, изучавшего связь ЭОВ с индукцией родов, частота ЭОВ была в 2 раза выше в случае индуцированных родов. Однако в свой работе H.A. Abenhaim (2008) показал отсутствие значимой связи между индукцией родов и ЭОВ. Повышение частоты ЭОВ также было обнаружено у женщин с предлежанием плаценты, многоводием, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, повреждениями шейки матки или разрывами матки и у женщин, подвергшихся оперативному вагинальному родоразрешению [Abenhaim H.A., 2008; Kramer M.S. et al., 2006].

Последние десятилетия вследствие мультидисциплинарного подхода к изучению патогенеза, диагностики и лечения уровень смертности и заболеваемости АСБ значительно снизился.

Несмотря на новые взгляды и исследования, проводимые по данной теме, этиология и патогенез АСБ остаются недостаточно изученными, что объясняет отсутствие единых «золотых стандартов» в диагностике АСБ и обусловливает трудности в выборе подходов к лечению. К величайшему сожалению, в клинической практике АСБ остается диагнозом исключения.

Диагностические критерии АСБ (по S.L. Clark и соавт., 1997)

1. Острая гипотензия или остановка сердца.
2. Острая гипоксия, проявляющаяся диспноэ, цианозом или остановкой дыхания.
3. Лабораторно подтвержденная коагулопатия (внутрисосудистое свертывание, фибринолиз или массивное кровотечение в отсутствие других причин).
4. Возникновение вышеуказанных симптомов во время родов, кесарева сечения, в период раскрытия шейки матки и изгнания плода или в течение 30 мин после родов.
5. Отсутствие любых других состояний, потенциально объясняющих данные симптомы.

Новый взгляд на патогенез АСБ (или ЭОВ). Термин ЭОВ представляется на современном уровне не совсем верным. Поскольку симптоматика ЭОВ сходна с клинической картиной анафилактического шока (т.е. при ЭОВ имеют место анафилактически подобные, или анафилактоидные, симптомы шока), многие ученые — M.D. Benson (1993), S.L. Clark и соавт. (1986), D.A. Gilmore и соавт. (2003), R.J. Stiller и соавт. (2000) — предполагают, что наиболее точным определением синдрома ЭОВ, включающего острую гипоксию, гемодинамический коллапс и коагулопатию, является ***анафилактоидный синдром беременности***. Мы также придерживаемся этой точки зрения. Во многих странах термин ЭОВ уже не используется.

При исследовании АСБ было отмечено значительное сходство клинических, гемодинамических и гематологических проявлений синдрома с аналогичными проявлениями при септическом и анафилактическом шоке [Clark S.L. et al., 1995]. Очевидно, что клиническая картина при этих заболеваниях не идентична;

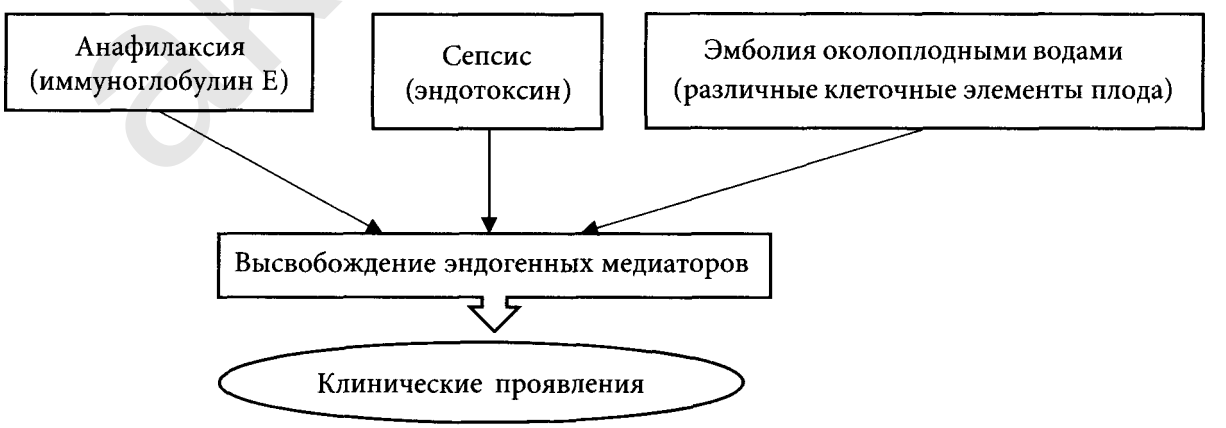


Схема 13.1. Возможная патофизиологическая взаимосвязь между ЭОВ, септическим и анафилактическим шоком

akusher-lib.ru

лихорадка характерна для септического шока, кожные проявления более часто — при анафилактическом. Тем не менее значительное количество схожих моментов, характерных для этих состояний, позволяет предположить аналогичные патофизиологические механизмы их возникновения и развития (схема 13.1).

При септическом, как и при анафилактическом, шоке имеет место поступление инородных веществ (бактериальные эндотоксины, специфические антигены) в циркулирующую кровь, что приводит к высвобождению различных эндогенных медиаторов. Точные патофизиологические механизмы АСБ до конца не изучены. Когда амниотическая жидкость поступает в материнский кровоток, происходит высвобождение эндогенных медиаторов (простагландинов, лейкотриенов, гистамина, брадикинина, цитокинов, тромбоксана; факторов, активирующих тромбоциты). Реакция материнского организма на высвобождение медиаторов заключается в гипоксии, гемодинамических нарушениях, коагулопатии потребления.

Данная схема, отражающая взаимосвязь между эмболией, септическим и анафилактическим шоком, указывает на общность патогенеза, свойственную анафилактоидным и септическим реакциям.

Схожие патофизиологические механизмы также лежат в основе жировой эмболии у небеременных женщин. Именно высвобождение эндогенных медиаторов приводит к принципиальным физиологическим изменениям, характеризующим данные синдромы. Эти изменения включают нарушение кровоснабжения миокарда, уменьшение сердечного выброса, легочную гипертензию; синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, описанный при анафилактическом и септическом шоке многими авторами [Kapin M.A. et al., 1985].

Последовательность процессов развития гемодинамических нарушений, наблюдаемых при АСБ в экспериментальных условиях, аналогична процессам, происходящим при анафилаксии у животных [Kapin M.A. et al., 1985]. Анафилактоидная реакция также описана у людей, при этом имеет место неиммунологическое высвобождение аналогичных медиаторов. Интересен и тот факт, что у 41% пациенток с ЭОВ имела место лекарственная аллергия или атопия в анамнезе [Clark S.L. et al., 1995].

Способность метаболитов арахидоновой кислоты вызывать аналогичные физиологические и гемодинамические изменения описана у пациенток с ЭОВ [Clark S.L. et al., 1986]. В 1986 г. в эксперименте на животных Azegami и Mori показали, что применение ингибиторов лейкотриенов предотвращает животных с ЭОВ от развития летальных осложнений.

Среди возможных предикторов АСБ были изучены следующие: масса тела плода, бесконтрольное использование окситоцина, возраст беременной, несколько родов в анамнезе, отслойка плаценты, разрыв матки, внутриутробная гибель плода и др.

В прошлом основным гистологическим подтверждением синдрома было обнаружение клеточных элементов плода в легочной артерии. Несколько исследований, проведенных в течение последних десятилетий, однако, свидетельствуют о том, что эти гистологические находки не являются специфичными (так, сквамозные клетки обнаруживаются в легочных сосудах беременных женщин с митральным стенозом ревматической этиологии [Clark S.L. et al., 1986]). Клеточные элементы плода выявляются в 50% случаев и у беременных в отсутствии ЭОВ [Clark S.L. et al., 1995]. Таким образом, говоря о ЭОВ, следует иметь в виду, что в патологический процесс вовлекаются не только легочные сосуды.

Следует особо отметить патологическую реакцию эндотелия, лежащую в основе патогенеза АСБ.

Что касается эмболов, то их размер небольшой, и клиническая картина АСБ в первую очередь обусловлена не обтурацией сосудов, а реакцией эндотелия.

Мы разделяем точку зрения многих авторов, что патогенетические механизмы, приводящие к анафилактоидному состоянию, весьма многообразны. К одному из факторов повышения чувствительности организма к попаданию околоплодных вод относят эндотелиопатию [Макацария А.Д. и др., 2010; 2011]. Она свойственна многим патологическим состояниям, в частности имеет место при циркуляции антифосфолипидных антител (АФА). Согласно нашим клиническим наблюдениям, эмболия околоплодными водами зачастую развивается на фоне антифосфолипидного синдрома. Катастрофический АФС (КАФС) — наиболее тяжелая форма АФС, которая проявляется множественными тромбозами жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности на фоне высокого титра АФА.

На сегодняшний день имеются данные о роли синдрома системного воспалительного ответа в патогенезе КАФС, центральную роль в механизмах их возникновения играет повреждение эндотелия, его дисфункция, проявляющаяся в нарушении антитромботической и противовоспалительной активности эндотелия, и, как следствие, развитие прокоагулянтного состояния. Это подтверждается наличием

общих медиаторных каскадов, характерных как для септических процессов, так и для КАФС. Речь идет об эндогенных медиаторах, активирующих эндотелиальные клетки (цитокины, компоненты комплемента, АФА-кофакторы), что приводит к повышению адгезивных и прокоагулянтных свойств эндотелия и является триггером к развитию диффузной микроваскулопатии. Таким образом, КАФС можно рассматривать с позиций ССВО, что объясняет сходство клинических проявлений КАФС и сепсиса.

В итоге, можно говорить об общей патогенетической природе эмболии, КАФС, септического и анафилактического шока.

Мы считаем, что в условиях подавления естественных антикоагулянтов высокие концентрации АФА-кофакторов отражают высокую степень готовности организма к развитию циркуляторных нарушений. Согласно нашим наблюдениям, у женщин с высоким уровнем β_2-GPI с началом родовой деятельности наблюдалось внезапное острое респираторное расстройство, приводившее к гибели матери и плода. При патоморфологическом исследовании легких матери и других органов обнаруживалось незначительное количество эмболов. Среди фоновых факторов, способствующих развитию КАФС, следует отметить эндотелиопатии, гестоз, инфекции.

Таким образом, эмболия околоплодными водами, наряду с другими акушерскими осложнениями (отслойка плаценты, HELLP-синдром), может быть проявлением КАФС [Макацария А.Д. и др., 2010; 2011]. Сочетание приобретенной тромбофилии (АФС) и ее наследственных форм создает определенный фон, способствующий при наличии провоцирующих факторов (беременность, роды) быстрой декомпенсации системы гемостаза и развитию КАФС, именно поэтому огромное значение должно уделяться обследованию беременных на наличие АФА-кофакторов для своевременной оценки возможных рисков, и в случае выявления АФА-кофакторов патогенетически обоснованной является своевременная антикоагулянтная терапия.

Анафилактоидный синдром беременности характеризуется гипоксией, гипотензией и коагулопатией.

Высокая смертность при АСБ обусловлена трудностью ранней диагностики, стремительным развитием заболевания и неэффективностью лечения в поздние сроки.

Первостепенное значение имеют профилактика данного состояния, настороженность медицинского персонала к группе высокого риска по развитию данной патологии с целью выявления ранних признаков попадания амниотической жидкости в кровяное русло.

Анафилактоидный синдром беременности можно рассматривать *в трех клинических аспектах.* В последних АСБ различают:

1) как *самостоятельное заболевание,* которому не предшествует никакая акушерская патология, за исключением раннего или преждевременного отхождения околоплодных вод (ОПВ) и бурной родовой деятельности;
2) *на фоне акушерской патологии* — сама по себе приводит к смерти, либо, не являясь смертельной, в совокупности с эмболией приводит к летальному исходу, т.е. *АСБ на фоне:*
   - заболеваний, протекающих с развитием синдрома ДВС;
   - генетических тромбофилий;
   - антифосфолипидного синдрома;
3) как не приводящий к летальному исходу — обусловлен попаданием незначительного количества околоплодных вод в маточный кровоток; в данном случае АСБ характеризуется типичной клинической картиной, но переносится организмом матери без лечения или при применении комплекса терапевтических мероприятий, т.е. АСБ:
   - при отсутствии фоновых заболеваний;
   - на фоне осложненного течения беременности (ДВС, генетические тромбофилии, АФС). Как правило, при этом имеют место гипотонические кровотечения, в основе которых лежит коагулопатия [Макацария А.Д. и др., 2010; 2011].

13.2. Факторы риска, этиология и патофизиология АСБ

Факторы, предрасполагающие к развитию АСБ:

- низкое венозное давление у роженицы при гипотонии;
- бурная, дискоординированная родовая деятельность;
- необоснованная стимуляция сократительной активности матки;
- особенно опасно быстрое, неравномерное внутривенное введение окситоцина в целях родовспоможения, введение окситоцина с неравномерным интервалом или резкая его отмена;

- переношенная, многоплодная беременность;
- роды крупным или мертвым плодом;
- прерывание беременности на поздних сроках методом вливания растворов (физиологический раствор, глюкоза) за оболочки;
- введение растворов в межворсинчатое пространство (это приводит к отслойке плаценты и создает благоприятные условия для эмболии и для нарушений коагуляции крови).

К факторам риска возникновения АСБ относятся беременные старше 30 лет, многоплодная беременность, интенсивные сокращения матки (физиологические или медикаментозно-индуцированные), кесарево сечение, разрыв матки, разрыв шейки матки, ПОНРП, внутриутробная гибель плода, травма живота. АСБ развивается во время родов в 80% случаев, до или после них — в 20% наблюдений.

Состав околоплодных вод включает электролиты в диссоциированном состоянии, белок в количестве от 210 до 390 мг%, мукопротеиды с высоким содержанием углеводов; большое количество липидов; гормоны, разнообразные ферменты и другие биологически активные вещества; гистамин, уровень которого значительно повышается при поздних гестозах; простагландины Е — PGE (далее повышается уровень простагландинов класса F при прогрессирующем снижении PGE).

Этиология АСБ. Основной этиологический фактор развития АСБ — поступление амниотической жидкости в системный материнский кровоток с дальнейшей эмболизацией сосудов легких амниотической жидкостью, локальной активацией прокоагулянтного звена в сосудах легких, а затем и системной активацией, что приводит к молниеносному развитию циркуляторного коллапса и ДВС. АСБ часто заканчивается летально как для матери, так и для плода (50% плодов умирает или у них развиваются асфиксия или дистресс-синдром).

Механизм попадания ОПВ в кровоток матери обусловлен двумя факторами: 1) разрывом оболочек и проникновением вод в межворсинчатое пространство или иной участок венозной системы матки; 2) давлением внутриамниотической жидкости, которое превышает давление в венозной системе матери.

ОПВ могут попадать в кровоток матери двумя путями, т.е. через дефекты плаценты (трансплацентарный путь) или сосуды шейки матки при разрывах шейки матки (трансцервикальный путь).

АСБ может возникнуть и при ПОНРП. При этом разрыв оболочек должен произойти выше области внутреннего маточного зева. Если оболочки разрываются непосредственно в области внутреннего маточного зева при невставившейся головке плода, то давление околоплодных вод очень быстро падает, что практически исключает попадание ОПВ в межворсинчатое пространство.

В ранних исследованиях отмечено гистологически подтвержденное присутствие компонентов амниотической жидкости в легочной ткани при патоморфологическом исследовании у пациенток, умерших от неясной причины во время родов, кесарева сечения и в последовом периоде [Steiner P.E. et al., 1941].

Также в литературе описано попадание компонентов амниотической жидкости в материнские сосуды вследствие повреждения нижнего маточного сегмента, эндоцервикальных сосудов и плаценты [Resnik R. et al., 1976]. Амниотическая жидкость содержит различные концентрации сквамозных эпителиальных клеток, сыровидную смазку, пушковые волосы, муцин, цинк, копропорфирин, простагландины и фактор, активирующий тромбоциты. Один из возможных механизмов патогенеза эмболии — непосредственное воздействие прямых прокоагулянтных компонентов на материнский кровоток. Наличие вазоактивных субстанций (фактор, активирующий тромбоциты) в плаценте и амниотической жидкости вызывает повышение сосудистой проницаемости; также при АСБ имеет место выброс бронхоконстрикторов, агрегация тромбоцитов, выработка лейкотриенов, цитокинов и тромбоксана, активация простагландинового каскада [Koretsky M. et al., 1998].

Лабораторное определение фетального антигена сиализтрансферазы некоторые авторы описывают как диагностический маркер АСБ [Benson M.D. et al., 1996; Oi H. et al., 1998]. Этот фетальный антиген, присутствующий в мекониии и амниотической жидкости, определяется с помощью моноклональных антител ТКН-2 [Hiroshi K. et al., 1993; Kobayashi H. et al., 1993].

В исследовании H. Kobayashi и соавт. (1993) описаны 9 женщин с диагнозом АСБ, причем у 7 из них был повышен уровень фетального антигена по сравнению с контрольной группой. Кроме того, специальные иммуногистохимические методы позволили выявить наличие фетального антигена в легочной ткани женщин с ЭОВ в анамнезе. Анафилактоидная реакция или реакция активации компонентов комплемента на фетальный антиген также может объяснять механизм заболевания. Другой иммунологический механизм ЭОВ включает возможность анафилаксии с массивной дегрануляцией тучных клеток, независимо

от классической анафилактической реакции антиген–антитело. По данным V. Fineshi и соавт. (1998), при иммуногистохимическом посмертном исследовании случаев ЭОВ было обнаружено большое количество мастоцитов в сосудах легких. Авторы изучили триптазу как фактор, вовлеченный в анафилаксию, из-за ее специфичности к мастоцитам и более длительного периода полужизни по сравнению с гистамином. M.D. Benson рассматривал сывороточный уровень триптазы и гистамина в моче как маркеры дегрануляции мастоцитов, но в проведенном им исследовании не было найдено различий между женщинами с АСБ в анамнезе по сравнению с контрольной группой. Другие авторы обнаружили повышение уровня триптазы у женщин с АСБ и сопоставили его с уровнем триптазы у небеременных женщин [Farrar S.C. et al., 2001; Nishio H. et al., 2002]. Следует отметить, что в некоторых случаях, когда система комплемента вовлечена в классическую анафилаксию антиген–антитело, также может иметь место дегрануляция мастоцитов [Benson M.D. et al., 1993].

Патофизиология АСБ. Амниотическая жидкость содержит клеточный материал, включая сыровидную смазку, сквамозные эпителиальные клетки. Содержание липидов, клеток, прокоагулянтная активность и вязкость амниотической жидкости повышаются с увеличением срока беременности и достигают максимума во время родов.

Механизмы поступления амниотической жидкости в материнский кровоток до конца не изучены. Однако входными воротами могут быть повреждения плацентарных мембран или дефекты мембран плода, если они находятся вблизи материнских венозных сосудов.

Места поступления амниотической жидкости — области прикрепления плаценты или нижний сегмент матки и шейка. Возможно, что цервикальные вены, расширяющиеся во время родов, способствуют поступлению амниотической жидкости после разрывов мембран, когда головка плода находится в канале шейки матки, таким образом блокируя дренаж и создавая повышенное ретроградное гидростатическое давление. Это приводит к поступлению амниотической жидкости в вены цервикального канала и, соответственно, в системную циркуляцию. Амниотическая жидкость также может поступать в материнскую циркуляцию при повреждении миометрия или через места абнормального прикрепления плаценты, а также при ПОНРП. Если в амниотической жидкости содержится меконий, эмболия сопровождается более выраженным ДВС-синдромом по сравнению с ОПВ, не содержащими меконий.

При морфологическом исследовании сквамозные клетки плода определяются в микрососудах легких. В настоящее время специфическим патологическим маркером ЭОВ могут служит моноклональные антитела ТНК-2. Диагностическую ценность также представляют моноклональные антитела (CD61-GPIIIa, β-HCG-FVIII-vWhPL-антитела), позволяющие определить мегакариоциты плода и клетки синцитиотрофобласта в материнских микрососудах легких.

При поступлении в системный кровоток матери амниотическая жидкость мгновенно активирует прокоагулянтную систему, приводя к ДВС и вызывая микроэмболизацию пульмональных сосудов не только вследствие активации коагуляционного каскада, но и из-за отложения в сосудах гипервискозной амниотической жидкости и ее составляющих. Как уже было отмечено, этот процесс более распространен при контаминации меконием.

Тяжесть легочных проявлений зависит от состава, количества и вязкости амниотической жидкости, попадающей в материнские сосуды легких. Чем больше клеточных элементов (сыровидная смазка, сквамозные эпителиальные клетки плода) содержится в амниотической жидкости, тем более вязкой она является. Амниотическая жидкость и ее составляющие вызывают механическую обструкцию мелких и крупных сосудов легких. Это приводит к нарушению перфузии и диффузионной способности легких, а также к вазоконстрикции, которая, в свою очередь, сопровождается правожелудочковой недостаточностью, формированием легочного сердца, повышением давления в легочной артерии с последующим уменьшением наполнения левого желудочка, снижением сердечного выброса. Следствием этого становятся тканевая гипоксия, ишемия, метаболический ацидоз и кардиогенный шок.

13.3. Система гемостаза и развитие коагулопатии при АСБ

Амниотическая жидкость содержит вещества с высокой тромбопластиноподобной активностью, которая увеличивается со сроком гестации. Кроме того, амниотическая жидкость обладает антифибринолитической активностью, которая также увеличивается со сроком гестации. Неспецифическое ингибирование фибринолитической системы может спровоцировать развитие ДВС и диффузных тромбозов. Сквамозные

клетки плода в амниотической жидкости высвобождают эндотелин-1, вазо- и бронхоконстрикторы, что еще более усугубляет гемодинамические нарушения.

Прокоагулянтная активность амниотической жидкости коррелирует с лецитин/сфингомиелиновым отношением в течение беременности. Амниотическая жидкость *in vitro* ускоряет протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, а также свертывающие способности FVII-обедненной плазмы. Таким образом, амниотическая жидкость действует не только как «общий тромбопластин», но и как заменитель активации тканевой фазы.

Механизмы, посредством которых амниотическая жидкость активирует прокоагулянтную систему, включают в себя непосредственную активацию фактора Стюарта–Прауэра (FX) в присутствии молекул кальция в активную форму фактора X (протромбиназу, FXa). Фактор Xa — одна из наиболее тромбогенных субстанций. Фактор Xa в присутствии акцелератора-глобулина (FV) и фосфолипидов (в т.ч. амниотической жидкости и поверхности тромбоцитов) немедленно конвертирует протромбин в тромбин. Как только образовался тромбин, фибриноген конвертируется в фибрин (схема 13.2).

Таким образом, у пациентов с АСБ формируются микротромбы, состоящие из тромбоцитов и фибрина, проходящие через системную и пульмонарную циркуляцию. Это внутрисосудистое свертывание сопровождается тромбозами микроциркуляторного русла, тромбоэмболиями и кровотечением.

При АСБ имеет место резкое снижение активности *протеин-С-глобал-теста*, включая пациенток с АФС и мутацией FV Leiden, что, вероятно, связано с потреблением больших количеств протеина С в качестве противовоспалительного агента при возникающем ССВО.

Амниотическая жидкость содержит вещества с высокой тромбопластиноподобной активностью и, таким образом, обладает прокоагулянтными свойствами, активируя систему гемостаза и приводя к развитию коагулопатического состояния.

Развитие коагулопатии при АСБ. У пациенток с фоновыми гемодинамическими нарушениями при АСБ может остро развиться вторичная коагулопатия. Амниотическая жидкость при исследовании *in vitro* проявляется свойством укорачивать время свертывания, обладая тромбопластиноподобным эффектом, а также индуцирует агрегацию тромбоцитов, способствует высвобождению фактора III [Ratnoff O.D.,

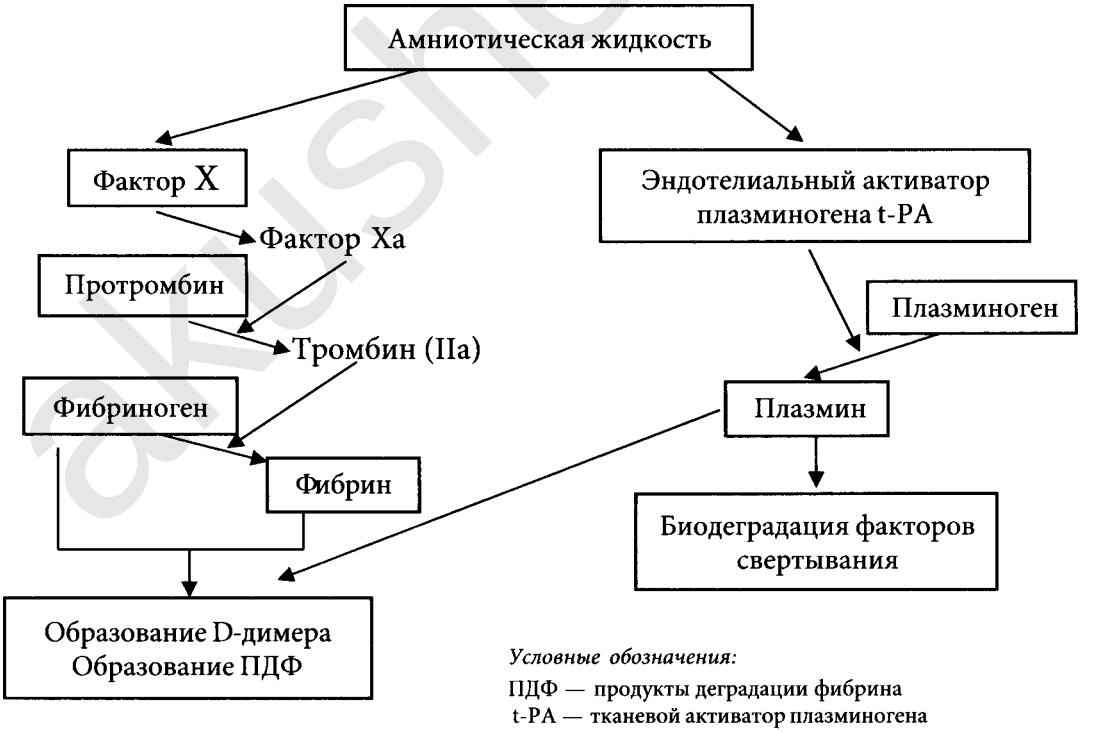


Схема 13.2. Патофизиология активации системы гемостаза при АСБ

akusher.ru

1952]; содержит фактор, напрямую активирующий фактор X. Однако в другом исследовании было показано, что количества прокоагулянтов в чистой амниотической жидкости недостаточно для того, чтобы вызвать значительное внутрисосудистое свертывание. Таким образом, результаты разных исследований во многом оказывались противоречивыми.

Природа коагулопатии, ассоциированной с отслойкой плаценты и АСБ, во многом сходна, и в ее основе лежит попадание в материнский кровоток клеточных элементов плода, обладающих тромбопластиноподобными эффектами [Clark S.L. et al., 1997].

13.4. Клиническая картина и диагностика АСБ

Хотя АСБ обычно возникает во время родов или сразу после них, в редких случаях он может возникнуть после прерывания беременности, амниоцентеза, травмы, амниоинфузий. В табл. 13.1 приведены симптомы, которые способствуют развитию АСБ.

Среди *диагностических критериев АСБ* выделяют острую гипотензию и/или остановку сердца, острую гипоксию (диспноэ, цианоз, остановка дыхания), коагулопатию или тяжелое кровотечение в отсутствие других причин, кому и/или судороги в отсутствии других состояний, объясняющих их возникновение.

Диагностика. Диагноз ЭОВ на сегодняшний день — результат дедуктивного анализа, поэтому диагностика этого синдрома, как правило, доступна крупным клиницистам, хорошо знающим и часто встречающимся с различной патологией в акушерской практике.

Диагноз АСБ следует заподозрить в первую очередь при внезапном развитии острой дыхательной недостаточности (ОДН) во время нормальных родов. ОДН возникает вследствие окклюзии легочных сосудов амниотической жидкостью, усиленной вазоконстрикции сосудов легких, и впоследствии окклюзии сосудов тромбами. Это приводит к кардиогенному шоку, системному кардиоваскулярному и легочному коллапсу. Клинические симптомы острой легочной недостаточности — внезапный приступ тахипноэ, диспноэ и периферический цианоз из-за нарушения перфузии. Эти признаки часто сопровождаются развитием острого легочного сердца с правосердечной недостаточностью, гипоксией, ишемией, метаболическим ацидозом. Газовый состав артериальной крови характеризуется снижением значений PO_2 и PCO_2. Также имеет место повышение центрального венозного давления.

Клиническая картина обычно характерна во время родов. Вслед за ОДН, кардиогенным шоком и коллапсом нередко возникает массивное маточное кровотечение, а также кровотечения из других органов. При развитии ДВС источник кровотечения определить и предугадать достаточно сложно. Однако наиболее часто геморрагические проявления характерны для мест венепункции, также не исключены гематурия, гемофтиз и, иногда, внутричерепное кровоизлияние. Кроме того, следует обращать внимание на кожные покровы и слизистые оболочки (петехии, пурпура). *При прогрессировании ДВС возникает окклюзия* микроциркуляторного русла почек, печени, ЦНС и других органов и систем. В дальнейшем это приводит к нарушению перфузии органов и развитию полиорганной недостаточности. Наиболее достоверные лабораторные показатели, необходимые для оценки ДВС, — уровни антител (АТ III), фибринопептида А, D-димера, фрагментов протромбина и уровень тромбоцитов.

Таблица 13.1

Диагностические критерии, используемые в национальном регистре случаев АСБ США и Великобритании
(по S.L. Clark и соавт., 1995, *с измен. в оформл.*)

Симптомы	Кол-во случаев	%
Гипотензия	43	100
Дистресс-синдром плода	30	100
Отек легких или ОРДС*	28	100
Остановка сердца	40	87
Цианоз	38	83
Коагулопатия	38	83
Диспноэ	22	49

Симптомы	Кол-во случаев	%
Судороги	22	48
Атония	11	23
Бронхоспазм	7	15
Транзиторная гипертония	5	11
Кашель	3	7
Головная боль	3	1
Боль в грудной клетке	1	2

* Острый респираторный дистресс-синдром.

Диагностика АСБ основывается на следующих клинических данных: острые гипоксия и гипотензия; внезапная остановка сердца и/или коагулопатия, которая не является следствием какой-либо другой причины. Точный диагноз АСБ может быть поставлен на основании анализа совокупности клинических данных, дополнительных лабораторных и патологоанатомических исследований. АСБ — диагноз исключения.

Дифференциальный диагноз следует проводить со следующими заболеваниями/факторами:

- тромбоэмболия легочной артерии;
- геморрагический шок;
- трансфузионные реакции;
- анафилаксия;
- высокая спинальная анестезия;
- эклампсия;
- ПОНРП;
- разрыв матки;
- шок вследствие кровотечения;
- синдром Мендельсона;
- инфаркт миокарда;
- септический шок;
- лекарственная идиосинкразия;
- цереброваскулярные нарушения;
- жировая и воздушная эмболия;
- кардиомиопатия;
- аспирация.

При этом ни в коем случае не следует забывать, что большинство патологических состояний может сочетаться с проявлениями, обусловленными АСБ. Отсюда рекомендуют *дополнительные исследования:*

1) электрокардиография;
2) рентгенологическое исследование грудной клетки;
3) динамическая оценка изменений в системе гемостаза.

Результаты дополнительных методов исследования, свидетельствующие в пользу АСБ

1. ЭКГ: признаки резко выраженной синусовой тахикардии, гипоксии миокарда и острого легочного сердца.
2. Рентгенологическое исследование: интерстициальный сливной отек, который выявляется в виде «бабочки» с уплотнением по всей прикорневой зоне и просветом линий рисунка по периферии.
3. Система гемостаза:
   - гиперкоагуляция и гиперагрегация тромбоцитов (1-я фаза синдрома ДВС);
   - быстрая смена фазы гиперкоагуляции на гипокоагуляцию;
   - время свертывания крови по Ли–Уайту либо укорочено (менее 5 мин), либо находится в пределах нормы (5–10 мин);
   - уровень фибриногена значительно повышен (более 4,5 г/л), АЧТВ укорочено;
   - положительные качественные пробы на выявление высокой концентрации растворимых комплексов мономеров фибрина (возникновение синдрома ДВС и угроза его прогрессирования);
   - повышается содержание продуктов деградации фибрина;
   - тест склеивания стафилококков: высокое содержание высокомолекулярных фрагментов ПДФ (X, Y);
   - тест ингибиции гемагглютинации: высокое содержание низкомолекулярных ПДФ (D, E);
   - снижается уровень антитромбина III;
   - повышается реактивность тромбоцитов;
   - тромбоэластограмма: признаки хронометрической (укорочение $r + k$) и структурной (увеличение *ma* и индекса тромбодинамического потенциала) гиперкоагуляции.

При АСБ имеет место резкое снижение активности *протеин-С-глобал-теста,* в особенности у пациенток с АФС и мутацией фактора V Leiden. Протеин С расходуется как противовоспалительный при возникающем ССВО [Макацария А.Д. и др., 2010; 2011].

В случае успешного лечения АСБ отмечаются значительная динамика изменений и быстрое их исчезновение.

13.5. Анафилактоидный синдром беременности и ДВС-синдром

АСБ считается классическим примером острой и, в редких случаях, подострой форм синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

При эмболии околоплодными водами синдром ДВС носит сверхострый и декомпенсированный характер [Макацария А.Д. и др., 2002; 2003], и обнаружение его 1-й фазы не всегда возможно ввиду взрывного характера активации свертывания крови и быстрого наступления гипокоагуляции, обусловленной коагулопатией и тромбоцитопатией потребления. Следует отметить, что смена фазы гиперкоагуляции на гипокоагуляцию происходит очень быстро.

Характерные признаки гипокоагуляции:

- резко выраженная гипофибриногенемия и тромбоцитопения;

akusher.ru

- удлинение АЧТВ;
- удлинение времени свертывания цельной крови;
- тромбоэластограмма: резко выраженная хронометрическая (удлинение *r* + *k*) и структурная (уменьшение *ma* и индекса тромбодинамического потенциала) гипокоагуляция, зачастую фиксируется просто прямая линия, свидетельствующая об абсолютной несвертываемости крови;
- резкое падение содержания и активности антитромбина III, плазминогена;
- уровень ПДФ превышает 300 мкг/мл (при норме до 2 мкг/мл).

Все это свидетельствует о масштабах микросвертывания, блокаде микроциркуляции и повреждениях жизненно важных органов.

В настоящее время ДВС-синдром рассматривается как часть патогенеза ССВО, при котором имеет ме-

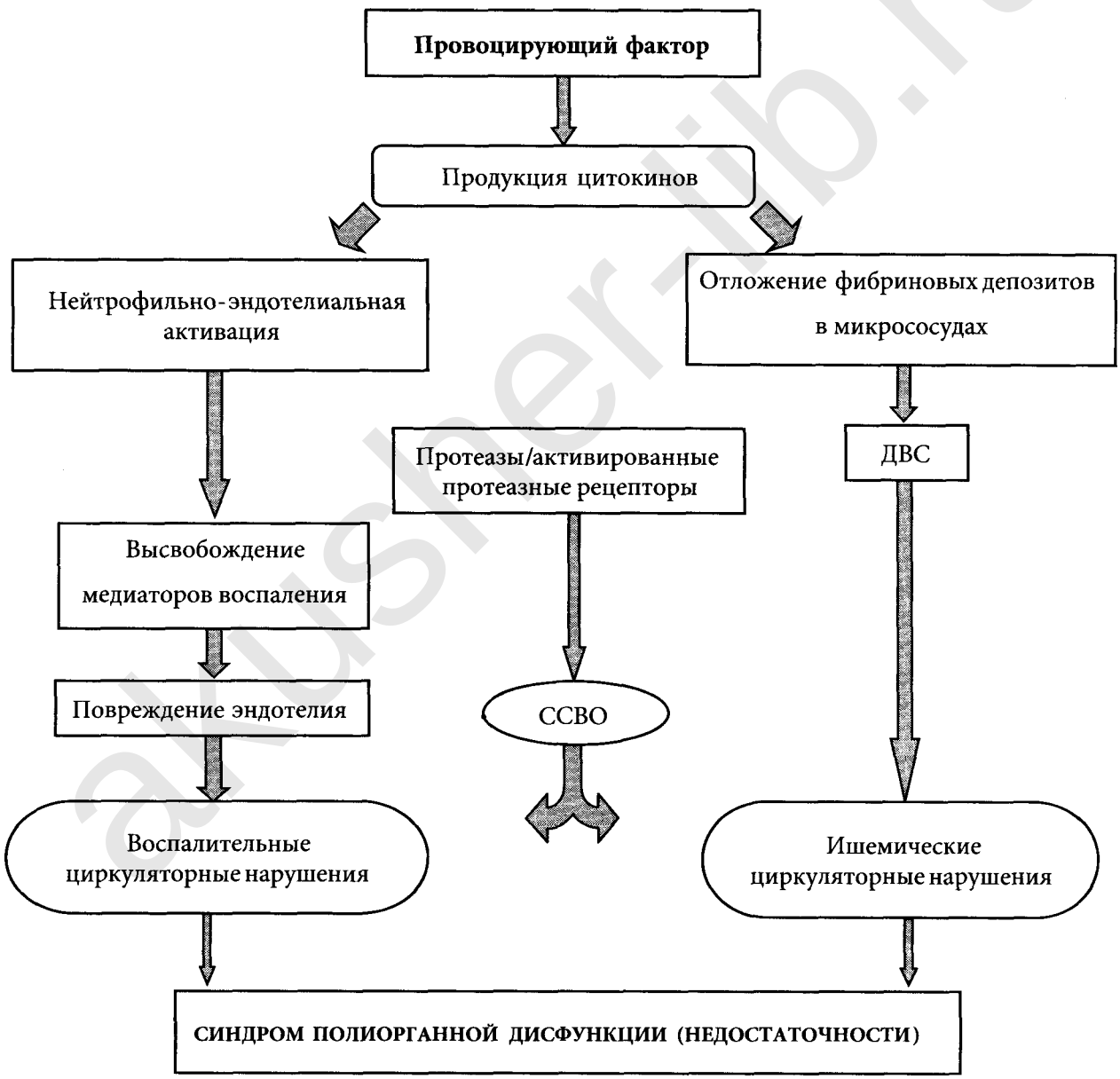


Схема 13.3. Воспалительные формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания

akusher-lib.ru

сто неконтролируемое высвобождение провоспалительных цитокинов, запускающих генерализованную активацию свертывающей системы. ДВС-синдром, соответственно, — ключевой фактор, обусловливающий развитие полиорганной недостаточности и летального исхода при ССВО (схема 13.3).

На схеме 13.3 изображены механизмы патогенеза воспалительной формы ДВС-синдрома, подчеркивающие взаимосвязь и общие патогенетические механизмы ДВС, ССВО, АСБ.

В настоящее время имеются указания на ингибиторное влияние ПДФ на сократительную деятельность матки. Это позволяет предполагать взаимосвязь между выраженностью ДВС-синдрома и гипотонией матки, нередко возникающей при эмболии околоплодными водами.

Высокие уровни ПДФ нарушают сократительную активность миозина, и это касается всей гладкой мускулатуры (в т.ч. сердца). Гипотония таким образом рассматривается как следствие коагулопатии.

Особенно важно подчеркнуть, что прогрессирование ДВС-синдрома до возникновения коагулопатии и тромбоцитопатии потребления предшествует геморрагическому диатезу. Это прямо указывает на то, что генез кровотечений и кровоточивости при АСБ обусловлен ДВС-синдромом.

При эмболии околоплодными водами изменения в системе гемостаза претерпевают определенные фазовые изменения.

Последовательно возникают тромбофилическое состояние, гиперкоагуляция и гиперагрегация тромбоцитов, далее — коагулопатия и тромбоцитопатия потребления.

В 1-й фазе ДВС-синдрома у больных с АСБ происходит массивное внутрисосудистое тромбообразование, во 2-й и 3-й фазе имеет место кровоточивость или явное кровотечение при наличии агрегатов тромбоцитов и микросвертков фибрина в обширных участках микроциркуляции.

Симптомы со стороны плода. Нарастающая гипоксия матери и циркуляторный коллапс при АСБ приводят к недостаточному снабжению плода кислородом. Внутриутробная гибель плода встречается в 60% случаев. Следствием гипоксии матери являются ацидоз и тяжелая гипоксия плода, клинически проявляющиеся брадикардией (менее 120 уд./мин). Длительная брадикардия приводит к гипотензии и неврологическим нарушениям. У новорожденных с асфиксией, в т.ч. при АСБ, развивается ДВС-синдром. Снижение уровня фактора XIII коррелирует со снижением оценки по шкале Апгар. Заметная обратная пропорциональность наблюдается между уровнем РКМФ и показателями шкалы Апгар.

В настоящее время имеются указания на *ингибиторное влияние ПДФ на сократительную деятельность матки.* Это позволяет предполагать взаимосвязь между выраженностью ДВС-синдрома и гипотонией матки, нередко возникающей при эмболии околоплодными водами. Гипотония в данном случае рассматривается как коагулопатия.

Особенно важно подчеркнуть, что прогрессирование ДВС-синдрома до возникновения коагулопатии и тромбоцитопатии потребления предшествует геморрагическому диатезу. Это прямо указывает на то, что *генез кровотечений и кровоточивости при АСБ обусловлен ДВС-синдромом.*

При эмболии околоплодными водами изменения в системе гемостаза претерпевают определенные фазовые изменения.

Последовательно возникают тромбофилическое состояние, гиперкоагуляция и гиперагрегация тромбоцитов, далее — коагулопатия и тромбоцитопатия потребления.

В **1-й фазе синдрома ДВС** у больных с АСБ происходит *массивное внутрисосудистое тромбообразование*, во **2-й и 3-й фазе** имеет место *кровоточивость* или явное кровотечение при наличии агрегатов тромбоцитов и микросвертков фибрина в обширных участках микроциркуляции.

Нарастающая гипоксия матери и циркуляторный коллапс при АСБ приводят к недостаточному снабжению плода кислородом. Внутриутробная гибель плода встречается в 60% случаев. У новорожденных с асфиксией, в т.ч. при АСБ, развивается ДВС-синдром. Снижение уровня фактора XIII коррелирует со снижением оценки по шкале Апгар. Заметная обратная пропорциональность наблюдается между уровнем РКМФ и показателями шкалы Апгар.

13.6. Принципы терапии АСБ

Эффективность лечения АСБ во многом зависит от раннего начала и его комплексного характера. Оно должно основываться на тщательном учете данных клинико-лабораторного обследования и мониторного контроля за основными функциями организма больной.

В настоящее время нет специфических лабораторных тестов, подтверждающих диагноз ЭОВ. Клинические и лабораторные проявления АСБ разнообразны. Тем не менее необходимо в первую очередь проводить

оценку следующих параметров: общий анализ крови, газовый состав крови, электролиты, ЭКГ, сердечные ферменты, коагуляционные параметры. Так, при наличии ДВС и кровотечения характерны снижение уровней гемоглобина и фибриногена, удлинение АЧТВ. Не исключено повышение сердечных ферментов. Газовый состав крови будет свидетельствовать о гипоксемии. По данным ЭКГ — тахикардия, возможно, признаки перегрузки правого желудочка. Рентгенография грудной клетки выявляет неспецифическое повышение прозрачности легочной ткани, трансэзофагеальная эхокардиография — легочную гипертензию, острую правожелудочковую недостаточность, девиацию межжелудочковой перегородки. Дополнительно может использоваться определение уровня триптазы, антител ТКН-2 к фетальному антигену, в некоторых случаях, что, как правило, трудно осуществимо, для подтверждения диагноза применяют аутопсию. Определение фетальных сквамозных клеток в материнских легочных сосудах не является патогномоничным признаком АСБ с тех пор, как они были обнаружены у 21–100% беременных без АСБ, однако может использоваться в качестве дополнительного диагностического критерия при подозрении на АСБ при обнаружении вышеуказанных клеток с лейкоцитарной инфильтрацией в больших количествах [Goldszmidt E. et al., 2003].

Плазма и форменные элементы крови должны быть заготовлены даже при отсутствии кровотечения и признаков ДВС. Эмболизация маточной артерии и рекомбинантный фактор VII были использованы в случаях тяжелой коагулопатии, резистентной к кровезамещающим растворам [Lim Y. et al., 2004]. В случае рефрактерного послеродового вагинального кровотечения может возникнуть необходимость прибегнуть к гистерэктомии.

В некоторых источниках описано использование продолжительной гемодиафильтрации, экстракорпоральной оксигенации при АСБ.

Основными целями лечения должны стать быстрая стабилизация функции сердечно-легочной системы с профилактикой гипоксии и поддержанием сосудистой перфузии. Это может потребовать интубации трахеи для поддержания сатурации на уровне 90% и выше. Лечение гипотензии должно включать восстановление ОЦК с использованием кристаллоидов. В случае рефрактерной гипотензии необходимо использовать вазопрессоры (допамин, норэпинефрин).

В случаях возникновения АСБ до родов необходимо уделять особое внимание состоянию плода. Решение о проведении операции кесарева сечения у гемодианмически нестабильных матерей должно приниматься в индивидуальном порядке. В любом случае приоритет отдается состоянию матери.

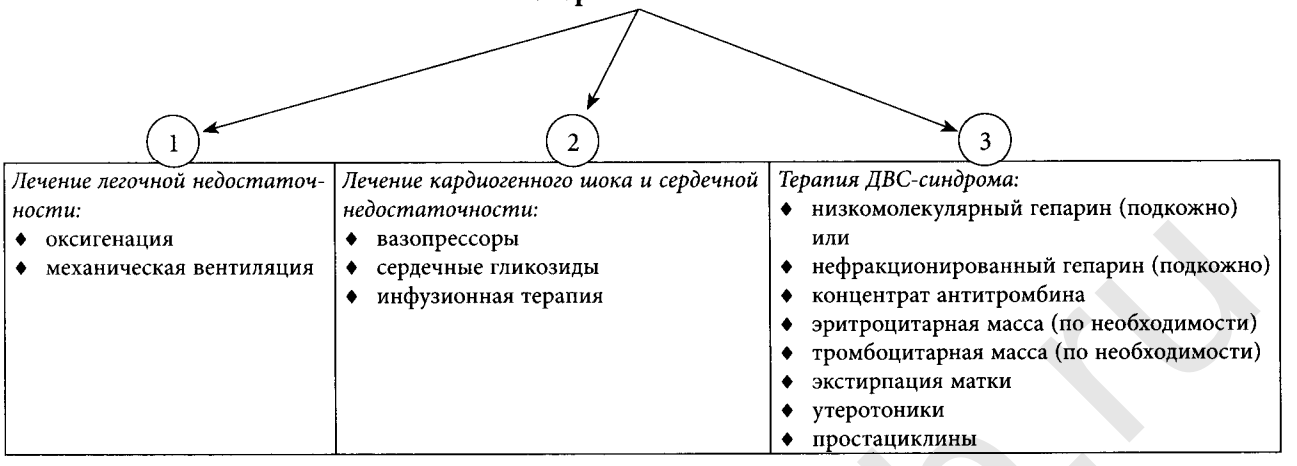
Пациенты с признаками и симптомами АСБ нуждаются в немедленном оказании медицинской помощи. Назначается поддерживающая терапия, поскольку специфического лечения, способствующего улучшению состояния пациенток, не существует.

В первую очередь следует проводить оксигенотерапию, сохранять гемодинамику и перфузию органов, корригировать коагулопатию, применять дополнительную необходимую терапию (кортикостероиды).

К целевым значениям гемодинамических показателей для пациенток с АСБ относятся сатурация (70–80%), сердечный выброс (5,5–7,5 л/мин), давление в легочных капиллярах (6–12 мм рт. ст.), центральное венозное давление (4–10 мм рт. ст.).

Подход к лечению ОДН включает в себя немедленное восстановление оксигенации путем применения орофарингеальной или эндотрахеальной трубок, наложения трахеостомы. Подача кислорода должна быть произведена незамедлительно через назальную канюлю или кислородную маску. Циркуляторный коллапс следует устранять с помощью вазоконстрикторов (допамин). Необходим постоянный мониторинг центрального венозного давления, при повышении которого рекомендуется применять сердечные гликозиды. Кроме того, следует немедленно предпринять меры для активации сокращения миометрия для уменьшения кровотечения из места прикрепления плаценты. Необходимо восстановление объема циркулирующей крови, восполнение объема кровопотери путем переливания компонентов крови. Некоторые авторы рекомендуют применение простациклина. Для борьбы с активацией тромбообразования следует решить вопрос о гепаринизации или применении антитромбина. Нефракционированный гепарин следует применять подкожно 100 ЕД/кг массы тела каждые 6 ч, низкомолекулярный гепарин — 100–150 ЕД на кг массы тела каждые 12–24 ч. После гепаринизации или инфузий антитромбина лечение ДВС следует продолжить с использованием свежезамороженной плазмы и тромбоцитарной массы с контролем протромбинового времени, АЧТВ и уровня тромбоцитов, а также контролем тяжести кровотечения. Необходимо также проведение реанимационных мероприятий и оценки жизнеспособности новорожденных. Далее приводим схему терапии АСБ.

Алгоритм лечения АСБ



Среди параметров, подлежащих мониторному контролю у больных с АСБ, выделяют артериальное и центральное венозное давление, почасовой диурез, гематокрит, гемоглобин, основные показатели гемостаза, ОЦК, минутный объем крови (МОК), общее периферическое сопротивление, градиент кислорода, кислотно-основное состояние крови.

Основные цели ранней терапии АСБ:

1) борьба с дыхательной недостаточностью (оксигенация);
2) купирование шоковых явлений (поддержание сердечного выброса и АД);
3) предупреждение и лечение геморрагических осложнений (борьба с коагулопатией).

Показания к интубации:

- снижение жизненной емкости легких (менее 15 мл/кг);
- снижение силы вдоха (ниже 25 мм рт. ст.);
- снижение парциального давления кислорода (менее 70 мм рт.ст.) при дыхании через маску с кислородом;
- повышение градиента напряжения кислорода альвеола–артериола (более 350 мм рт. ст. при дыхании 100% кислородом);
- увеличение вентиляции мертвого пространства.

Последовательность реанимационных мероприятий

1. Кислород подается в больших количествах с одновременным началом сердечно-легочных реанимационных мероприятий.
2. Оптимизация сердечной преднагрузки достигается путем быстрой кристаллоидной инфузии с последующим введением допамина (2–20 мг/кг/мин), если гипотензия сохраняется.
3. С целью контроля гемодинамики производят катетеризацию легочной артерии (это также дает возможность исследовать артериальную кровь из легочной артерии на предмет наличия чешуйчатых клеток и других частиц околоплодных вод с целью верификации диагноза АСБ).
4. После коррекции гипотензии необходимо ограничить инфузионную терапию до уровня поддерживающей, чтобы минимизировать риск возникновения отека легких и респираторного дистресс-синдрома.
5. Сочетание гипотонического и коагулопатического кровотечений (гематокрит менее 25–30% — показание к гемотрансфузии (предпочтительно переливание свежезамороженной плазмы, содержащей все факторы и ингибиторы свертывания крови)).
6. На ранних стадиях шока, до появления кровоточивости и кровотечений, показано применение гепарина в/в капельно в дозе 500–700 ЕД/ч. Гепарин можно вводить с глюкозой и реополиглюкином (в этом случае антикоагулянтный и противотромботический эффекты потенцируются), что следует учитывать при необходимости оперативного вмешательства.
7. При АСБ, так же как и при других акушерских критических состояниях, подкожное введение гепарина неэффективно ввиду трудности управления его биологическим действием.
8. При присоединении геморрагических осложнений, обусловленных прогрессированием ДВС-синдрома и возникновением коагулопатии и тромбоцитопатии потребления, показаны удаление основного источника кровотечения —

akusher.ru

экстирпация матки и одновременное адекватное восполнение израсходованных факторов свертывания крови.

Учитывая резкий дефицит тромбоцитов, фибриногена, факторов VIII, V, VII, X, XIII, антитромбина III, плазминогена и др., следует применять свежезамороженную плазму, содержащую большинство указанных факторов, свежую донорскую или свежецитратную кровь.

9. До окончания операции и в первые 3–4 ч после нее гепарин не следует применять ввиду опасности усугубления геморрагии из-за открытой раневой поверхности.
10. В послеоперационном периоде, особенно на фоне гемотрансфузии, показано в/в капельное (500 ЕД/ч) или подкожное (5000 ЕД 4 р./сут в течение 10 дней) введение гепарина, если шоковые явления купированы.
11. Эффект гепарина усиливается при одновременном применении спазмолитиков и низкомолекулярных декстранов, что требует лабораторного контроля его действия.
12. При очень тяжелом нарушении свертываемости крови степень геморрагического диатеза может определяться и резко выраженным протеолизом, в связи с чем необходимо назначение трасилола или контрикала по 250 000–500 000 ЕД в/в одномоментно и 100 000–200 000 ЕД/ч в виде инфузии в течение последующего часа.
13. Эффективна инфузия транексамовой кислоты. При операции местное использование транексамовой кислоты позволяет успешно бороться с повышенной кровоточивостью.
14. Если удается купировать острую фазу шока и нарушения гемостаза, то необходимо уделить особое внимание профилактике острой почечной недостаточности, послеоперационных гнойно-септических осложнений, расстройств мозгового кровообращения.
15. После купирования геморрагических проявлений и в процессе восстановления после шоковых состояний высокоэффективным является назначение низкомолекулярного гепарина (фраксипарина).

В условиях массивного кровотечения, при наличии большой открытой раневой поверхности применение низкомолекулярного гепарина противопоказано, так как к кровотечению, обусловленному коагулопатией потребления, ДВС-синдромом, присоединяется кровотечение в результате усиливающейся гипокоагуляции вследствие применения антикоагулянтов.

В настоящее время для лечения и профилактики кровотечений используется препарат нового поколения — ***протромплекс.*** Последний применяют при оперативных вмешательствах у пациентов с:

- приобретенным дефицитом факторов протромбинового комплекса (например, при дефиците, вызванном лечением антагонистами витамина К, или передозировкой последних; в случаях, когда требуется быстрая коррекция дефицита);
- врожденным дефицитом одного из витамин-К-зависимых факторов свертывания (когда препарат очищенного специфического фактора свертывания недоступен).

Протромплекс представляет собой комбинацию четырех витамин-К-зависимых плазматических факторов свертывания: II, VII, IX и X. Первоначально его использовали для лечения и профилактики кровотечений при приобретенных дефицитах протромбинового комплекса, которые могут развиваться у пациентов, получающих оральные антикоагулянты, с поражением печени и дефицитом витамина К. При отсутствии концентратов специфических факторов Протромплекс можно использовать также для заместительной терапии при врожденных дефицитах факторов протромбинового комплекса. Лечение должно начинаться под контролем клинициста, обладающего опытом лечения нарушений свертываемости крови. Дозы и продолжительность заместительной терапии зависят от тяжести заболевания, локализации и выраженности кровотечения, а также клинического состояния пациента. Доза и частота введения должны быть рассчитаны для каждого пациента индивидуально.

Новая концепция патогенеза ЭОВ, рассматривающейся как АСБ, сходство между ЭОВ и анафилаксией позволяют выдвигать потенциальную эффективность и ставят на 1-е место применение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) при АСБ. Учитывая патогенетические механизмы эмболии, схожие с патогенезом анафилактических состояний, при АСБ патогенетически оправдано введение 1000 и более мг ГКС (пульс-терапия). Опыт последних лет [Abenhaim H.A. et al., 2008; Green B.T. et al., 2000; Knight M., 2008] свидетельствует о положительных результатах применения пульс-терапии очень высокими дозами ГКС у пациенток с АСБ.

Эта терапия является следствием новой концепции патогенеза, связанной с анафилактоидным состоянием, возникающим при эмболии, и представляется патогенетически обоснованной.

Мультидисциплинарный подход и понимание патогенеза коагулопатии приобретает исключительно большое значение для выработки тактики ведения пациенток с АСБ.

Понимание этиологии и патогенеза ЭОВ позволяет рассматривать это осложнение как АСБ, что, несомненно, играет роль в формировании грамотных и патофизиологически обоснованных подходов к профилактике, диагностике и лечению данного осложнения беременности.

Литература

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М.: РУССО, 2003.

Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О. и др. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2002.

Макацария А.Д. и др. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Рук-во для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011.

Макацария А.Д. и др. Системные синдромы в акушерско-гинекологической практике: Рук-во для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010.

Abenhaim H.A. et al. Incidence and risk factors of AFE: a population based study on 3 million births in the US // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2008. — V. 199. — P. 149.

Benson M.D., Lindberg R.E. Obstetrics: amniotic fluid embolism, anaphylaxis, and tryptase // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — V. 175. — P. 737.

Benson M.D. Nonfatal amniotic fluid embolism // Arch. Fam. Med. — 1993. — V. 2. — P. 989–994.

Clark S.L., Pavlova Z., Greenspoon J. et al. Squamous cells in the maternal pulmonary circulation // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1986. — V. 154 (1). — P. 104–106.

Clark S.L., Hankins G.D.V., Dudley D.A. et al. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry// Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — V. 172. — P. 1158–1169.

Clark S.L., Cotton D.D., Hankins G.D.V. et al. Critical Care Obstetrics. — 3rd ed. — Malden, Mass: Blackwell Science Inc., 1997.

Clark S.L., Cotton D.D., Gonik B. et al. Central hemodynamic alterations in amniotic fluid embolism // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1988. — V. 158. — P. 1124–1126.

Clark S.L., Montz F.J., Phelan J.P. Hemodynamic alterations associated with amniotic fluid embolism: a reappraisal // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1985. — V. 151. — P. 617–621.

Farrar S.C. et al. Serum tryptase analysis in a woman with AFE. A case report // J. Reprod. Med. — 2001. — P. 46. — V. 926–928.

Fineschi V. et al. The diagnosis of AFE: an immunohistochemical study for the quantification of pulmonary mast cell tryptase // Int. J. Legal. Med. — 1998. — V. 111. — P. 238–243.

Green B.T., Umana E. Amniotic fluid embolism // South. Med. J. — 2000. — V. 93. — P. 721–723.

Gilmore D.A., Wakim J., Secrest J. et al. Anaphylactoid syndrome of pregnancy: a review of the literature with latest management and outcome data // A.A.N.A.J. — 2003. — V. 71 (2). — P. 120–126.

Goldszmidt E. et al. Two cases of hemorrhage secondary to AFE managed with uterine artery embolization // Can. J. Anaest. — 2003. — V. 50. — P. 917–921.

Hiroshi K. et al. Histological diagnosis of AFE by monoclonal antibody TKH-2 that recognizes NeuAc Alpha 206 GaNAc // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1993. — V. 168. — P. 848–853.

Johnson T.R. et al. Fetal heart rate patterns associated with AFE // Amer. J. Perinatol. — 1987. — V. 4. — P. 187–190.

Kapin M.A., Ferguson J.L. Hemodynamic and regional circulatory alterations in dog during anaphylactic challenge // Amer. J. Physiol. — 1985. — V. 249 (2). — P. 430–437.

Knight M. AFE: active surveillance versus retrospective data-base rewiew // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2008. — P. 199.

Kobayashi H., Ohi H., Terao T. A simple, noninvasive, sensitive method for diagnosis of amniotic fluid embolism by monoclonal antibody TKH-2 that recognizes NeuAc alpha 2-6GalNAc // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1993. — V. 168 (1). — P. 848–853.

Koretsky M. et al. Acute respiratory failure in pregnancy. An analysis of 19 cases // Medicine. — 1998. — P. 77. — P. 41–49.

Kramer M.S. et al. Maternal health study group of the Canadian Perinatal Surviellance System // Lancet. — 2006. — V. 368. — P. 1444–1448.

Lewis G. The confidential enquiry into maternal and child health 2002–2005. — London: CEMACH, 2007.

Lim Y. et al. Recombinant factor VIIa to successfully manage for DIC from AFE // Obst. Gyn. — 2004. — P. 87. — P. 178–179.

Nishio H. et al. A fatal case of AFE with elevation of serum mast cell tryptase // Forensic Sci. Int. — 2002. — V. 126. — P. 53–56.

Oi H. et al. Serological and immunohistochemical diagnosis of AFE // Semin. Thromb. Hemost. — 1998. — V. 24. — P. 479–484.

Ratnoff O.D., Vosburgh G.J. Observations on the clotting defect in amniotic-fluid embolism // New Engl. J. Med. — 1952. — V. 247 (25). — P. 970–973.

Resnik R. et al. AFE with survival // Obst. Gyn. — 1976. — V. 47. — P. 295–298.

Steiner P.E., Lushbaugh C.C. Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid // J.A.M.A. — 1941. — V. 117. — P. 1245–1254, 1340–1345.

Stiller R.J., Siddiqui D., Laifer S.A. et al. Successful pregnancy after suspected anaphylactoid syndrome of pregnancy (amniotic fluid embolus) // J. Reprod. Med. — 2000. — V. 45. — P. 1007–1009.

akusher-lib.ru

ГЛАВА 14 ПАТОГЕНЕЗ И ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ИСКУССТВЕННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА

14.1. Патогенез, факторы риска, подбор антикоагулянтной терапии

Среди всех причин материнской смертности от экстрагенитальных заболеваний пороки сердца различной этиологии составляют 15–20%, и удельный вес этой патологии в структуре материнской смертности продолжает оставаться высоким [Thilen et al., 1997; Wooley et al., 1992]. Во многом это обусловлено успехами кардиохирургии: все больше женщин с оперированным сердцем достигают детородного возраста. Беременность и роды у женщин с протезированными клапанами обычно сопряжены с высоким риском. Вопрос о ведении беременности у пациенток с искусственными клапанами сердца остается одним из наиболее сложных для кардиологов и акушеров-гинекологов во всем мире. По мировым данным, материнская смертность у женщин с искусственными клапанами сердца составляет 2,9%, а частота тяжелых кровотечений, которые в основном происходят во время родоразрешения, — 2,5% [Chan W.S. et al., 2000]. По отечественным данным, летальность у пациенток (n = 196) с протезированными клапанами при ревматических пороках сердца составила 2,6% (n = 5), при этом 3 случая были связаны с тромбозами протезов в митральной позиции и в 2 случаях — с септическими осложнениями [Смирнова Л.М., 1994]. В 20% случаев беременность у пациенток с заболеваниями клапанов сердца зависела от осложнений со стороны плода [Siu S.C. et al., 2001].

Патогенез тромбоэмболических осложнений у пациенток с искусственными клапанами сердца при беременности. Тромбоэмболические осложнения — основная причина смертности у пациентов с патологией клапанов сердца. Даже при физиологической беременности риск тромбоэмболий возрастает в 5–6 раз в связи с развитием физиологической гиперкоагуляции (вследствие увеличения почти на 200% факторов свертывания крови при подавлении функций антикоагулянтной системы), замедлением скорости кровотока в нижних конечностях (в условиях компрессии вен беременной маткой и из-за снижения тонуса сосудистой стенки во время гормональной перестройки организма в течение беременности). Кроме того, при беременности создается дополнительная нагрузка на сердце и, следовательно, на пораженный клапан вследствие увеличения работы сердца, сердечного выброса и объема циркулирующей крови. К середине III триместра ОЦК растет на 50%; во II и III — значительно повышается сердечный выброс, достигая максимума (150% от исходного) к 24-й неделе беременности. Увеличение сердечного выброса и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (в среднем на 10–20 уд./мин) неблагоприятно сказывается на состоянии гемодинамики в условиях стенотических пороков сердца. В III триместре активно происходят структурные изменения в сердце: развивается гипертрофия миокарда, наблюдается увеличение камер сердца. Под влиянием эстрогенов, пролактина, простациклинов уменьшается периферическое сопротивление сосудов, что приводит к снижению систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) на 3–5 и 5–10 мм рт. ст. соответственно. Изменение

akusherlib.ru

сосудистого сопротивления в меньшую сторону играет благоприятную роль при заболеваниях клапанов сердца, сопровождающихся их недостаточностью. Во время родов ударный объем сердца возрастает еще на 45%; ОЦК возвращается к норме примерно через 6 недель после родоразрешения.

Таким образом, к наиболее критическим периодам у беременных с заболеваниями клапанов сердца относятся начало II триместра, период родов и ближайший послеродовый период.

Патогенез тромбофилии у больных с заболеваниями клапанов сердца многофакторен. В качестве субстрата тромбоза могут служить кальцифицированные и деэндотелизированные клапаны сами по себе, гетеротопные и ксенотопные ткани, искусственные материалы клапана и шовный материал, изменение внутрисердечной гемодинамики (стаз и турбулентность). Повреждение перивальвулярных тканей и протезный материал способствуют контактной активации коагуляционного каскада, что приводит к повышению тромбинообразования и активации тромбоцитов. Кроме того, избыточные количества тромбина могут также формироваться на мембранах активированных тромбоцитов (через образование протромбиназного комплекса, который ускоряет образование тромбина в среднем в 278 тыс. раз) после их адгезии и активации на поверхности протеза. Тромбин, в свою очередь, — один из мощных активаторов тромбоцитов в артериальном кровотоке, помимо того, что обусловливает образование фибриновых сгустков. Таким образом, ингибирование как коагуляционного каскада, так и тромбоцитов представляется оптимальным для обеспечения максимального антитромботического эффекта у пациентов с протезированными клапанами сердца.

Стаз и сниженный кровоток (в ушке левого предсердия при фибрилляции предсердий или вследствие снижения сердечного выброса при дисфункции левого желудочка) также способствуют образованию фибрина. Однако наиболее тромбогенный субстратом — сам тромб, особенно «свежая» поверхность тромба, содержащая тромбин, адсорбированный на фибрине. Свежие тромбы вскоре после операции по протезированию клапанов считаются основной причиной высокого риска тромбоэмболизма.

Интересно, что патогенез тромботических осложнений у пациентов с заболеваниями клапанов сердца включает одновременно черты артериального и венозного тромбоза. Кроме того, механизм тромбообразования отличается в зависимости от того, какой клапан поражен (схема 14.1). При заболеваниях митрального клапана, как и после его протезирования риск, тромбоэмболических осложнений превышает таковой при протезах или заболеваниях аортального клапана. При заболеваниях аортального клапана или при наличии его протеза изменяется внутрисердечная гемодинамика, увеличивается турбулентность кровотока, что приводит к постоянной активации тромбоцитарного звена гемостаза. При наличии заболеваний или патологических процессов, сопровождающихся активацией эндотелия (атеросклероз, воспаление, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия), создаются условия для дальнейшей активации тромбоцитов, их адгезии и формирования микротромбов.

Уменьшение времени жизни тромбоцитов также указывает на повышенный риск тромбоэмболизма

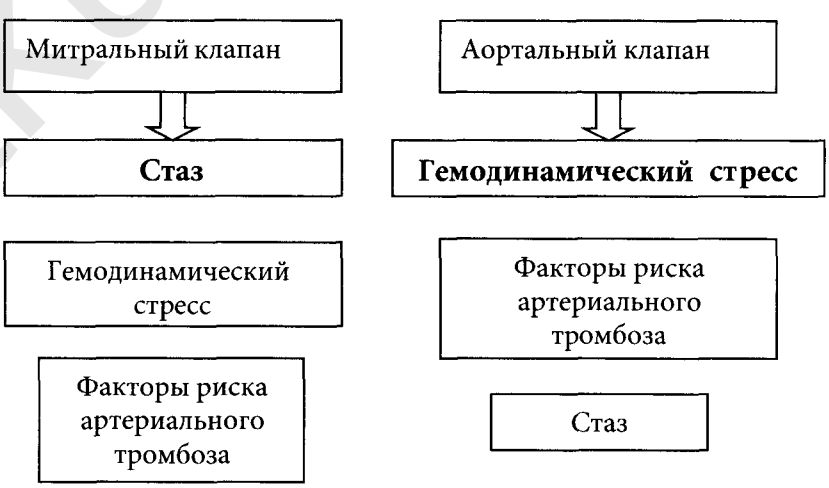


Схема 14.1. Сравнение ведущих механизмов тромбообразования в зависимости от вида пораженного клапана

akusherstvo.ru

и часто имеет место у пациентов с протезированными клапанами. Ингибиторы тромбоцитарной активности корригируют время жизни тромбоцитов, а потому определяют хороший прогноз при дополнительном назначении с антикоагулянтами, что особенно важно при заболеваниях аортального клапана, где ведущим звеном при тромбообразовании является активация тромбоцитов. Во время беременности весьма обоснованно наряду с гепарином назначение аспирина в дозе 80–100 мг или дипиридамола (курантила) по 400 мг/сут. Антикоагулянтная терапия способна остановить формирование тромба на поверхности искусственного клапана сердца или внутрисердечного тромба, однако ее роль в профилактике эмболий, развивающихся в условиях нарушения гемодинамики, активации тромбоцитов и сопутствующих факторов риска атеротромбоза, менее значима. Таким образом, патогенетически обосновано при поражении аортального клапана сочетание антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии.

При нарушении функции митрального клапана создаются условия для нарушения функции левого предсердия, развития фибрилляции предсердий. При этом предсердная фракция перестает вносить свой вклад в сердечный выброс, развивается стаз крови в полости предсердий, т.е. возникают предпосылки для формирования внутрисердечного тромба. Риск тромбоза при поражении митрального клапана увеличивается при наличии факторов, способствующих развитию стаза в полости сердца (увеличение размера левого предсердия, сердечная недостаточность). Таким образом, при поражении митрального клапана большее значение приобретают механизмы венозного тромбоза, и, следовательно, ключевая роль в их профилактике принадлежит антикоагулянтной терапии.

Большую роль в патогенезе тромбоэмболических осложнений при заболеваниях клапанов сердце играют *процессы воспаления*. Так, доказана роль инфекции верхних дыхательных путей как фактора, связанного с развитием тромбоза искусственного клапана сердца. Активация коагуляции в условиях воспаления приводит к увеличению отложения фибрина на поверхности искусственного клапана, в результате создаются условия для активации тромбоцитов и формирования тромбоза на образовавшейся тромбогенной поверхности. Кроме того, развивающаяся в условиях воспаления гиперфибриногенемия способствует дальнейшей активации тромбоцитов, увеличению вязкости крови и, следовательно, развитию стаза крови.

Как известно, беременность — это своего рода стресс для организма: при этом возможно не только прогрессирование кардиальной патологии, но и проявления до сих пор субклинически протекающих наследственной тромбофилии и/или антифосфолипидного синдрома: риск тромбоэмболических осложнений при этом возрастает во много раз. Доказано, что АФС и генетические формы тромбофилии относятся к важнейшим факторам риска акушерских осложнений (тромбоэмболий, гестозов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, синдрома задержки роста плода, синдрома потери плода). В условиях постоянной активации как тромбоцитарного, так и плазменного звена свертывающей системы крови, хронической эндотелиальной дисфункции при заболеваниях клапанов сердца, генетические тромбофилии и АФС могут выступать в качестве важнейших причин декомпенсации системы гемостаза и развития тромбоэмболических осложнений, особенно учитывая физиологические изменения во время беременности, связанные с развитием естественной гиперкоагуляции и увеличением нагрузки на сердце. Тромбоэмболии относятся к наиболее частым и серьезным осложнениям у пациенток с заболеваниями клапанов сердца. При этом нередко тромбоэмболические осложнения развиваются даже несмотря на интенсивную антикоагулянтную терапию. Знание молекулярных механизмом тромбообразования позволяет предположить, что одной из причин неэффективности антикоагулянтной терапии в таких случаях может быть наличие АФС и/или генетических форм тромбофилии. Ранняя диагностика тромбофилических состояний (предпочтительно до наступления беременности) позволит подобрать адекватную интенсивность и длительность антикоагулянтной терапии и избежать осложнений со стороны матери и плода.

Факторы риска. Оперированных с протезированными клапанами сердца разделяют на две группы риска по развитию тромбоэмболических осложнений. Так, к группе *среднего риска* относятся больные с биопротезами при отсутствии других влияющих факторов, а к группе *высокого* — пациенты с механическими протезами или биопротезами при наличии других причин высокого риска.

Как уже указывалось, наибольшая вероятность развития тромбоэмболизма отмечается уже в раннем послеоперационном периоде после протезирования клапана. Особая опасность возникновения тромбоэмболических осложнений наблюдается в течение первого года после операции, что связано с наличием свежего повреждения тканей, продолжающихся

процессов эндотелизации. Кроме того, в этот период для беременной подбирают антикоагулянтную терапию, также в это время отмечают наибольшую вариабельность значений международного нормализированного отношения (МНО).

Риск тромбоэмболических осложнений обусловлен, с одной стороны, факторами риска пациента, а с другой — свойствами искусственного клапана.

Факторы риска со стороны пациента:

- локализация искусственного клапана (митральная, трикуспидальная или легочная позиции протеза, комбинированные клапанные протезы);
- адекватность антикоагуляции (интенсивность, вид препарата);
- фибрилляция предсердий;
- увеличение размеров левого предсердия (более 50 мм);
- предшествующий тромбоэмболизм;
- дисфункция левого желудочка (фракция выброса менее 35%);
- возраст, в котором была выполнена операция (в настоящее время операции производятся в более молодом возрасте при прогрессировании заболевания).

Факторы риска со стороны клапана:

- вид клапана (наличие или отсутствие турбулентного кровотока и стаза);
- материал (тромбогенный/атромбогенный).

Пациенты с протезом аортального клапана имеют меньший риск тромбоэмболизма по сравнению с пациентами с протезированным митральным клапаном. При замене двух клапанов риск значительно повышается, что, вероятно, связано с большей площадью поверхности клапанных протезов сердца, равно как и с тяжелым заболеванием сердца, потребовавшим замены сразу двух клапанов. Кроме того, после двойного клапанного протезирования значительно повышается риск дисфункции левого желудочка и фибрилляции предсердий.

Наиболее важную роль для предотвращения тромбоэмболических осложнений имеет адекватная антикоагулянтная терапия. Оптимальным значением МНО считается то, которое обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект и минимум геморрагических осложнений. Наименьшая частота одновременно и тромбоэмболизма, и геморрагических осложнений отмечается при интервале МНО от 2,2 до 3,5 [Salem D.N. et al., 2004]. У пациентов с механическими клапанами следует добиваться значений МНО в пределах 2,5–3,5, у пациентов с биопротезами — 2,0–3,0. Наибольшее число тромботических и геморрагических осложнений связано с неадекватной антикоагулянтной терапией и большим разбросом значений МНО. Данная закономерность особенно характерна при протезах митрального клапана. Это связано с тем, что в развитии тромбоэмболических осложнений при наличии протеза аортального клапана бóльшую роль играет активация тромбоцитов, а при наличии протезов митрального клапана — плазменный путь коагуляции. В то же время применение только антитромбоцитарной терапии для профилактики тромботических осложнений при протезах аортального клапана неэффективно, что свидетельствует об участии в развитии тромботических осложнений одновременно механизмов плазменного и тромбоцитарного гемостаза.

Фибрилляция предсердий является фактором высокого риска церебрального эмболизма у пациентов с клапанными протезами, равно как и замедление кровотока в левом ушке предсердия, ассоциированного с фибрилляцией предсердий. Тем не менее почти у $^1/_3$ пациентов с фибрилляцией предсердий до протезирования клапанов после операции восстанавливается синусовый ритм. Прогноз в отношении нормовых значений синусового ритма особенно благоприятен при проведении операции в сроки меньше года от установления фибрилляции предсердий. Как уже указывалось, частота фибрилляции предсердий повышается с возрастом и больше характерна для пациентов старше 60 лет, в т.ч. при протезировании митрального клапана. После протезирования аортального клапана почти у 60% пациентов старше 70 лет имеет место по крайней мере транзиторная атриальная фибрилляция. Относительно ранняя (своевременная) операция протезирования при заболеваниях митрального клапана позволяет восстановить синусовый ритм и предотвратить или купировать хроническую фибрилляцию предсердий.

Наличие тромбоэмболии в анамнезе относят к фактору высокого риска последующего тромбоэмболизма. Поэтому все пациенты после операции должны получать антикоагулянтную терапию, независимо от того, какой клапан был протезирован.

Как уже указывалось, дисфункция левого желудочка является фактором риска тромбоэмболизма даже при отсутствии протезов клапанов, потому при наличии клапанных протезов антикоагуляция абсолютно необходима.

Кроме того, среди факторов риска тромбоэмболических осложнений при искусственных клапанах

elibrary.ru

Таблица 14.1

Виды искусственных клапанов и их тромбогенные свойства

Тип клапана		Модель клапана	Тромбогенность
Механические			
♦ старого поколения	Шаровой	Starr-Edwards Smeloff-Culter	++++
	Дисковый	Bjork-Shiley Medronic Hall	+++
♦ нового поколения	Створчатый	St Jude Medical Sorin Carbon Carbomedics	++
Биологические			
♦ гетерографтные		Carpentier-Edwards Tissue Med (Aspire) Hancock II	+ или ++
♦ гомографтные			+

сердца, как и в общей популяции, выделяют атеросклероз, старший возраст, курение, сахарный диабет, артериальную гипертензию. Таким образом, помимо адекватной антикоагулянтной терапии, для профилактики тромбоэмболических осложнений важна борьба с указанными факторами риска.

Влияние вида клапана на развитие тромбоэмболических осложнений

Вид клапана и материал, из которого он изготовлен, имеют большое значение. Высшей тромбогенностью обладают шаровые и дисковые протезы старого поколения, тогда как установка створчатых протезов третьего поколения связана с меньшим риском тромбозов (табл. 14.1). Клапанные протезы старого поколения обладали свойством создавать участки турбулентного кровотока и значительно активировали тромбоциты. Материалы, из которых изготавливались клапаны, также были более тромбогенны. Частота тромбоэмболических осложнений при шаровых клапанах составляет 2,5% в год, при дисковых — 0,7% в год, а при створчатых — 0,5% в год при поддержании МНО на уровне 2,0–3,0 [Spandorfer J. et al., 2001].

Хотя современные материалы менее тромбогенны, механические клапаны сердца все равно требуют пожизненной антикоагулянтной терапии. Преимущество заключается лишь в том, что достаточный антикоагулянтный эффект может быть достигнут менее интенсивной антикоагуляцией, соответственно и риск геморрагических осложнений меньше. У пациентов с клапанами последнего поколения не отмечается различий в частоте тромботических осложнений при поддержании МНО на уровне 2,0–3,0 по сравнению с более высоким уровнем МНО [Spandorfer J. et al., 2001].

Риск тромбоэмболических осложнений выше при наличии протеза митрального клапана по сравнению с аортальным (табл. 14.2).

Таблица 14.2

Клапанные протезы и риск тромбоэмболических осложнений

Тип клапана	Частота тромбоэмболических осложнений без/с антикоагуляцией на 100 пациентов/год
Митральный механический	5 (2,5)
Аортальный механический	2 (2)
Митральный биопротез	2 (1)
Аортальный биопротез	1 (0,5)

Риск тромбоэмболических осложнений после установки биопротеза высокий в течение 3 мес. после операции, что связано с продолжением процессов эндотелизации и восстановления баланса системы гемостаза в послеоперационном периоде; в дальнейшем этот риск значительно снижается. У пациентов с биопротезом аортального клапана частота тромбоэмболических осложнений составляет 0,2–2,9% в год, при биопротезе митрального клапана — 0,4–1,9% в год. При механическом протезе аортального клапана риск тромбоэмболий составляет 0,5–2,2% в год, при митральном — 2–3% в год [Spandorfer J. et al., 2001].

Риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с биологическими искусственными клапанами значительно повышается при наличии сопутствующих факторов риска тромбозов: фибрилляции предсердий (частота тромбозов достигает 16% в течение

первого года после операции), дилатации левого предсердия, наличия пейсмекера (до 8,3% в год).

Тем не менее важно подчеркнуть, что ни один из искусственных клапанов, будь то механический или биологический, не является полностью антитромбогенным и требует антикоагулянтной терапии.

Антикоагулянтная терапия при искусственных клапанах сердца. У больных с механическими клапанами антикоагулянтная терапия показана в течение всей жизни (табл. 14.3). У пациентов с клапанами последнего поколения антикоагуляция считается достаточной при поддержании МНО на уровне 2,0–3,0 при протезе аортального клапана и МНО 2,5–3,5 при протезе митрального клапана. У пациентов с механическими клапанами первого поколения целесообразно добиваться более высокой степени антикоагуляции (МНО 2,5–3,5) в сочетании с приемом аспирина (80–100 мг/сут) [Hirsh J., 2005], в то время как по другим данным рекомендуется поддержание более высокого уровня МНО (3,5–4,5) [Bonow R.O. et al., 1998]. У пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений (тромбоэмболические осложнения в анамнезе, фибрилляция предсердий, дисфункция левого желудочка, увеличение размера левого предсердия, рецидивы эпизодов тромбоэмболизма несмотря на прием варфарина) рекомендуется поддержание МНО на уровне 2,5–3,5 и дополнительно применение аспирина (80–100 г/сут) или дипиридамола (400 мг/сут). При рецидивирующих тромбозах на фоне адекватной антикоагулянтной терапии в сочетании с антитромбоцитарной терапией надо всерьез рассмотреть вариант репротезирования. У пациентов с кровотечениями на фоне антикоагулянтной терапии при МНО < 4,5 следует исключать другие причины геморрагических осложнений (в т.ч. онкологические заболевания, тромбоцитопению).

При биологических клапанах антикоагулянтная терапия применяется в течение первых 3 мес. после операции. В связи с тем что биопротезы по сравнению с механическими клапанами ассоциируются с гораздо меньшим риском тромбоэмболических осложнений, а прием варфарина с поддержанием МНО на уровне 2,0–3,0 также эффективен, но более безопасен, у пациентов с биологическими протезами рекомендуется прием варфарина в меньших дозах (целевое МНО 2,0–3,0). В начале применения варфарина рекомендуется введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина до установления МНО в пределах терапевтических значений как минимум в течение 2 дней. В дальнейшем рекомендуется антитромбоцитарная терапия (аспирин 80–100 мг/сут). У пациентов с фибрилляцией предсердий, дисфункцией левого желудочка или с размерами левого предсердия более 55 мм рекомендуется длительная антикоагулянтная терапия (МНО 2,0–3,0). При наличии тромбоэмболических осложнений в анамнезе, тром-

Таблица 14.3

Рекомендации по применению антикоагулянтов у пациентов с искусственными клапанами сердца

Вид клапана	Факторы риска тромбоэмболических осложнений	Антикоагулянтная терапия
Механические клапаны		Пожизненный прием варфарина
	Створчатые клапаны (St Jude Medical), дисковые клапаны (Medtronic-Hall) в аортальной позиции	МНО 2,5 (2,0–3,0)
	Дисковые и створчатые клапаны в митральной позиции	МНО 3,0 (2,5–3,5)
	Пациенты с дополнительными факторами риска тромбоэмболизма (фибрилляция предсердий, дисфункция левого желудочка, увеличение размера левого предсердия), пациенты с рецидивами эпизодов тромбоэмболизма несмотря на прием варфарина	Варфарин МНО 3,0 (2,5–3,5) + аспирин (80–325 мг/сут) или дипиридамол (400 мг/сут)
	Шаровые протезы	Варфарин МНО 3,0 (2,5–3,5) + аспирин (80–100 мг/сут) или варфарин (МНО 3,5–4,5)
Биопротезы клапанов	Митральная и аортальная позиция	Варфарин МНО 2,5 (2,0–3,0) в течение 3 мес. после операции, затем пожизненно аспирин (80–100 мг/сут)
	Фибрилляция предсердий, дисфункция левого желудочка, увеличение размеров левого предсердия	Варфарин МНО 2,5 (2,0–3,0) длительно
	Тромбоэмболические осложнения в анамнезе, при обнаружении при операции тромба в левом предсердии	Варфарин МНО 2,5 (2,0–3,0) в течение 3–12 мес. + аспирин (80–100 мг/сут)

бозе левого предсердия, сердечно-сосудистых заболеваниях у пациентов с биопротезами рекомендуется длительное применение варфарина в средних дозах (МНО 2,5–3,5) в сочетании с антитромбоцитарной терапией (аспирин 80–100 мг/сут).

Антикоагулянтная терапия после эпизода тромбоэмболизма у пациентов с искусственными клапанами сердца. Время начала антикоагулянтной терапии у пациентов с искусственными клапанами после инсульта до сих пор не определено. С одной стороны, риск повторного тромбоза значительно выше в ранние сроки после первого эпизода, о чем уже говорилось выше. В среднем у 12% пациентов повторный инсульт случается в течение 2 нед. после первого эпизода (риск рецидива, таким образом, составляет 1% в день). При назначении антикоагулянтной терапии в ранние сроки после развития инсульта удается снизить риск рецидива на треть в течение 2 нед. Следовательно, теоретически, необходимо немедленно начинать антикоагулянтную терапию. Однако появились парадоксальные данные об увеличении риска геморрагических инсультов при антикоагулянтной терапии на фоне массивных ишемических инсультов. Геморрагические осложнения наиболее часто развиваются в течение первых нескольких дней (преимущественно — в течение первых 48 ч после ишемического инсульта). Следует отметить, что при геморрагическом инсульте исходы гораздо хуже, чем при ишемическом. Так, в группе пациентов в возрасте от 65 до 74 лет летальность составила 77% при геморрагическом инсульте и 19% при ишемическом [Verstraete M. et al., 1998].

На сегодня выработана следующая тактика ведения пациентов с ишемическим инсультом при наличии искусственного клапана сердца: при выявлении небольших или средних по размеру ишемических очагов при компьютерной томографии (КТ) в течение первых 24–48 ч, антикоагулянтную терапию следует начать немедленно. Исключением является наличие артериальной гипертензии более 180/100 мм рт. ст. У пациентов с массивным инсультом антикоагулянтную терапию начинают через 5–6 дней при отсутствии признаков геморрагических осложнений при повторной КТ. Препарат выбора — гепарин (целевое активированное частичное тромбопластиновое время 1,5–2,0) [Verstraete M. et al., 1998].

Антикоагулянтная и антитромботическая терапия. При сочетании варфарина с аспирином в дозе от 100 до 1000 г/сут риск тромбоэмболических осложнений сохраняется примерно на одном уровне, тогда как при увеличении дозы аспирина значительно возрастает риск геморрагических осложнений. Применение аспирина в дополнении к антикоагулянтной терапии показано у пациентов с искусственными клапанами сердца при наличии высокого риска тромботических осложнений и у пациентов с ишемической болезнью сердца. При этом удается сократить риск системных тромбоэмболий, особенно цереброваскулярных тромбозов [Turpie A.G. et al., 1993]. Однако аспирин не способен полностью подавить АДФ-зависимую активацию тромбоцитов, индуцируемую под влиянием гемодинамических сдвигов, и не блокирует адгезию тромбоцитов к искусственной поверхности. Это еще раз, с точки зрения патофизиологии, подтверждает неэффективность только антитромбоцитарной терапии в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца.

Важный фактор риска применения дополнительной терапии аспирином — увеличение риска геморрагических осложнений. Если при антикоагулянтной терапии у пациентов с искусственными клапанами сердца риск кровотечений составляет 0,7–1,6% в год, то при применении аспирина (325 мг/сут) он может достигать 14%. Даже при низком значении МНО (1,2) при одновременном приеме аспирина в такой дозе риск кровотечений составляет 2,4% [Verstraete M. et al., 1998]. Более безопасным считается применение аспирина в дозе 75–150 мг/сут.

14.2. Выбор клапанов у беременных и женщин детородного возраста

Оптимальный выбор протеза клапана сердца с лучшими гемодинамическими свойствами способствует благоприятному исходу беременности, сохранению функциональных возможностей миокарда и предотвращению осложнений.

При выборе клапана, который будет использован для протезирования у беременной или у женщины детородного возраста, учитывается долговечность, гемодинамические и тромбообразующие свойства клапана. Вопрос о выборе клапана до сих пор остается до конца не решенным. Это связано с тем, что сегодня еще не существует искусственных клапанов сердца с идеальными свойствами: у каждого клапана есть свои недостатки и преимущества (табл. 14.4).

Так, механические клапаны прочны, характеризуются отличными гемодинамическими свойствами, но требуют пожизненной терапии антикоагулянтами.

Таблица 14.4

Сравнение свойств биологических и механических клапанов

Критерий	Биологические клапаны	Механические клапаны
Долговечность	Ограничена (10–12 лет)	Не ограничена
Тромбоэмболические осложнения	Низкий риск	Высокий риск при отсутствии антикоагуляции
Потребность в антикоагулянтной терапии	Нет, кроме первых 3 мес. после имплантации	Обязательна пожизненная терапия
Геморрагические осложнения	Практически нет	Есть
Гемодинамические свойства	Хорошие, отличные	Отличные
Повреждение во время беременности	Есть	Нет
Потери плода	Нет	Увеличение
Преждевременные роды	Практически нет	»
Недоношенность	То же	»

Беременные с механическими клапанами сердца представляют группы повышенного риска по развитию тромбоэмболических и геморрагических осложнений, а также осложнений со стороны плода (СПП, СЗРП, преждевременные роды, младенческая смертность). Есть также данные, что створчатые клапаны (например, клапан Св. Иуды) обладают меньшей способностью к тромбообразованию, чем другие клапаны, хотя контролируемые исследования у беременных женщин не проводились.

Используется три вида биопротезов: гетерографтные (в основном свиные), гомографтные (биопротезы из трупного перикарда) и аутотрансплантаты (изготовленные с использованием собственных тканей пациента). Наиболее изучено применение у беременных свиных гетеротрасплантатов. Биопротезы не требуют пожизненной антикоагулянтной терапии; риск тромбоэмболических осложнений высокий лишь в первые 3 мес. после операции в связи с наличием незащищенного клапанного кольца, которое подвергается постепенной эндотелизации. В то же время применение биопротезов связано с повышенным риском нарушения их функций и худшими гемодинамическими свойствами по сравнению с искусственными клапанами. Дегенерация биопротеза обычно заключается в постепенном увеличении регургитации, небольшую степень которой можно допускать в течение нескольких лет. Хотя в большинстве случаев разрушение клапанов происходит постепенно, давая возможность проведения повторной плановой операции, у некоторых пациентов возможен внезапный разрыв клапана. Следует помнить о том, что летальность после повторной операции по протезированию клапанов сердца высока и составляет, по разным данным, 3,8–8,7% [Jamieson W.R. et al., 1995; Badduke B.R. et al., 1991].

Показано, что по крайней мере половина свиных клапанов, имплантируемых женщинам репродуктивного возраста, через 10 лет требует замены, а через 15 лет функция биопротеза нарушается у 90% пациентов [Yun K.L. et al., 1995]. Риск ухудшения функции биопротеза возрастает уже через 2–3 года после операции. Кроме того, риск нарушения функции клапана зависит от возраста больного и повышен у более молодых лиц. По данным W.R. Jamieson и соавт. (1988), у пациентов моложе 30 лет биопротезы сохраняют свою функцию в течение 10 лет наблюдения только в 27% случаев, в возрасте от 30 до 55 — у 77%, у больных старше 60 лет — в 85%. Таким образом, установка биопротезов предпочтительна у пожилых пациентов (возраст от 65 лет) с ожидаемой продолжительностью жизни 6–10 лет. Психосоциальные аспекты пациента, например неспособность принимать противосвертывающие препараты, плохой контроль антикоагулянтной терапии, увеличение противопоказаний к приему антикоагулянтов с возрастом (инсульты в анамнезе, заболевания ЖКТ), также влияют на выбор клапана и определяют преимущества биопротезов у пациентов пожилого возраста.

Согласно большинству исследований, беременность связана с повышением риска нарушения функции биопротеза, причем риск дегенерации клапана значительно увеличивается при повторной беременности. Нарушение функции биоклапанов во время беременности, по обобщенным данным мировой литературы, составляет 24% [Hung L. et al., 2003]. Операция по замене клапана потребовалась у 59% рожавших женщин и у 19% нерожавших [Badukke B.R. et al., 1991]. За десятилетний период наблюдения биопротезы сохранили свою функцию у 55% женщин с одними родами в анамнезе и только у 17% после двух родов.

Риск нарушения функции биопротеза митрального клапана в 7 раз больше по сравнению с биопротезом аортального и трикуспидального клапана [Elkayam U. et al., 2005]. Кроме того, при протезировании митрального клапана наблюдается высокий риск развития аритмий. Нарушения ритма относятся к фактору риска тромбоэмболических осложнений и требуют антикоагулянтной терапии. В данном случае пациенты с биопротезами лишаются главного преимущества — отсутствия необходимости длительной антикоагулянтной терапии. Таким образом, использование биопротезов митрального клапана, особенно у молодых пациентов, нецелесообразно. Вопрос о применении биопротезов аортального клапана у женщин детородного возраста требует дальнейших исследований.

Гомотрансплантаты аортального клапана характеризуются лучшими гемодинамическими свойствами по сравнению со свиными гетеротрансплантатами и меньшей тромбогенностью по сравнению с механическими клапанами, кроме того, гомотрансплантаты могут применяться у пациентов с эндокардитом. Нарушение функции гомотрансплантатов происходит значительно реже, чем при использовании свиных клапанов. По данным R.A. North и соавт. (1999), за десятилетний период наблюдения нарушение функции наблюдалось соответственно у 18 и 72% пациентов в возрасте от 12 до 35 лет. Необходимость в повторной операции возникла у 15% пациентов в возрасте от 21 до 40 лет в течение 15 лет наблюдения [O'Brien M.F. et al., 2001]. Однако данные относительно течения беременности у пациенток с гомотрансплантатами аортального клапана ограничены. Согласно L. Sadler и соавт. (2000), из 32 беременных с гомотрансплантатом аортального клапана в 94% беременность закончилась рождением живого ребенка, у 2 пациенток во время беременности развилась сердечная недостаточность и у 2 пациенток — тромбоэмболические осложнения.

Операция Росса (аутотрасплантация клапана легочной артерии вместо пораженного аортального клапана с имплантацией коронарных сосудов в трансплантат участка легочной артерии) позволяет добиться хорошей гемодинамики при низкой тромбогенности и отсутствии необходимости в антикоагулянтной терапии. Таким образом, эта операция может быть весьма перспективным методом лечения аортальных пороков сердца у женщин детородного возраста. Но этот метод ограничен аортальной позицией и технически выполним не у каждой пациентки. Операция требует значительно большего технического обеспечения, более длительного искусственного кровообращения, что повышает операционный риск для матери и плода. При наличии ревматических заболеваний нельзя исключить поражение пересаженного клапана. Летальность после операции колеблется, по разным данным, от 13 до 2% [Rahimtoola S.H., 2003; Takkenberg J.J. et al., 2002]. При анализе отдаленных результатов операций Росса было показано, что риск тромбоэмболических осложнений составляет 0–1,2% в год, инфекционного эндокардита — 0–1,2% в год, необходимость повторной операции в течение 6 мес. — от 0 до 10% [Grunkemeier G.L. et al., 2000]. По данным G.L. Chambers и соавт. (1997), повторная операция потребовалась у 25% пациентов в течение 20 лет наблюдения после операции Росса. Данные литературы относительно исходов беременности у пациенток после операции Росса очень ограничены. При анализе течения и исходов 14 беременностей у 8 женщин после операции Росса и 6 пациенток наблюдалась умеренная аортальная регургитация, у 3 — недостаточность клапана легочной артерии, у 2 пациенток — умеренный стеноз клапана легочной артерии. У всех них выявлялась сердечная недостаточность I функционального класса по NYHA, отсутствовала дисфункция левого желудочка. Необходимости в антикоагулянтной терапии во время беременности не было. Смертельных исходов со стороны матери и плода, тромбоэмболических и геморрагических осложнений выявлено не было [Dore A. et al., 1997].

Таким образом, беременность и послеродовый период связаны с повышенным риском нарушения функции биопротезов клапанов сердца, причем дегенерация клапана может произойти еще до беременности. Кроме того, у таких пациенток часто развиваются нарушения ритма, что повышает риск тромбоэмболий и требует тщательного подбора антикоагуляции и лишает этих больных основного преимущества — низкого риска тромбоэмболий.

В нашей стране, как правило, всем пациенткам детородного возраста, которые могут и хотят выполнять все медицинские рекомендации во время беременности, производят имплантацию механических клапанов сердца последнего поколения. Они имеют ряд преимуществ: прочность, прекрасные гемодинамические свойства, а также низкий риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений при тщательно подобранной и контролируемой антикоагулянтной терапии.

akusher.ru

14.3. Подготовка к беременности и дородовое консультирование пациенток с заболеваниями клапанов сердца

В каждом конкретном случае необходимо оценивать возможность вынашивания беременности в связи с тем, что оперативное вмешательство при любых сроках гестационного периода опасно как для матери, так и для плода. Наилучшая тактика — рекомендация сначала родить, затем оперироваться, так как большинство женщин с заболеваниями клапанов сердца могут благополучно родить без потребности в хирургическом вмешательстве. При наличии тяжелого порока сердца замену клапана рекомендуется проводить до беременности. Беременность при наличии порока сердца возможна только при недостаточности кровообращения I или II степени после соответствующей корригирующей терапии с понижением функционального класса [Hung L. et al., 2003]. У пациенток с митральной или аортальной недостаточностью можно надеяться на более благоприятное течение беременности по сравнению с наличием стенотических пороков сердца. Это связано с уменьшением общего сосудистого сопротивления при беременности, что сопровождается уменьшением регургитации.

Исход беременности для матери и плода во многом определяется функциональным классом сердечной недостаточности до беременности. При I или II классе по NYHA летальность у матерей составляет менее 1%, а при сердечной недостаточности III–IV функционального класса достигает 5–15%. По данным A. Hameed и соавт. (2001), повышение функционального класса сердечной недостаточности как минимум на один класс отмечается примерно у 60% беременных с заболеваниями клапанов сердца. В качестве факторов риска неблагоприятного исхода беременности выделяют: наличие дисфункции левого желудочка (фракция выброса менее 40%), сердечно-сосудистые осложнения до беременности (сердечная недостаточность, инсульт), нарушения ритма, высокий функциональный класс по NYHA (II и более), стенотические пороки сердца (площадь отверстия митрального клапана менее 2 см^2 или площадь аортального клапана менее 1,5 см^2). Неблагоприятные исходы беременности наблюдались без факторов риска у 4% пациенток, с одним фактором — у 27%, с двумя и более — у 62% [Siu S.C. et al., 2001].

При первом обращении в консультацию женщины, планирующей беременность, или беременной, перенесших протезирование клапанов сердца, задача участкового врача состоит в получении как можно раньше (для беременных — до 12 нед.) исходных сведений о больной для решения вопроса о возможности продолжения беременности. С этой целью пациентка направляется к терапевту (кардиологу) и кардиохирургу, по возможности в тот кардиохирургический стационар, где была проведена операция. После получения данных о характере и результате операции больная направляется в специализированный стационар (кардиологический или кардиоакушерский) или в поликлинический консультативно-диагностический центр для установления возможных противопоказаний к сохранению беременности.

Согласно нашим исследованиям, степень риска беременности и родов у больных, перенесших протезирование клапанов сердца, неодинакова и зависит от многих причин, среди которых определены следующие факторы высокого риска:

1) тяжелое исходное состояние больной (недостаточность кровообращения более чем I степени, мерцательная аритмия, легочная гипертензия, атрио- и кардиомегалия);
2) сопутствующие некорригированные пороки сердца;
3) тромбоэмболические осложнения или бактериальный эндокардит в анамнезе;
4) параклапанная фистула;
5) активная фаза ревматизма;
6) многоклапанное протезирование;
7) малый срок (менее 1 года после операции на сердце);
8) низкая (удовлетворительная или неудовлетворительная) оценка результата операции.

На основании собственного многолетнего опыта, факторов высокого риска, показателей кардиореспираторной системы, гемостаза, исходов беременности для матери и плода выделены три степени риска осложнений беременности и родов у женщин с протезированными клапанами сердца.

I степень риска. Больные, перенесшие протезирование аортального клапана с хорошим результатом (при отсутствии факторов высокого риска) и нормальными показателями кардиореспираторной системы. Риск кардиальных, тромбоэмболических, акушерских и перинатальных осложнений минимален. Беременность условно допустима, поскольку перечисленные осложнения гестационного процесса полностью предотвратить невозможно.

II степень риска. Больные, перенесшие протезирование митрального клапана с хорошим результатом

(при отсутствии факторов высокого риска). Беременность противопоказана из-за высокой опасности развития сердечной недостаточности и тромботических осложнений. В случае категорического отказа больной от прерывания беременности при нормальных или близких к ним показателях кардиореспираторной системы и обеспечения специализированного наблюдения возможно донашивание беременности.

III степень риска. Больные, перенесшие многоклапанное протезирование, а также после одноклапанного протезирования при наличии одного или нескольких факторов риска. Течение беременности у этих больных, как правило, неблагоприятное за счет высокой частоты кардиологических, специфических, акушерских и перинатальных осложнений. Ухудшение показателей кардиореспираторной системы и гемостаза приводит к нарушению органного, в т.ч. маточно-плацентарного кровотока, формированию плацентарной недостаточности и задержке внутриутробного развития плода. Новорожденные, родившиеся у этих больных, имеют достоверно худшие показатели физического развития и функционального состояния в период ранней постнатальной адаптации и в последующие годы жизни. В литературе, в т.ч. и у нас, есть наблюдения случаев благоприятного течения и исходов беременности после многоклапанного протезирования. Но больные, перенесшие многоклапанное протезирование, имеют наихудшие показатели как материнской, так и младенческой смертности. Потеря детей, включая самопроизвольные аборты, составляет у них 70–80%. Беременность женщинам этой группы категорически противопоказана.

Важно подчеркнуть, что правильное решение вопроса о возможности пролонгирования беременности имеет ключевое значение. Даже у больных, у которых непосредственный результат операции на сердце хирурги расценивают как хороший, степень риска вынашивания беременности может быть очень высокой.

По данным анализа Л.М. Смирновой (1994), отдаленная летальность при наблюдении в течение 7 лет за 50 пациентками с механическими протезами клапанов сердца после родов составила 18%. Все смерти были зарегистрированы у больных с митральными протезами или многоклапанным протезированием в течение 1–2 лет после родов и были связаны в основном с тромбозом искусственного клапана. Таким образом, гестационный процесс оказывает неблагоприятное влияние на состояние больных с протезированными клапанами сердца, являясь одним из видов максимальной нагрузки на организм и вызывая существенную перестройку кардиореспираторной системы и системы гемостаза.

При благоприятном результате первого обследования в специализированном учреждении и положительном решении вопроса о продолжении беременности дальнейшее наблюдение больной может быть амбулаторным в зависимости от местных условий: в поликлиническом отделении специализированного кардиоакушерского учреждения или в районной женской консультации, но с обязательным участием кардиохирурга и кардиолога (терапевта).

В дальнейшем госпитализация в специализированное кардиоакушерское отделение осуществляется в плановом порядке между 26-й и 28-й неделей беременности. В этот период особенно повышается нагрузка на ССС, возникает опасность развития сердечной недостаточности в результате усиления относительного стенозирования клапанным протезом и нарастания опасности тромбоэмболии.

Третья госпитализация показана на 35–36-й неделе беременности для подготовки к родоразрешению. Однако в III триместре беременности происходит ухудшение основных параметров кардиореспираторной системы и гемостаза. В связи с этим ряд больных нуждаются в длительной госпитализации — с 26–28-й недели до конца беременности.

В дородовое обследование больных необходимо включать весь комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования, направленных на оценку функционального состояния кардиореспираторной системы с обязательным Эхо-кардиографическим контролем, показателей гемостаза, состояния плода.

14.4. Ведение беременных с протезированными клапанами сердца

Ведение беременных с механическими клапанами сердца весьма проблематично, так как эти пациентки традиционно составляют группу высочайшего риска по развитию тромбоэмболических осложнений. Следует учитывать, что и вне беременности искусственные клапаны — прямое показание к пожизненной антикоагулянтной терапии. Однако если вне беременности антикоагуляция обеспечивается оральными антикоагулянтами — производными кумарина (в основном это варфарин в большинстве стран), то во время беременности — гепарином. В мировой практике все

еще недостаточно данных об адекватной, безопасной и эффективной антитромботической терапии у женщин с искусственными клапанами сердца во время беременности.

Влияние антитромботических препаратов на плод. НФГ и НМГ не проникают через плаценту и, следовательно, не обладают тератогенными свойствами и не повышают риска геморрагических осложнений у плода. В то же время возможность геморрагических осложнений в области плаценты не исключается.

В отличие от гепарина варфарин способен проникать через плацентарный барьер и оказывать тератогенное влияние на плод, особенно в I триместре беременности. Тератогенный эффект может проявиться развитием т.н. *варфариновой эмбриопатии* (назальной гипоплазии, хондродисплазии, атрофии зрительного нерва, микроцефалии, отставанием в умственном развитии). Применение варфарина на ранних сроках беременности увеличивает риск СПП (в основном спонтанных абортов). Кроме того, проникая через плацентарный барьер, непрямые антикоагулянты могут способствовать развитию геморрагических осложнений у плода, особенно во время родов. Точная частота эмбриопатических эффектов варфарина не изучена и составляет, по данным разных авторов, 1,3–6,4% и 7,4% [Chan W.S. et al., 2000; Frewin R. et al., 1998]. При этом возможна недооценка тератогенного эффекта варфарина, так как в большинстве исследований не проводилось оценки результатов патологоанатомического исследования погибших плодов. В проспективном исследовании дефекты лица были выявлены у 29% подростков, матери которых принимали варфарин [Srivastava A.K. et al., 2002], а в двух недавних ретроспективных исследованиях деформация скелета и назальная гипоплазия были обнаружены у 10% детей [Sadler L. et al., 2000; Iturbe-Alessio A. et al., 1986]. Существует мнение, что тератогенный эффект варфарина дозозависимый и проявляется при приеме более 5 мг/сут варфарина [Vitale N. et al., 1999]. Однако такая позиция разделяется далеко не всеми исследователями. Появились сообщения о безопасности применения варфарина во время беременности, в т.ч. и в начале I триместра, поскольку тератогенный эффект варфарина реализуется в период с 6-й по 12-ю неделю беременности. Однако геморрагические осложнения и нарушения функций нервной системы варфарин способен вызывать при любом сроке гестации. Длительное наблюдение за детьми, матери которых принимали непрямые антикоагулянты в течение беременности, показало, что у таких детей повышен риск развития минимальной неврологической дисфункции и снижения интеллекта (IQ < 80%) [Wesseling J. et al., 2001].

В связи с высоким риском преждевременных родов у пациенток с искусственными клапанами сердца, варфарин должен быть отменен не позже чем на сроке 35–36 нед. беременности и заменен на гепарин для предотвращения развития кровотечений у матери и геморрагических осложнений у плода во время родов/кесарева сечения. Беременные в III триместре с адекватной антикоагуляцией варфарином могут дать катастрофические кровотечения при неотложной акушерской ситуации, такой как отслойка плаценты, или при ургентном кесаревом сечении, а также при наложении щипцов. Варфарин имеет пролонгированный эффект, который нельзя быстро реверсировать. При назначении *витамина К* реверс достигается в течение 24 ч. Единственным быстрым методом лечения при кровотечении является переливание свежезамороженной плазмы, которая восполняет недостаток витамин-К-зависимых факторов немедленно. Однако такое лечение не будет эффективно для большого дефицита витамин-К-зависимых факторов у плода. Это объясняется тем, что уровень витамин-К-зависимых факторов возвращается к нормальному только через 7–9 дней после того, как мать прекратила принимать варфарин. Учитывая это важное обстоятельство, необходимо произвести родоразрешение наименее травматичным способом во избежание внутренних кровотечений у плода. В экстремальных случаях витамин К вводят плоду трансамниотическим путем.

Антикоагулянтная терапия при планировании и во время беременности. Женщины, принимающие непрямые антикоагулянты и ***планирующие беременность***, должны быть предупреждены о возможном тератогенном эффекте данных препаратов. На сегодня существует два подхода к ведению таких пациенток: 1) рекомендовать постоянно проводить тесты на беременность — в случае положительного результата тут же производить замену варфарина на НФГ или НМГ, 2) начинать терапию НФГ или НМГ еще на этапе планирования беременности. Первый подход оправдан в связи с тем, что тератогенный эффект варфарина начинает проявляться с 6-й недели беременности. Досрочный переход на гепарин может привести к ухудшению контроля антикоагулянтной терапии и подвергнуть женщину риску тромбоэмболических осложнений. В то же время, согласно нашим данным, для профилактик акушерских осложнений при подготовке к беременности оптимальным явля-

ется начало терапии НМГ с фертильного цикла, что позволяет создать благоприятные условия для имплантации, особенно у пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС.

Согласно рекомендациям Американской коллегии торакальных врачей (ACCP, 2008), принятие решения об ***антикоагулянтной терапии во время беременности*** основывается на типе протеза, позиции клапана, наличии тромбоэмболических осложнений в анамнезе и предпочтении пациентки (уровень доказательности 1С). Возможно принятие нескольких альтернативных решений.

1. Весь период беременности вводить лечебную дозу НМГ 2 р./сут (уровень доказательности 1С) для достижения анти-Ха-активности через 4 ч после подкожной инъекции 1,0–1,2 (уровень доказательности 2С).
2. Весь период беременности применять лечебную дозу НФГ 2 р./сут (17 500–20 000 ЕД п/к, целевые значения АЧТВ через 6 ч после введения препарата не менее 2,0, целевые значения анти-Ха-активности 0,35–0,75 ЕД/мл) (уровень доказательности 1С).
3. Перевод пациентки на НФГ или НМГ до 13 нед. беременности с последующим переводом ее на варфарин и повторным переходом на НФГ или НМГ до родов (уровень доказательности 1С).
4. Варфарин весь период беременности с переходом на НФГ или НМГ перед родами в случае наличия протезов старых конструкций в митральной позиции, при наличии тромбоэмболических осложнений в анамнезе. В случае высокого риска тромбоза клапана и/или тромбоэмболий рекомендуется добавить ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–100 мг/сут (уровень доказательности 2С).

Согласно систематическому обзору W. Chan и соавт. (2000), при сравнении трех вариантов ведения беременных с искусственными клапанами сердца (в 1-й группе пациенток применялись непрямые антикоагулянты в течение всей беременности, во 2-й группе — НФГ в период с 6-й по 12-ю неделю беременности с последующим переходом на варфарин, в 3-й группе — НФГ в течение всей беременности; при этом во всех группах во вторую половину III триместра назначался гепарин) было показано, что риск варфариновой фетопатии составляет 6,4% и не повышается во 2-й и в 3-й группах пациенток. Частота осложнений со стороны плода (спонтанные аборты, преждевременные роды, неонатальная смертность) между группами не отличалась. Самый низких риск тромбоэмболических осложнений наблюдался при применении варфарина в течение всей беременности (3,9%) и повышался до 9,2% во 2-й группе пациенток. Это свидетельствует о том, что варфарин обладает преимуществом по сравнению с гепарином для профилактики тромбоэмболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца.

При применении варфарина целевое МНО должно составлять 3,0 (от 2,5 до 3,5). МНО 2,0–3,0 достаточен у пациенток со створчатыми клапанами последнего поколения в аортальной позиции при отсутствии дисфункции левого желудочка и аритмий [Bates S.M. et al., 2004]. У женщин с протезами первого поколения и/или дополнительными отягощающими факторами (тромбоэмболиями в анамнезе, нарушениями сердечного ритма и т.д.) стоит добиваться более высокого уровня антикоагуляции (2,5–3,5).

Сообщения о высоком уровне тромбоэмболизма на фоне терапии гепарином у беременных с искусственными клапанами сердца по сравнению с варфарином могут объясняться неадекватностью дозы гепарина и отсутствием контроля гепаринотерапии. Следует учитывать, что беременные с искусственными клапанами сердца нечувствительны к средним дозам гепарина. Поэтому ведение таких беременных требует особого внимания, поскольку недостаточная доза гепарина ассоциируется с неудачами в лечении. Чтобы избежать тромбоэмболических осложнений, необходимы адекватная первоначальная гепаринизация и тщательный мониторинг терапии. Переход с варфарина на гепарин рекомендуется проводить в условиях стационара для обеспечения строгого контроля антикоагулянтной терапии. Хотя терапевтическая доза гепарина подразумевает удлинение АЧТВ в 1,5 раза от контрольного времени, она считается недостаточной для обеспечения антитромботического эффекта у беременных с искусственными клапанами сердца, и потому необходимо добиваться удлинения АЧТВ по меньшей мере в 2 раза от контрольного времени. Начальная доза гепарина в антенатальном периоде, как правило, составляет 17 500–20 000 ЕД каждые 12 ч подкожно с достижением через 6 ч после инъекции терапевтического уровня АЧТВ.

Пациентки с искусственными клапанами первого поколения (шаровыми клапанами) могут оказаться резистентными к терапии средними дозами гепарина. У таких пациенток рекомендуется достижение АЧТВ в 2–3 раз больше нормы. Внутривенное применение гепарина, вероятно, позволяет достигнуть более постоянных терапевтических значений АЧТВ по сравнению

с подкожным применением гепарина, однако постоянное внутривенное введение препарата повышает риск развития эндокардита [Elkayam U. et al., 2005].

Все больше данных появляется о применении НМГ для профилактики тромбоэмболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца. НМГ обладает рядом преимуществ перед НФГ (высокая биодоступность, удобство применения, длительное действие, более предсказуемая антикоагулянтная активность). Применение НМГ связано с меньшим риском побочных эффектов (гепарин-индуцированная тромбоцитопения, остеопороз), а также с отсутствием негативных эффектов на плод. Однако опасения вызывают данные о достаточно высокой частоте тромбоэмболических осложнений при применении НМГ у беременных с искусственными клапанами. Так, по данным B. Oran и соавт. (2004), тромбоз клапанов наблюдался у 8,6% пациенток, применяющих НМГ во время беременности. Однако существует предположение, что в большинстве случаев неудачи терапии НМГ обусловлены неадекватным подбором дозы и контролем антикоагуляции. По данным систематического обзора B. Oran и соавт. (2004), 9 из 10 пациенток с тромбоэмболическими осложнениями получали фиксированные дозы НМГ, тогда как среди 51 беременной, у которых НМГ применялся под контролем анти-Ха-активности, тромбоз произошел только в одном случае. Во избежание тромбоэмболических осложнений у пациенток с искусственными клапанами сердца при применении НМГ во время беременности следует руководствоваться следующими принцами. Вследствие усиленного клиренса НМГ и увеличения объема его распределения должен применяться во время беременности 2 р./сут. Целевым значением анти-Ха-активности является 1,0–1,2 через 4–6 ч после подкожной инъекции. Контроль анти-Ха-активности должен проводиться не реже 2 р./нед.

Доказано, что длительное применение гепарина подкожно 2 р./сут в дозах, достаточных для поддержания терапевтического уровня в крови, также эффективно, как и длительное применение варфарина (МНО 2,5–3,5), для лечения острого венозного тромбоза [Lee A.Y. et al., 2003]. Однако такие дозы гепарина могут быть менее эффективны, чем варфарин, для предупреждения артериального тромбоза у беременных с искусственными клапанами сердца. В связи с этим разумно рекомендовать наряду с гепарином аспирин в низких дозах (80–100 мг/день) на протяжении беременности. По данных последних исследований, включающих более 9 тысяч пациенток, терапия аспирином в дозе менее 150 мг во II и III триместрах беременности совершенно безвредна [Ginsberg J.S. et al., 2003]. Применение более высоких доз аспирина, а также безопасность использования аспирина в I триместре беременности до конца не изучены. Назначение аспирина в дозе более 325 мг/сут повышает риск кровотечений в неонатальном периоде у ребенка [Hirsh J., 2005]. Применение низких доз аспирина безопасно у беременных, кроме того, считается важным этапом профилактики тромбоэмболических осложнений, особенно у пациенток с АФС. Следует учитывать, что наибольшего эффекта у пациенток с АФС удается достигнуть именно при комбинированной терапии аспирином и гепарином. Так, в исследовании W.H. Kutteh (1996) рождение живых детей наблюдалось у 44% женщин с АФС, принимавших на протяжении беременности низкие дозы аспирина, и у 80% женщин при применении одновременно аспирина и НМГ.

Существует мнение, что у пациенток с высоким риском тромбоэмболических осложнений (при наличии клапанов первого поколения, фибрилляции предсердий, тромбозов в анамнезе) безопасно применение на протяжении беременности варфарина с поддержанием высокого уровня антикоагуляции (МНО 2,5–3,5) (табл. 14.5). Однако следует еще раз отметить, что тромбоэмболические и геморрагические осложнения при применении НФГ и НМГ в большинстве случаев могут быть связаны с неадекватным контролем антикоагулянтной терапии. Возможно, именно контроль дозы препарата и степени антикоагуляции — наиболее важный фактор профилактики тромбоэмболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца. Для определения эффективности и безопасности применения НМГ у беременных с искусственными клапанами сердца необходимы дальнейшие исследования.

Вопрос о ведении беременности у пациенток с искусственными клапанами сердца — один из наиболее сложных в акушерской практике. Однозначного ответа на вопрос о выборе антикоагулянтной терапии у таких пациенток не существует до сих пор. Тактика ведения пациенток с искусственными клапанами сердца во время беременности стала причиной разногласий и споров экспертов; при этом нередко в различных рекомендациях предпочтение отдается диаметрально противоположным способам терапии. В связи с тем, что при применении НМГ во время беременности у пациенток с искусственными клапанами сердца были опасные случаи тромбоэмболических

Таблица 14.5

Рекомендации по применению антикоагулянтной терапии у беременных с искусственными клапанами сердца
(по U. Elkayam и соавт., 2004)

Риск тромбоэмболических осложнений	
высокий	**низкий**
Пациентки с искусственными клапанами первого поколения (Star-Edwards, Bjork Shiley) в митральной позиции, фибрилляцией предсердий, тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе	Пациентки с искусственными клапанами последнего поколения (St. Jude, Medtronic-Hall), с клапанами любого типа в аортальной позиции
Варфарин (МНО 2,5–3,5) до 35-й недели беременности с последующим переходом на НФГ (целевое АЧТВ > 2,5) или на НМГ (анти-Ха — 0,7 ЕД/мл) + аспирин 80–100 мг/сут или НФГ (целевое АЧТВ 2,5–3,5) или НМГ (анти-Ха — 0,7 ЕД/мл) до 12-й недели беременности с переходом на варфарин (МНО 2,5–3,5) до 35-й недели беременности с последующим переходом на НФГ (целевое АЧТВ > 2,5) или на НМГ (анти-Ха — 0,7 ЕД/мл) + аспирин 80–100 мг/сут	НФГ (целевое АЧТВ 2,0–3,0) или НМГ (анти-Ха — 0,6 ЕД/мл) до 12-й недели беременности с переходом на варфарин (МНО 2,5–3,0) до 35-й недели беременности с последующей заменой варфарина на НФГ (целевое АЧТВ 2,0–3,0) или на НМГ (анти-Ха — 0,6 ЕД/мл) или НФГ (целевое АЧТВ 2,0–3,0) или на НМГ (анти-Ха — 0,6 ЕД/мл) в течение всей беременности –3,0 Ха — 0,7 ЕД/мл

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализированное отношение; НМГ — низкомолекулярный гепарин; НФГ — нефракционированный гепарин.

осложнений и летальные исходы, как у матери, так и у плода [Idir M. et al., 1999], FDA обнародовала дополнительные предостережения для препарата эноксапарин (ловенокс), согласно которым применение эноксапарина во время беременности у пациенток с искусственными клапанами сердца не рекомендуется. Однако нужно помнить, что препараты НМГ не одинаковы по своим свойствам и клиническим эффектам, а предостережение FDA не распространяется на другие виды НМГ. В то же время имеются данные о том, что риск неблагоприятных исходов для плода (преждевременных родов, спонтанных абортов) выше при применении варфарина, чем при использовании гепарина у пациенток с искусственными клапанами сердца [Kim B.J. et al., 2006]. Также в европейских рекомендациях говорится о том, что применение гепарина у пациенток с искусственными клапанами сердца связано с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, в т.ч. и фатальных, поэтому у таких пациенток настоятельно рекомендуется отдавать предпочтение варфарину, руководствуясь прежде всего безопасностью для матери [Task Force..., 2003]. По другим данным, в условиях адекватного контроля терапия НМГ может быть препаратом выбора у данной группы пациенток [Elkayam U. et al., 2005].

При ведении пациенток с искусственными клапанами сердца мы по возможности старались переходить с варфарина на НМГ в высоких дозах. В качестве одного из ведущих методов оценки состояния системы гемостаза до назначения НМГ использовался маркер тромбофилии D-димер. Кроме того, D-димер применялся в качестве одного из методов диагностики тромбоза клапанов сердца, для оценки эффективности терапии тромбоза, контроля положительных результатов профилактики и корректировки дозы НМГ.

14.5. Выбор метода родоразрешения при искусственных клапанах сердца. Послеродовый период

Выбор способа родозрешения при наличии искусственных клапанов сердца определяется состоянием пациентки к сроку родов: степенью недостаточности кровообращения, эффективностью медикаментозной терапии, активностью ревматического процесса, характером специфических осложнений во время беременности, сопутствующей экстрагенитальной патологией, степенью тяжести плацентарной недостаточности и задержки внутриутробного развития плода.

Роды через естественные родовые пути возможны при компенсированном состоянии ССС, благоприятной акушерской ситуации. Особое внимание следует уделить обезболиванию родов, так как болевые импульсы способствуют увеличению нагрузки на сердце. При этом следует помнить о том, что для профилактики развития эпидуральной гематомы НМГ должен быть отменен за 24–18 ч до родов [Elkayam U. et al.,

2005]. В случае ведения родов через естественные родовые пути у пациенток III степени риска возможно наложение акушерских щипцов для выключения потуг.

Родоразрешение путем операции кесарева сечения в плановом порядке проводят по следующим показаниям:

1) клиническое ухудшение состояния больных: нарастание симптомов недостаточности кровообращения, подтвержденное результатами функционального исследования кардиореспираторной системы, отсутствие стабильного эффекта от медикаментозной терапии;
2) активная фаза ревматизма;
3) возникновение специфических осложнений во время беременности (артериальные тромбоэмболии с остаточными явлениями к сроку родов, бактериальный эндокардит и др.);
4) акушерская патология (тазовое предлежание плода, предлежание плаценты, тяжелые формы гестоза, синдром задержки внутриутробного роста плода).

Родоразрешение путем кесарева сечения проводится также у пациенток, если варфарин не был отменен за 2 нед. до предполагаемого срока рода. Операция кесарева сечения рассматривается как вынужденный способ родоразрешения у наиболее тяжелых больных. Ограничение показаний к операции обусловлено тем, что кесарево сечение у больных пороками сердца создает по сравнению с родоразрешением через естественные родовые пути наибольшую нагрузку на сердце, которая сохраняется в первые дни послеоперационного периода (резкое возрастание минутного и ударного объема сердца и соответственно работы левого желудочка).

Дородовая подготовка к родоразрешению включает в себя лечение в условиях специализированного кардиоакушерского стационара не менее 4–5 нед. до родов, повторную оценку состояния ССС (эхокардиография (Эхо-КГ), холтеровское мониторирование, чреспищеводное Эхо-КГ при необходимости), перевод с непрямых антикоагулянтов на гепарин не позже 35–36 нед. беременности; коррекцию кардиальной терапии (β-блокаторы, сердечные гликозиды, кокарбоксилаза, аденозинтрифосфат), витамины группы В и С и др.). За 2–3 дня до предполагаемого срока родов назначают антибиотики широкого спектра действия с целью профилактики развития местной инфекции и инфицирования в области протезированных клапанов. Во время дородовой подготовки необходима оценка состояния системы гемостаза в динамике. Особенно важное значение контроль системы гемостаза имеет во время перевода пациентки с непрямых антикоагулянтов на НФГ/НМГ. Именно в этот период замены препарата и подбора адекватной дозировки имеется наиболее высокий риск колебаний гемостазиологических параметров, что влечет за собой повышений риск как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. Важно отметить, что НМГ не влияют на такие показатели коагулограммы, как АЧТВ, протромбиновое время, МНО. Для контроля терапии НМГ используется определение анти-Ха-активности и динамическое определение маркеров тромбофилии: D-димера, комплексов тромбин–антитромбин, фрагментов 1+2 протромбина (F1+2). На значения МНО следует ориентироваться лишь в одном случае — при применении непрямых антикоагулянтов. Если же выявлена подострая форма ДВС-синдрома накануне и/или во время родоразрешения, показано переливание свежезамороженной плазмы (профилактика коагулопатического кровотечения и образования гематом).

Отмена НМГ производится за 24 ч до кесарева сечения или непосредственно перед родами. При вступлении в роды на фоне приема варфарина производится кесарево сечение. Возобновляют применение НМГ/НФГ через 4–6 ч после родоразрешения.

На фоне антикоагулянтной терапии у больных отмечается повышенная кровоточивость из периферических сосудов при травме мягких родовых путей с образованием гематом. В связи с этим больные с клапанными протезами нуждаются в более тщательном проведении мероприятий по предупреждению травм родовых путей, а при ушивании травм — в тщательном гемостазе во избежание образования гематом.

Перед операцией с больной согласовывают вопрос о стерилизации, считая ее показанной всем больным, перенесшим протезирование клапанов при ревматическом пороке сердца.

Ведение послеродового/послеоперационного периода. В послеродовом периоде у пациенток с клапанными протезами имеется повышенная опасность нарастания признаков недостаточности кровообращения, нарушений ритма сердца, реактивации ревматизма, тромбоэмболических и септических осложнений. Ухудшение течения основного заболевания зависит от способа родоразрешения и стадии недостаточности кровообращения, являясь более значительным у больных с III степенью риска. Чем тяжелее стадия недостаточности кровообращения накануне родоразрешения, тем длительнее сохраняются ее признаки в послеродовом периоде. В связи

с этим в послеродовом и послеоперационном периоде больным проводится кардиальная терапия по тем же принципам, что и во время беременности. В течение 7–10 дней независимо от характера родоразрешения проводится терапия антибиотиками (профилактика послеродовых септических осложнений, инфицирования клапанов, обострения ревматизма).

Гепарин отменяют за 24 ч до кесарева сечения или непосредственно перед родами и возобновляют через 4–6 ч после родоразрешения, учитывая наибольшую опасность возникновения тромбоэмболических осложнений у больных с протезированными клапанами именно в этом периоде. Проведение эпидуральной анестезии возможно не ранее чем через 18–24 ч после последней дозы НМГ. Гепарин применяют в дозе 5000 ЕД 4 р./сут в течение 8–10 сут послеродового или послеоперационного периода. НМГ назначается п/к 2 р./день в терапевтических дозах. В послеродовом периоде возобновляют варфарин, при этом гепарин должен применяться одновременно с непрямым антикоагулянтом до тех пор, пока МНО не достигнет уровня 2,0 или более при двукратном определении в период не менее 48 ч, но не меньше 5 дней. Это связано с тем, что подавление синтеза витамин-К-зависимых антикоагулянтных факторов (протеина С и S) происходит быстрее, чем подавление синтеза прокоагулянтных факторов (II, VII, IX и XI), что может привести к развитию парадоксальных тромбозов. Первые 2 нед. — 1 мес. необходим тщательный мониторинг дозы варфарина с установлением терапевтического интервала МНО.

В послеродовом периоде родильницы вновь могут принимать варфарин, даже если кормят грудью. Значительная секреция варфарина в грудное молоко отсутствует, а обнаруживаемые метаболиты варфарина не вызывают антикоагуляцию у новорожденного. Как уже указывалось, то же нельзя отнести к фениндиону (фенилину): применение его кормящей матерью является причиной тяжелых кровотечений у новорожденного, находящегося на грудном вскармливании.

Вопрос об исключении лактации должен решаться в зависимости от тяжести состояния больной (стадии недостаточности кровообращения II, обострения ревматизма, специфических осложнений).

14.6. Осложнения после протезирования клапанами сердца при беременности

Результаты клинических наблюдений за течением и исходом беременности у больных с протезированными клапанами сердца позволили выявить присущие им осложнения гестационного процесса: кардиологические, специфические, акушерские и перинатальные. К специфическим осложнениям после протезирования клапанов сердца относятся тромбоэмболические осложнения, тромбоз протеза, инфекционный эндокардит протезов, нарушение функции искусственных клапанов сердца, паравальвулярные фистулы и внутрисосудистый гемолиз.

Кардиологические осложнения. Клинически наиболее частым кардиологическим осложнением гестационного процесса является нарастание признаков недостаточности кровообращения, что обусловлено возрастающей нагрузкой на оперированное сердце. Нарастание сердечного выброса во время беременности приводит к увеличению трансвальвулярного градиента на любом протезированном клапане. Кроме увеличения трансвальвулярных градиентов, выявлен еще ряд факторов развития и/или усугубления сердечной недостаточности, среди которых наибольшее значение имеют сопутствующие некорригированные (или корригированные с неудовлетворительным результатом) пороки сердца. Во время беременности в связи с повышенной гемодинамической нагрузкой на миокард многоклапанные поражения сердца приобретают взаимоотягощающее течение.

Увеличение гемодинамической нагрузки при беременности имеет особенно тяжелые последствия у пациенток, у которых до беременности имелся высокий функциональный класс (III, IV) сердечной недостаточности.

Другая важная причина развития и усугубления сердечной недостаточности во время беременности — исходно тяжелое состояние больных, когда операция на сердце производилась при недостаточности кровообращения IIБ–III стадии, мерцательной аритмии, легочной гипертензии, атрио- и кардиомегалии, глубоких дистрофических изменениях в органах, кардиальном циррозе печени, сердечной кахексии. Хороший результат операции на сердце по мере развития беременности нивелируется за счет возрастающей гемодинамической нагрузки, что приводит к срыву неустойчивой компенсации кровообращения.

Следующим неблагоприятный фактор — малый срок (менее одного года) после операции на сердце. В этой группе больных наиболее часто прогрессирует недостаточность кровообращения во время беременности. Наилучшие показатели кардиореспираторной системы отмечаются у больных, перенесших операцию за 1–4 года до наступления беременности. Однако, по нашим наблюдениям, давность перенесенной

операции не играет столь существенной роли в исходе беременности, как исходная тяжесть состояния больных и сопутствующие пороки сердца.

Гестационный процесс у $^1/_3$ наблюдаемых нами женщин с протезированными клапанами сердца сопровождался развитием различных нарушений ритма сердца (эктопические аритмии, нарушения атриовентрикулярной проводимости, мерцательная аритмия), что у ряда больных, особенно при возникновении мерцательной аритмии, способствует прогрессированию сердечной недостаточности.

При анализе 204 пациенток с протезированными клапанами сердца было показано, что кардиологические осложнения развиваются достоверно реже ($p < 0{,}001$) у беременных с аортальным клапаном (2,8%) по сравнению с имеющими митральный клапан (58,6%) и особенно многоклапанное протезирование (87,5%) [Смирнова Л.М., 1994].

Тромбоэмболические осложнения, тромбоз искусственного клапана. К основному специфическому осложнению протезирования клапанов сердца относятся тромбоэмболии. Ни один из искусственных клапанов (даже биологический) не предохраняет от тромбоэмболии в послеоперационном периоде, но риск их в настоящее время значительно уменьшен благодаря усовершенствованию протезов и адекватной антикоагулянтной терапии. Тромбоз протеза и тромбоэмболии — наиболее тяжелые осложнения у больных с протезированными клапанами сердца и служат основной причиной гибели этих пациентов.

Частота тромбоэмболических осложнений варьирует, по данным разных авторов, составляя у пациентов с механическими клапанами и адекватной антикоагулянтной терапией разные показатели: при замене аортального клапана — от 0,5–0,7 до 1,9–3% пациентов в год, митрального клапана — от 0,5–0,9 до 2,8–5% [Grunkemeier G.L. et al., 2000]. Согласно отечественным данным, частота тромботических осложнений у 205 беременных с искусственными клапанами сердца — 4,4%, при этом в 1,46% случаев имел место тромбоз митрального клапана с летальными исходами в 100% случаев, а в 2,93% развились артериальные тромбоэмболии [Смирнова Л.М., 1994].

Более низкая скорость кровотока через митральный протез по сравнению с аортальным способствует более частому развитию тромбоэмболических осложнений у пациентов с митральными протезами.

При беременности риск тромбоэмболических осложнений значительно повышается, что обусловлено естественным состоянием гиперкоагуляции. Развитию тромботических осложнений также способствуют недостаточность кровообращения, нарушения сердечного ритма, увеличение размеров полостей сердца и дисфункция левого желудочка, активация ревматизма, присоединение эндокардита, прогрессирование гестоза. Кроме того, беременность относится к критическому периоду, когда клинически проявляются генетические формы тромбофилии и АФС. Даже при, казалось бы, адекватной терапии непрямыми антикоагулянтами с поддержанием целевых показателей МНО при расширенном исследовании системы гемостаза с определением маркеров тромбофилии у беременных с искусственными клапанами сердца часто наблюдается волнообразное течение ДВС-синдрома с переходом хронической формы в подострую.

Один из факторов этого явления — циркуляция антифосфолипидных антител у таких больных. Среди нередких причин, вызывающих высокую частоту циркуляции АФА у пациентов с протезированными клапанами сердца, выделяют подострый ревматический процесс, перенесенный эндокардит, очаги хронической инфекции. Циркуляция АФА — это одна из причин «плавающих» показателей системы гемостаза на фоне антикоагулянтной терапии, трудностей подбора адекватных дозировок препаратов и их неэффективности.

Таким образом, повышенная кровопотеря, которая характерна при родоразрешении женщин с искусственными клапанами сердца (коагулопатические кровотечения во время кесарева сечения, гематомы в области травм родовых путей и передней брюшной стенки), может быть связана не с вызванной антикоагулянтами гипокоагуляцией, а с переходом длительно текущего ДВС-синдрома в подострую и острую форму в условиях его недостаточной или неправильной коррекции. Поэтому в случае повышенных маркеров тромбофилии (D-димер, F1+2, ТАТ), даже при адекватных показателях МНО, на фоне применения непрямых антикоагулянтов необходимо рассмотреть вопрос о переводе пациентки на НМГ с динамическим контролем показателей системы гемостаза в связи с высоким риском тромботических и тромбоэмболических осложнений в подобной ситуации.

Важно отметить, что показатели общеоценочных тестов у беременных с протезированными клапанами для прогнозирования тромботических осложнений имеют очень ограниченное значения и позволяют зарегистрировать изменения лишь при развернутой картине осложнений.

Выявляющаяся резкая гиперактивность тромбоцитарного гемостаза у большинства беременных

с искусственными клапанами сердца служит обоснованием для назначения низких доз аспирина, особенно у больных из группы высокого риска по развитию тромботических осложнений (митральная позиция протезированного клапана, протезы старого образца), при выявлении гиперагрегации. В случае выраженных признаков ДВС-синдрома накануне родов и во время родоразрешения показано применение свежезамороженной плазмы с целью коррекции системы гемостаза и предотвращения как коагулопатических кровотечений, так и тромботических осложнений. Ситуация значительно усугубляется, если пациентка родоразрешается на фоне применения непрямых антикоагулянтов. Наличие длительно текущего хронического ДВС-синдрома, невозможность быстрого прекращения эффектов непрямого антикоагулянта, возможная его кумуляция, неконтролируемое его воздействие на систему гемостаза в условиях стресса, обусловленного родами или оперативным вмешательством, могут привести к стремительному развитию коагулопатии и декомпенсации системы гемостаза с катастрофическими последствиями. Поэтому, учитывая повышенный риск преждевременных родов у больных с протезированными клапанами, часто возникающую у них необходимость в досрочном родоразрешении по кардиальным и акушерским показаниям (прогрессирование гестоза, фетоплацентарной недостаточности), переход на НМГ должен осуществляться не позже 35–36 нед. беременности.

При беременности у пациенток с искусственными клапанами сердца частота тромбоэмболических осложнений достигает 7–23% (в среднем — 13%), причем в 50% наблюдается ***тромбоз самого искусственного клапана,*** патогенез которого можно проследить на схеме 14.2 [Elkayam U. et al., 2005].

Тромбоз протеза является одним из тяжелейших осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца. Тромбоз искусственных клапанов развивается в 0–0,5% случаев в год (для протеза аортального клапана) и в 0–3% случаев в год (для протеза митрального клапана), несмотря на антикоагулянтную терапию. Риск тромбоэмболии головного мозга у пациентов с тромбозом клапанов сердца составляет 12% [Lengyel M. et al., 1997]. Наиболее часто развитие тромбоза искусственных клапанов сердца связано с неадекватной антикоагулянтной терапией (в 50–70%). Кровотечение, вызванное приемом антикоагулянтов, продолжает быть одной из наиболее частых причин заболеваемости (1,3–2,7% пациентов год) и смертности (0,1–0,5% пациентов в год) больных с искусственными клапанами сердца. Тромбоз створчатого клапана связан с большим риском развития нарушений гемодинамики, так как даже тромб небольшого размера может нарушить движение обеих створок.

Артериальные тромбоэмболии у беременных с протезированными клапанами сердца могут иметь различную локализацию. Наиболее часто возникают тромбоэмболии в системе сосудов головного мозга и почечных артерий. Самые частые проявления кардиогенного тромбоза — неврологическая симптоматика и нарушения зрения (в 80–90% случаев) [Verstratae M. et al., 1998]. Неврологическая симптоматика, подвергающаяся обратному развитию в течение 24 ч, рассматривается как транзиторная ишемическая атака, сохраняющаяся в течение 3 нед. — как микроинсульт, более 3 нед. — как инсульт. Следует отметить, что до 50% случаев тромбоэмболических осложнений при заболеваниях клапанов сердца недодиагностируется, что обусловлено вариабельностью и непостоянностью симптоматики в условиях развития микротромбозов. В пользу тромботической природы ишемии миокарда свидетельствуют возраст пациента моложе 40 лет, отсутствие стеноза коронарных артерий по данным ангиографии, что говорит об отсутствии атеротромботической окклюзии.

При эхокардиографии у пациентов с тромбозами клапанов удается выявить увеличение градиента на клапане, наличие регургитации, однако «золотым» стандартом диагностики тромбоза клапана является чреспищеводная Эхо-КГ. Этот метод позволяет определить расположение, размер и структуру тромба. При небольшом тромбозе без окклюзии клапанного отверстия тромб часто может выявляться только при помощи чреспищеводной Эхо-КГ.

Клиническая симптоматика при тромбозе клапана может развиваться постепенно, а в ряде случаев данное осложнение протекает бессимптомно, вплоть до развития системных эмболий. Один из наиболее ранних признаков начинающегося тромбоза клапана у наблюдавшихся нами больных — тотальная декомпенсация кровообращения, неподдающаяся медикаментозной терапии. Тромбоз клапана наиболее часто сопровождается развитием отека легких, острой сердечной недостаточности, что проявляется прогрессирующим нарастанием дыхательной недостаточности, набуханием шейных вен, снижением АД. Обструкция отверстия клапана приводит к развитию картины митрального стеноза. Возможно изменение аускультативной картины. Несомненный признак начинающегося тромбоза — повторные эпизоды артериальной

Условные обозначения:

АТ II — ангиотензин II

АТ III — антитромбин

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

АФА — антифосфолипидные антитела

ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

ОЦК — объем циркулирующей крови

ЧСС — частота сердечных сокращений

APC — активированный протеин С

FVII — проконвертин

FVIII — антигемофильный глобулин, антигемофильный глобулин А

GP — гликопротеин

PAI-1, -2 — ингибитор активатора плазминогена-1, -2

PS — протеин S

PC — протеин С

t-PA — тканевой активатор плазминогена

↑ — увеличение

↓ — снижение

Схема 14.2. Патогенез тромбоэмболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца

akusher-lib.ru

эмболии с различной локализацией и особенно сочетание эмболических осложнений с декомпенсацией по большому кругу кровообращения. Результаты исследования гемостаза при тромбозе митрального клапана свидетельствуют о резкой гиперактивности тромбоцитов и хроническом ДВС-синдроме.

После установления диагноза тромбоза клапана срочно вводится гепарин в дозе 5000 ЕД внутривенно болюсно, затем продолжается внутривенная инфузия гепарином. *У пациенток с тромбозом искусственного клапана сердца возможно как оперативное лечение с заменой клапана, так и консервативное — с применением тромболитической терапии либо гепарина.* Тактика зависит от наличия или отсутствия окклюзии пораженного клапана, давности тромбоза, тяжести клинических проявлений, возраста пациента и наличия сопутствующих заболеваний.

Срочная операция по замене клапана показана у больных с жизнеугрожающими нарушениями гемодинамики без тяжелых сопутствующих заболеваний. Так, механический клапан удаляют и вместо него ставят вновь такой же, предпочтительно с менее выраженными тромботическими свойствами. Также не исключена операция перехода с механического клапана на биологический протез у пациентов при невозможности добиться адекватной антикоагуляции, при наличии противопоказаний к применению антикоагулянтов (например, вследствие недавно перенесенного внутричерепного кровоизлияния). Летальность при замене клапана составляет 8–50% и зависит главным образом от функционального класса сердечной недостаточности (при IV классе по NYHA — 18%, I–III — 5%). Данные операции необходимы при развитии тромбоза на фоне адекватной антикоагулянтной терапии, что может быть связано с высокими тромбогенными свойствами самого протеза. Экстренное удаление тромбов и замена протезированного клапана, допускающиеся по жизненным параметрам, сопряжены с высоким риском для матери и плода и должны выполняться только при наличии противопоказаний к тромболитической терапии или ее неэффективности [Elkayam U. et al., 2005].

Тромболитическая терапия возможна у пациентов с высоким риском оперативного вмешательства, при тромбозе, связанном с неадекватным антикоагулянтным лечением, или с временными факторами риска тромбоза. Показаниями к тромболитикам могут служить значительные нарушения гемодинамики (сердечная недостаточность III или IV функционального класса по NYHA) [Lenguel M. et al., 1997]. При этом необходима дополнительная инфузия гепарина в течение 5–7 дней (целевое АЧТВ, в 2 раза превышающее норму), так как тромболитические препараты обладают способностью активировать тромбоцитарное звено гемостаза. Тромболитическая терапия проводится под постоянным контролем Эхо-КГ. При отсутствии эффекта в течение 24–72 ч (когда нет уменьшения градиента давления на клапане при Эхо-КГ и улучшения гемодинамики) показано оперативное вмешательство.

Однако при тромболитической терапии не всегда удается достигнуть желаемого результата (эффективность процедуры составляет 70–80%) [Roudaut R. et al., 2003]. Возможны неполное восстановление функции створчатого клапана и развитие повторного тромбоза (до 38%), эмболий (18%) [Tong A.T. et al., 2004]. Риск тяжелых кровотечений при тромболитической терапии составляет 5%. Летальность при операции репротезирования искусственного клапана после тромболитической терапии достигает 30% [Roudaut R. et al., 2003].

Несмотря на то что проведение тромболизиса во время беременности считается противопоказанным, в мировой литературе имеется ряд примеров применения тромболитической терапии у беременных при угрожающих жизни состояниях (тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), инфаркте миокарда, ишемическом инсульте, тромбозе вен головного мозга, тромбозе искусственных клапанов). Согласно обзору G. Leonhardt и соавт. (2006), в литературе описаны 8 случаев применения альтеплазы у беременных с тромбозом искусственного клапана сердца. Альтеплаза (тканевой активатор плазминогена — t-PA) вследствие большой молекулярной массы (17 200 кДа) не проникает через плацентарный барьер, действует локально в области тромба, не обладает антигенными свойствами, характеризуется коротким периодом полужизни. Таким образом, транскатетерное локальное применение альтеплазы во время беременности при угрожающих жизни состояниях может быть эффективным и безопасным. Во 2-й и 3-й фазе испытаний альтеплазы беременных исключили из исследуемой группы. Рандомизированных же исследований относительно эффективности и безопасности альтеплазы для матери и плода до сих пор не существует. В изучениях на крысах с применением альтеплазы в дозе 10 мг/кг/день не было выявлено тератогенных свойств, а в опыте с применением альтеплазы в дозе 3 мг/кг/день не обнаружено нарушений развития новорожденных в постнатальном периоде.

Тромболитическая терапия оказалась успешной у трех женщин с тромбозом искусственного клапана в митральной позиции, у одной наблюдался неполный эффект, что, однако, позволило ей благополучно доносить беременность, еще одна больная умерла от кардиогенного шока. У пациентки с тромбозом искусственного клапана в аортальной позиции тромболизис оказался успешным; здоровый ребенок появился на свет путем кесарева сечения в 8 мес. беременности. У женщины с тромбозом трикуспидального клапана наблюдались вагинальное кровотечение, неполный эффект от процедуры, неудачная попытка повторной тромболитической терапии. В связи с выраженным нарушением гемодинамики и маточным кровотечением пришлось прервать беременность, (выполнить гистерэктомию и заменить клапан). Таким образом, большинство из попыток тромболитической терапии при тромбозе искусственных клапанов сердца у беременных увенчались успехом, однако описаны случаи развития кровотечений, системной эмболизации, смертельных исходов. Интересно, что тромбоз клапанов во всех случаях наблюдался при переходе с варфарина на гепарин, что, возможно, свидетельствует о недостаточном контроле антикоагулянтной терапии в этом период времени. Частота преждевременных родов и самопроизвольных абортов при применении тромболизиса лишь немногим выше, чем в общей популяции, и составляет 8%. Долгосрочные влияния тромболитической терапии на новорожденного изучены не были. Для получения окончательного ответа на вопрос об эффективности и безопасности тромболитической терапии при беременности необходимы рандомизированные испытания. На сегодняшний день можно сделать вывод: в связи с тем что частота осложнений со стороны матери при тромболитической терапии сходна с таковой в общей популяции и тромболизис не оказывает тератогенного эффекта на плод, тромболитики должны применяться в угрожающих жизни состояниях. Операция по замене клапана в условиях искусственного кровообращения может быть сопряжена с бóльшим риском для матери и плода, чем тромболитическая терапия [Jaigobin C. et al., 2000].

Альтернативным способом является тромбэктомия. Наибольший эффект при тромбэктомии наблюдается на фоне тромбоза, связанного с неадекватной антикоагулянтной терапией или транзиторными факторами (обусловливающими развитие гиперкоагуляции), и если есть возможность хорошего доступа к искусственному клапану, т.е. возможно полное удаление тромботических масс. Тромбэктомию наиболее просто выполнить при тромбозе дискового клапана в аортальной позиции. Визуализация протеза митрального клапана значительно затруднена в связи с тем, что тромбоз может быть скрыт на желудочковой поверхности клапана. При невозможности дополнительного трансаортального доступа или поворота клапана для улучшения визуализации предпочтительнее произвести замену клапана.

При неокклюзивном тромбе небольших размеров, стабильной гемодинамике, умеренной обструкции проводится *гепаринотерапия*. Применение гепарина целесообразно в случае, если тромбоз развился на фоне неадекватной антикоагулянтной терапии или отмены варфарина. После болюсного введения гепарина (5000 ЕД) продолжается постоянная внутривенная инфузия под контролем АЧТВ (целевое АЧТВ > 2,0) и эхографическим контролем. При отсутствии клинического эффекта и положительной динамики на Эхо-КГ в течение 12–24 ч показано проведение тромболизиса. Вне зависимости от пораженного клапана восстановление гемодинамики наблюдается в 85% случаев. Осложнения тромболитической терапии (системная тромбоэмболия, кровотечения) развиваются в 18% случаев, а смертельные исходы наблюдаются в 5,6% [Tong A.T. et al., 2004].

При развитии инсульта у пациенток с искусственными клапанами сердца при назначении антикоагулянтной терапии необходимо тщательно оценить соотношение риска рецидива тромбоза и трансформации ишемического инсульта в гораздо более прогностически неблагоприятный — геморрагический. Если при КТ, проведенной в течение 34–48 ч после развития симптомов инсульта, не выявляется геморрагического компонента, а зона ишемии не превышает 35% площади полушария, можно продолжить антикоагулянтную терапию в прежнем объеме. У пациентов с геморрагическим инсультом, большой площадью ишемического поражения и неконтролируемой артериальной гипертензией непрямые антикоагулянты отменяют в среднем на 5 дней. В это время вместо варфарина применяется гепарин (целевое АЧТВ 1,5–2,0). Перед началом терапии варфарином состояние головного мозга снова оценивается при помощи КТ.

При благополучном исходе и успешном лечении тромбоэмболических осложнений *дальнейшее ведение* зависит от срока беременности. Если тромбоэмболия произошла в ранние сроки беременности, после проведения интенсивной терапии показано прерывание беременности. У наблюдавшихся нами

больных тромбоэмболические осложнения возникали во II–III триместрах беременности, когда время для артифициального аборта было упущено. Прерывание беременности путем операции малого кесарева сечения в остром периоде крайне опасно из-за возможного ухудшения состояния больной (риск развития сердечной недостаточности, тромбогеморрагических и других послеоперационных осложнений). Поэтому наиболее целесообразным считается продолжение беременности в условиях специализированного кардиоакушерского стационара до срока 35–36 нед. Если артериальные эмболии возникают ближе к сроку родов и сохраняются остаточные симптомы осложнения, то родоразрешение следует проводить путем операции кесарева сечения.

Наши наблюдения показали, что при возникновении признаков дисфункции протеза, указывающих на начинающийся тромбоз клапана, искусственное прерывание беременности не является методом выбора улучшения состояния больной. В литературе описан ряд успешных случаев замены клапана у беременных в условиях искусственного кровообращения при сохранении беременности. При этом операционная летальность у матерей приблизительно соответствует таковой в общей популяции (1,5–5%) [Parry A.J. et al., 1996]. В то же время экстренное прерывание беременности у пациентки с тромбозом клапана еще больше усугубляет изменения гемодинамики, кроме того, сама по себе операция кесарева сечения создает условия для прогрессирования тромбоза. То же самое относится и к одномоментному проведению кесарева сечения и замены клапана. Летальность при такой сочетанной операции может быть значительно выше.

Инфекционный эндокардит протезов. Второе по частоте серьезное специфическое осложнение у больных с искусственными клапанами — протезный эндокардит, который встречается у 0,7–3,8% больных преимущественно в первые 2–3 года после операции. Частота инфекционного эндокардита у беременных составляет 1 на 8 тыс. Летальность при этом осложнении, по данным разных авторов, достигает 50–100%. В мировой литературе с 1965 г. встречается описание 68 случаев инфекционного эндокардита при беременности. В основном инфекционный эндокардит возникает у пациенток с заболеваниями клапанов сердца и при внутривенном введении различных препаратов. Летальность у беременных составила 22%, у плода — 17,7% [Campuzano K. et al., 2003]. Наибольшая летальность отмечается у пациенток с эндокардитом аортального клапана (42%), а наименьшая (8%) — при эндокардите трикуспидального клапана. Низкая эффективность антибактериального лечения объясняется тем, что инфекция, внедряясь в синтетическое покрытие протеза и шовный материал, становится труднодоступной для непосредственного воздействия антибиотиков. В большинстве случаев эндокардит сопровождается тромбозом и тромбоэмболиями, нередко приводит к образованию околопротезных фистул или отрыву протеза.

Начальные стадии инфекционного эндокардита часто не диагностируются из-за скудности физикальных данных. Диагностика дисфункций протезов при тромбозах и инфекционных эндокардитах трудна даже при использовании трансторакальной эхокардиографии. Поэтому в последние годы большое внимание получил метод чреспищеводной эхокардиографии, который позволяет избежать снижений амплитуды акустических волн вследствие наличия подкожного жирового слоя и мышц, а также протезированных и кальцинированных клапанов сердца. Чреспищеводная эхокардиография обеспечивает непосредственную близость сканирующей поверхности датчика к стенке сердца и, следовательно, более четкую и ясную визуализацию полостей и клапанов сердца.

При выявлении симптомов инфекционного эндокардита впервые во время беременности необходимо лечение антибиотиками широкого спектра действия. Тактика лечения не отличается от таковой у небеременных. Следует, однако, отметить, что вследствие увеличения ОЦК и скорости клубочковой фильтрации при беременности сокращается период циркуляции в крови антибактериальных препаратов, особенно тех препаратов, которые выводятся через почки (пенициллины, цефалоспорины). Поэтому при возможности целесообразно определение концентрации антибиотиков в крови для подбора адекватной дозы препарата. В период ремиссии или некоторого улучшения состояния больной показано досрочное прерывание беременности по витальным показаниям (артифициальный аборт в ранние и кесарево сечение в поздние сроки беременности) в связи с высоким риском пролонгирования беременности для матери и высокой вероятностью гибели плода. В большинстве случаев единственным путем санирования очага инфекции является операция — удаление инфицированного протеза с репротезированием. Родоразрешение должно производиться в срочном порядке, не дожидаясь созревания легких плода. Методом выбора родоразрешения при любом сроке беременности

akusherstvo.ru

является кесарево сечение в связи с высоким риском отрыва вегетаций и системной эмболизации во втором периоде родов [Campuzano K. et al., 2003].

Четких рекомендаций по профилактике инфекционного эндокардита у пациенток с заболеваниями клапанов сердца не существует. Учитывая тяжесть течения инфекционного эндокардита и его последствия у беременных, подход к каждой пациентке должен быть индивидуальным. В условиях высокого риска развития инфекционного эндокардита (протезированные клапаны сердца, исключая биопротезы и гомотрансплантаты, ранее перенесенный инфекционный эндокардит, сложные врожденные пороки синего типа, такие как транспозиция крупных артерий, тетрада Фалло) за 2–3 дня до предполагаемого срока родов рекомендуется назначение максимальных доз антибиотиков широкого спектра действия с целью профилактики развития местной инфекции и инфицирования в области протезированных клапанов.

Рассмотрим вопрос о необходимости антитромботической терапии при эндокардите клапана — тяжелейшем, потенциально летальном осложнении у больных с искусственными клапанами сердца. Риск тромбоэмболических осложнений при этом достигает 50%, а геморрагических — 14%. Риск тромбоэмболических проявлений выше при остром эндокардите (по сравнению с подострым), поражении митрального клапана (при сопоставлении с аортальным), у больных с эндокардитом механического клапана, чем у пациентов с пораженным собственным клапаном или биопротезом. При применении антикоагулянтной терапии риск тромбозов снижается в 6–9 раз. Поэтому антикоагулянтная терапия у пациентов с эндокардитом при наличии механических клапанов оправданна, несмотря на высокий риск кровотечений. При этом необходимо перейти с варфарина на гепарин (целевое АЧТВ в 1,5–2 раза больше нормы) [Hirsh J., 2005]. Таким образом, появляется больше возможностей контроля антикоагулянтной терапии, особенно в условиях необходимости оперативного вмешательства или развития геморрагических осложнений. У пациентов с биопротезами или при поражении собственных клапанов сердца антикоагулянтная терапия показана только при наличии дополнительных факторов риска (фибрилляции предсердий) в связи с высоким риском тяжелых кровотечений.

Нарушение функции искусственных клапанов сердца. Нарушения функции механических клапанов сердца из-за разрушения запирательных элементов (шарика, диска) и отлома стоек (дужки клапана Bjork–Shiley) описаны, но встречаются очень редко. Долговечность биологических клапанов обратно пропорциональна возрасту пациента. У лиц старше 35 лет 90–95% клапанов сохраняют свою функцию в течение 6–7 лет. К 10 годам таких клапанов остается приблизительно 70–80%. Исследования показали, что у больных моложе 35 лет функция протеза (через 10 лет после имплантации) не изменяется только у 55% пациентов. Кроме того, митральные клапаны разрушаются быстрее, чем аортальные. Возможно, что наряду с несовершенством конструкции биопротезов и особенностями гемодинамики причиной их дегенерации и кальцификации могут быть использующиеся в настоящее время методы консервации, которые не препятствуют проникновению кальция в ткань при различных обменных нарушениях в организме больного. В этом направлении ведутся интенсивные научные поиски.

Паравальвулярные фистулы. Значительно ухудшают результаты протезирования клапанов сердца паравальвулярные фистулы, наблюдающиеся у 1,8–8% больных. Причины их образования — грубый кальциноз фиброзного кольца, наличие инфекции, технические ошибки. Фистулы могут образовываться при токсическом воздействии глутарового альдегида на фиброзное кольцо при вшивании плохо отмытого от консерванта биопротеза. Клинические проявления этого осложнения зависят от величины и объема регургитации. При прогрессирующем нарушении кровообращения рекомендуется операция ушивания фистулы или репротезирование.

Внутрисосудистый гемолиз. Современные модели механических и тем более биологических клапанов не вызывают значительной травмы эритроцитов, и внутрисосудистый гемолиз не играет большой роли даже при многоклапанном протезировании.

Тактика ведения пациенток при нарушении функции искусственных клапанов во время беременности. Во время гестации может возникнуть необходимость в замене собственного пораженного клапана, который не справляется с возросшей нагрузкой, или в реплантации нового клапана при дисфункции протеза, если операция была произведена до беременности. Вопрос о дальнейшем ведении беременности решается индивидуально в зависимости от клинических проявлений и срока беременности совместно с кардиохирургом и кардиологом. Необходимо определение наиболее безопасного времени проведения оперативного вмешательства для матери и плода. По мнению одних авторов, операция замены клапана с использова-

нием искусственного кровообращения может быть выполнена с минимальным возможным риском для матери (послеоперационная летальность при этом составляет 3–6%). Остающийся, тем не менее, значимый риск для плода (летальность около 20–30% в ранних исследованиях) можно уменьшить, выполняя вмешательство во II триместре. В это время удается избежать тератогенных эффектов, возникающих при операциях, проводимых в I триместре, и фетоплацентарной недостаточности III триместра беременности. В качестве альтернативы возможно проведение оперативного вмешательства по замене клапанов сразу после родоразрешения путем кесарева сечения. Первое сообщение об успешно проведенном кесаревом сечении с последующей заменой клапана, используя искусственное кровообращение, относится к 1981 г. Другие авторы на основе исследований показали, что риск для матери минимален, если операция замены клапана проводится в I или во II триместрах; риск для плода минимален, если вмешательство проводится после кесарева сечения и, конечно, когда операция выполняется в ближайшие сроки после родов. Однако важно, что для матери риск повышается при проведении оперативного вмешательства сразу после родов. Так, летальность при замене аортального клапана сразу после операции кесарева сечения составила 11% [Weiss B.M. et al., 1998].

При митральном стенозе у беременных возможно выполнение закрытой митральной комиссуротомии, которая должна выполняться при сроке беременности 14–26 нед. В более поздние сроки (37–39 нед.) необходимо одновременно делать кесарево сечение.

При операциях замены клапанов сердца с использованием искусственного кровообращения у беременной женщины проводят тщательное наблюдение за физиологическим статусом обоих пациентов: матери и плода. Для этого должны использоваться инвазивная катетеризация периферической и легочной артерий, а также мониторинг сокращений матки и ЧСС плода.

Искусственное кровообращение должно поддерживать высокую скорость кровотока и высокое давление, чтобы обеспечить требуемую плацентарную перфузию. Большое внимание уделяется контролю ЧСС плода. В некоторых центрах для предотвращения брадикардии и гипоксии плода при применении искусственного кровообращения считается целесообразным поддерживать нормотермию. Вазопрессоры, особенно α-адренергические агонисты, могут вызывать спазм маточной артерии и сосудов плаценты и приводить к гипоксии плода. Если требуется фармакологическая поддержка прессорами, то низкие дозы допамина (4–8 мг/кг/мин) оказываются достаточными, чтобы обеспечить необходимую поддержку и умеренное расширение маточной артерии.

Прогрессирующее нарушение кровообращения при развитии специфических осложнений требует безотлагательного досрочного прерывания беременности.

Акушерские и перинатальные осложнения. Среди ***акушерских осложнений*** наиболее характерно развитие гестоза (28,9%), что превышает частоту этой патологии во всей популяции больных пороками сердца, где она составляет 17–19,2% [Смирнова Л.М., 1994; Ванина Л.В., 1991]. Частое развитие гестоза у наблюдавшихся больных можно объяснить имеющимися у них сосудистыми нарушениями, тромбофилией, недостаточностью кровообращения и синдромом ДВС.

Развитие позднего гестоза у больных с клапанными протезами сердца способствует нарастанию сердечной недостаточности, повышает и без того высокий риск тромбоэмболических осложнений, усугубляя течение ДВС-синдрома. Гестоз участвует наряду с другими причинами (гемодинамические сдвиги, активный ревматизм, нарушения дыхательной функции легких, гемостаза) в формировании плацентарной недостаточности и задержки внутриутробного развития плода.

У большинства пациенток с протезированными клапанами сердца беременность осложняется развитием фетоплацентарной недостаточности, внутриутробной задержкой роста плода, гипоксией плода. Этому способствуют прогрессирующая недостаточность кровообращения, хронический ДВС-синдром, прогрессирующий гестоз, а также исходно имеющиеся тромбофилии и циркуляция АФА.

Частое осложнение беременности — угроза ее прерывания (23,7–80%), что превышает частоту этой патологии (18,6–20%) в общей популяции больных с ССЗ и связывается в настоящее время с циркуляцией АФА у беременных с протезированными клапанами сердца и наличием тромбофилии другого генеза [Смирнова Л.М., 1994; Ванина Л.В., 1991; Макацария А.Д. и др., 2003].

Высокая частота таких осложнений в родах, как преждевременное и раннее излитие околоплодных вод (26%), быстрые и стремительные роды (13,5%), соответствует частоте этой патологии у больных с пороками сердца.

Патологическая кровопотеря в последовом и раннем послеродовом периодах, возникая в несколько раз чаще, чем у здоровых рожениц, составила, по материалам специализированного перинатального центра городской клинической больницы № 67 Москвы, в 1970–1980-е годы 16,8% с тенденцией к снижению в последующие годы до 4,5% [Смирнова Л.М., 1994; Макацария А.Д. и др., 2003]. Объем и частота патологической кровопотери имеют прямую зависимость от стадии недостаточности кровообращения. Она достигает 11,6–30,7% у декомпенсированных больных и зависит в основном от изменений системы гемостаза и реологических свойств крови.

У больных с клапанными протезами сердца патологическая кровопотеря в последовом и раннем послеродовом периодах встречается наиболее часто, что, по мнению ряда авторов, в значительной мере обусловлено изменениями системы гемостаза как в результате кардиальной патологии, так и вследствие постоянного приема антикоагулянтов.

В наших наблюдениях патологическая кровопотеря в последовом и раннем послеродовом периодах развилась у 11,4% больных, гематомы мягких тканей передней брюшной стенки — у 8,5% больных.

Согласно нашим данным, осложненное течение беременности у женщин, перенесших протезирование клапанов сердца, привело к формированию ***перинатальной патологии:*** нарушение маточно-плацентарного кровотока было отмечено у 85% беременных; СЗРП — у 41%; хроническая гипоксия — у 23,8% [Смирнова Л.М., 1994]. Перечисленные показатели имеют достоверную тенденцию к ухудшению у беременных с недостаточностью кровообращения II–III ст. по сравнению с беременными при недостаточности кровообращения 0–I ст. При анализе физического и функционального состояния новорожденных, рожденных от матерей с протезированными клапанами сердца (n = 144) в период с 1971 по 1991 г., наблюдавшихся в специализированном кардиологическом родильном доме № 67, были выявлены следующие отклонения: недоношенность (20,4%), асфиксия при рождении (32,2%), гипотрофия (25,6%), признаки нарушения мозгового кровообращения (20,4%), геморрагический синдром (15,1%). Частота аномалий развития составила 3,3% и не превысила таковую у других больных из популяции с пороками сердца (3–4%). Однако у 16,4% были выявлены стигмы дизэмбриогенеза, а у 5,5% детей — сочетание 3 признаков и более. Подобные «малые аномалии» развития наиболее часто выявлялись у детей с задержкой внутриутробного развития. Одной из причин этого явления может быть широкое использование фенилина в этой популяции беременных. Геморрагический синдром в основном развивается у недоношенных новорожденных, перенесших острую и хроническую гипоксию, с признаками задержки роста. Тяжелый геморрагический синдром (1,3%), приведший к летальному исходу, — результат тяжелой внутриутробно развившейся формы ДВС-синдрома и трансплацентарного перехода непрямых антикоагулянтов (фенилина) при их неадекватном применении у матерей. Суммарно летальность у новорожденных составила 3,9% [Смирнова Л.М., 1994].

Наименьший риск развития кардиологических, специфических, акушерских и перинатальных осложнений отмечается у больных после протезирования аортального клапана с хорошими результатами, при отсутствии сердечно-легочной недостаточности во время беременности. В то же время у беременных с протезом митрального клапана и у пациенток после многоклапанного протезирования беременность приводила к ухудшению показателей кардиореспираторной системы и системы гемостаза и, следовательно, к высокой частоте осложнений, как со стороны матери, так и плода.

* * *

Беременность и роды у женщин с протезированными клапанами обычно сопряжены с высоким риском. Однозначного ответа на вопрос о выборе антикоагулянтов у таких больных не существует до сих пор. Следует отметить, что физиологическая гиперкоагуляция, свойственная беременным, часто впервые выявляет фоновые врожденные и/или приобретенные нарушения в системе гемостаза, которые ранее могли быть бессимптомными. Наличие в анамнезе СПП, тяжелых акушерских осложнений (тяжелых форм гестоза, тяжелой фетоплацентарной недостаточности, антенатальной гибели плода, ПОНРП, тромбоэмболий) служит показанием к исследованию на генетические формы тромбофилии и АФС. Важно помнить, что ряд пороков сердца может существовать в рамках первичного синдрома, а некоторые состояния (в т.ч. и инфекционный эндокардит как частое показание для протезирования клапанов сердца) могут индуцировать развитие вторичного АФС. Наличие врожденных и/или приобретенных тромбофилий может быть одной из причин, объясняющих неудачи антикоагулянтной терапии у пациентов с искусственными клапанами сердца, резистентность к варфарину, «плавающие» показатели системы гемостаза и трудности с подбо-

akusher-lib.ru

ром адекватной дозы противотромботических препаратов. Отмечено, что контроль терапии варфарином у пациентов с АФС сопряжен со значительными трудностями. В присутствии волчаночного антикоагулянта возможно удлинение коагуляционных тестов, при этом значения МНО могут неадекватно отражать уровень антикоагуляции. Кроме того, в ряде случаев у пациентов с АФС наблюдаются выраженные скачки МНО [Khamashta M.A., 2006]. Следовательно, у таких пациентов повышается риск как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. Естественно, наличие генетических и приобретенных тромбофилий способствует еще большей декомпенсации системы гемостаза. Именно у таких больных особое значение имеет подбор антикоагулянтов и контроль антитромботической терапии по маркерам тромбофилии (D-димер, ТАТ, F1+2).

Таким образом, пациентки с искусственными клапанами сердца представляют группу высокого риска по развитию как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. В I триместре беременности возможен переход на НМГ до 13-й недели, так как тератогенные эффекты варфарина реализуются в период с 6-й по 12-ю неделю беременности, под контролем анти-Ха-активности и D-димера. Во II триместре возможно применение варфарина с регулярным контролем МНО и D-димера, при этом повышение маркеров тромбофилии может быть первым проявлением неэффективности терапии, что требует ее коррекции или замены на НМГ. Не позже 35–36-й недели необходимо повторно осуществить переход на НМГ с целью предотвращения геморрагических осложнений у матери и плода. В послеродовом периоде пациентку вновь необходимо переключить на варфарин, при этом период одновременного применения варфарина и НМГ должен быть не менее 7 дней вследствие более быстрого подавления синтеза витамин-К-зависимых антикоагулянтных факторов, чем прокоагулянтных, и наличия риска парадоксальных тромбозов. У женщин с отягощенным акушерским анамнезом, ревматическими пороками сердца, инфекционным эндокардитом в анамнезе большое значение для оценки рисков, подбора антикоагулянтной профилактики и прогнозирования исходов имеет определение АФА и генетических форм тромбофилии.

Литература

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.

Ванина Л.В. Беременность и сердечно-сосудистая патология. — М.: Медицина, 1991. — С. 223.

Смирнова Л.М. Беременность и роды после протезирования клапанов сердца: Дис. … д-ра мед. наук. — М., 1994.

Badduke B.R., Jamieson W.R., Miyagishima R.T. et al. Pregnancy and childbearing in a population with biologic valvular prostheses // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1991. — V. 102 (2). — P. 179–186.

Barbosa P.J., Lopes A.A., Feitosa G.S. et al. Prognostic factors of rheumatic mitral stenosis during pregnancy and puerperium // Arq. Bras. Cardiol. — 2000. — V. 75 (3). — P. 215–224.

Bates S.M., Greer I.A., Hirsh J. et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004. — V. 126 (3). — P. 627–644.

Bonow R.O., Carabello B., de Leon A.C. et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease) // J. Heart Valve. Dis. — 1998. — V. 7 (6). — P. 672–707.

Campuzano K., Roqu H., Bolnick A. et al. Bacterial endocarditis complicating pregnancy: case report and systematic review of the literature // Arch. Gynecol. Obstet. — 2003. — V. 268. — P. 251–255.

Chambers J.C., Somerville J., Stone S. et al. Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: long-term results of the pioneer series // Circulation. — 1997. — V. 96 (7). — P. 2206–2214.

Chan W.S., Anand S., Ginsberg J.S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature // Arch. Intern. Med. — 2000. — V. 160 (2). — P. 191–196.

Chesebro J.H., Adams P.C., Fuster V. Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1986. — V. 8 (6). — P. 41–56.

Dore A., Somerville J. Pregnancy in patients with pulmonary autograft valve replacement // Europ. Heart J. — 1997. — V. 18 (10). — P. 1659–1662.

Elkayam U., Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part 2: prosthetic valves // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2005. — V. 46 (3). — P. 403–410.

Elkayam U., Singh H., Irani A. et al. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. — 2004. — V. 9 (2). — P. 107–115.

FDA Med Watch. http://www.fda.gov/medwatch.

Frewin R., Chisholm M. Anticoagulation of women with prosthetic heart valves during pregnancy // Brit. J. Obstet. Gynaecol. — 1998. — V. 105 (7). — P. 683–686.

Ginsberg J.S., Bates S.M. Management of venous thromboembolism during pregnancy // J. Thromb. Haemost. — 2003. — V. 1 (7). — P. 1435–1442.

Goldsmith I., Turpie A.G., Lip G.Y. Valvar heart disease and prosthetic heart valves // B.M.J. — 2002. — V. 325 (7374). — P. 1228–1231.

Grunkemeier G.L., Li H.H., Naftel D.C. et al. Long-term performance of heart valve prostheses // Curr. Probl. Cardiol. — 2000. — V. 25 (2). — P. 73–154.

Hameed A., Karaalp I.S., Tummala P.P. et al. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2001. — V. 37 (3). — P. 893–899.

Hirsh J. Guidelines for antithrombotic therapy. — 5th ed. — Hamilton; London: BC Decker Inc., 2005. — 121 p.

Hung L., Rahimtoola S.H. Prosthetic heart valves and pregnancy // Circulation. — 2003. — V. 107 (9). — P. 1240–1246.

Idir M., Madonna F., Rondant R. Collapse and massive pulmonary edema secondary to thrombosis of a mitral mechanical heart valve prosthesis during low-molecular weight heparin therapy // J. Heart Valve Dis. — 1999. — V. 8. — P. 303–304.

Iturbe-Alessio I., Fonseca M.C., Mutchinik O. et al. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves // New Engl. J. Med. — 1986. — V. 315 (22). — P. 1390–1393.

Jaigobin C., Silver F.L. Stroke and pregnancy // Stroke. — 2000. — V. 31. — P. 2948–2951.

Jamieson W.R., Lemieux M.D., Sullivan J.A. et al. Medtronic intact porcine bioprosthesis: 10 years' experience // Ann. Thorac. Surg. — 1998. — V. 66 (6). — P. 118–121.

Jamieson W.R., Miller D.C., Akins C.W. et al. Pregnancy and bioprostheses: influence on structural valve deterioration // Ann. Thorac. Surg. — 1995. — V. 60 (2). — P. 282–286.

Jamieson W.R., Rosado L.J., Munro A.I. et al. Carpentier–Edwards standard porcine bioprosthesis: primary tissue failure (structural valve deterioration) by age groups // Ann. Thorac. Surg. — 1988. — V. 46 (2). — P. 155–162.

Khamashta M.A. Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome. — 2th ed. — London: Springer, 2006. — 598 p.

Kim B.J., An S.J., Shim S.S. et al. Pregnancy outcomes in women with mechanical heart valves // J. Reprod. Med. — 2006. — V. 51 (8). — P. 649–654.

Kutteh W.H. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — V. 174 (5). — P. 1584–1589.

Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer // New Engl. J. Med. — 2003. — V. 349. — P. 146–153.

Lengyel M., Fuster V., Keltai M. et al. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. Consensus Conference on Prosthetic Valve Thrombosis // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1997. — V. 30 (6). — P. 1521–1526.

Leonhardt G., Gaul C., Nietsch H.H. et al. Thrombolytic therapy in pregnancy // J. Thromb. Thrombolysis. — 2006. — V. 21 (3). — P. 271–276.

Levine H.J., Pauker S.G., Eckman M.H. Antithrombotic therapy in valvular heart disease // Chest. — 1995. — V. 108 (4). — P. 360–370.

North R.A., Sadler L., Stewart A.W. et al. Long-term survival and valve-related complications in young women with cardiac valve replacements // Circulation. — 1999. — V. 99 (20). — P. 2669–2676.

O'Brien M.F., Harrocks S., Stafford E.G. et al. The homograft aortic valve: a 29-year, 99,3% follow up of 1,022 valve replacements // J. Heart Valve Dis. — 2001. — V. 10 (3). — P. 334–344.

Oran B., Lee-Parritz A., Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy // Thromb. Haemost. — 2004. — V. 92 (4). — P. 747–751.

Parry A.J., Westaby S. Cardiopulmonary bypass during pregnancy // Ann. Thorac. Surg. — 1996. — V. 61 (6). — P. 1865–1869.

Rahimtoola S.H. Choice of prosthetic heart valve for adult patients // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2003. — V. 41 (6). — P. 893–904.

Roudaut R., Lafitte S., Roudaut M.F. et al. Fibrinolysis of mechanical prosthetic valve thrombosis: a single-center study of 127 cases // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2003. — V. 41 (4). — P. 653–658.

Sadler L., McCowan L., White H. et al. Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves // B.J.O.G. — 2000. — V. 107 (2). — P. 245–253.

Salem D.N., Stein P.D., Al-Ahmad A. et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on

Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004. — V. 126 (3). — P. 457–482.

Siu S.C., Sermer M., Colman J.M. et al. Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease // Circulation. — 2001. — V. 104 (5). — P. 515–521.

Spandorfer J., Konkle B., Merli G.J. Management and prevention of thrombosis in primary care. — N.Y., 2001. — 349 p.

Srivastava A.K., Gupta A.K., Singh A.V. et al. Effect of oral anticoagulant during pregnancy with prosthetic heart valve // Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann. — 2002. — V. 10 (4). — P. 306–309.

Takkenberg J.J., Dossche K.M., Hazekamp M.G. et al. Dutch Ross Study Group. Report of the Dutch experience with the Ross procedure in 343 patients // Europ. J. Cardiothorac. Surg. — 2002. — V. 22 (1). — P. 70–77.

Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // Europ. Heart J. — 2003. — V. 24 (8). — P. 761–781.

Tong A.T., Roudaut R., Ozkan M. et al. Prosthetic Valve Thrombolysis-Role of Transesophageal Echocardiography (PRO-TEE) Registry Investigators.Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: results of the international PRO-TEE registry // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2004. — V. 43 (1). — P. 77–84.

Turpie A.G., Gent M., Laupacis A. et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement // New Engl. J. Med. — 1993. — V. 329 (8). — P. 524–529.

Verstraete M., Fuster V., Topol E.J. Cardiovascular thrombosis: thrombocardiology and thromboneurology. — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. — 971 p.

Vitale N., De Feo M., De Santo L.S. et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1999. — V. 33 (6). — P. 1637–1641.

Weiss B.M., von Segesser L.K., Alon E. et al. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984–1996 // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — V. 179 (6). — P. 1643–1653.

Wesseling J., Van Driel D., Heymans H.S. et al. Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children // Thromb. Haemost. — 2001. — V. 85 (4). — P. 609–613.

Yun K.L., Miller D.C., Moore K.A. et al. Durability of the Hancock MO bioprosthesis compared with standard aortic valve bioprostheses // Ann. Thorac. Surg. — 1995. — V. 60 (2). — P. 221–228.

akusherstvo.ru

ГЛАВА 15 ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Тромботические осложнения относятся к наиболее серьезным, потенциально смертельным осложнениям вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Первый подобный случай был писан Mozes в 1965 г.

Частота использования искусственных репродуктивных технологий продолжает активно увеличиваться. Так, в 2004 г. в Европе эти методики были применены более чем у 250 тыс. женщин [Nelson S.M. et al., 2008]. У пациенток, включаемых в программы ЭКО, имеет место объективно более высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ). Это связано с их более старшим возрастом, высокой распространенностью метаболического синдрома и сопутствующей патологии. Нельзя также не учитывать четкую взаимосвязь между бесплодием и тромбофилическими состояниями, как генетически обусловленными, так и приобретенными, включая антифосфолипидный синдром. Несмотря на то что частота ВТЭ у этой группы пациенток, согласно мировым данным, не высока (0,08–0,11%) [Chan W.S. et al., 2006], учитывая тяжелые осложнения венозного тромбоэмболизма, в т.ч. и фатальные, а также повышенный риск ВТЭ у пациенток, включаемых в программы ЭКО, этот вопрос требует особого внимания.

Исходя из патогенеза синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и риска венозных и артериальных тромбозов, связанных с процедурой ЭКО, а также с целью повышения эффективности имплантации наилучшим представляется профилактика проявлений генетической и приобретенной тромбофилии еще на этапе планирования процедуры стимуляции яичников. Подготовка к ЭКО должна включать на первом этапе выявление формы тромбофилических нарушений, что позволяет в последующим правильно спланировать подготовку к ЭКО и дифференцированно подойти к назначению терапии таким пациенткам.

15.1. Изменения гемостаза, связанные со стимуляцией овуляции. Оценка факторов риска

Стимуляция овуляция приводит к возникновению состояния гиперэстрогении. При этом, как и в случае применения оральных контрацептивов и препаратов заместительной гормональной терапии, в результате воздействия экзогенных эстрогенов формируется состояние гиперкоагуляции.

Работы, посвященные изучению влияния сверхфизиологических уровней эстрогенов на систему гемостаза, очень ограничены. Кроме того, интерпретация их итогов осложняется использованием различных протоколов стимуляции овуляции, а также тем, что в эти исследования было включено очень небольшое количество пациенток. В целом результаты этих исследований свидетельствуют о том, что уровни эстрадиола коррелируют с концентрацией фибриногена, уровнями D-димера и резистентностью к активированному протеину С (APC) [Rogolino A. et al., 2003]. Кроме того, стимуляция овуляции также ассоциируется с увеличением уровней некоторых факторов свертывания крови: акцелератора-глобулина (FV), фибриногена (FI), фактора фон Виллебранда.

akusher-lib.ru

Одновременно выявляется повышение маркеров активации система гемостаза — фрагментов F1+2 и D-димера, нарушение функций эндогенной антикоагулянтной системы, что проявляется снижением уровней антитромбина и протеина S. Резистентность к APC увеличивается при стимуляции овуляции и сохраняется на повышенном уровне при проведении поддержки лютеиновой фазы.

Важно отметить, что нарушение функции естественных антикоагулянтов и развитие резистентности к APC представляет особый риск у пациенток с мутацией FV Leiden и АФС, когда уже исходно имеющаяся резистентность к APC определяет фоновое повышение риска тромбоэмболических осложнений.

В еще большей степени эти изменения гемостаза развиваются при СГЯ. Последний сопровождается повышением уровней фибриногена, D-димера, комплексов тромбин–антитромбин и F1+2, снижением уровня прекалликреина и тканевого фактора [Kodama H. et al., 1996], причем эти изменения сохраняются в течение нескольких недель. Интересно, что повышенные уровни D-димера и комплексов тромбин—антитромбин ассоциируются с неудачами ЭКО [Rogolino A. et al., 2003]. Подобная взаимосвязь между избыточной активацией коагуляции и неудачными результатами ЭКО еще раз подтверждает важность механизмов гемостаза в процессе имплантации. В отличие от нормальных циклов стимуляции овуляции, когда наблюдаются минимальные изменения гематокрита, при СГЯ имеет место выраженная гемоконцентрация, что многократно повышает риск ВТЭ.

Следует обратить внимание на то, что клиническая картина ВТЭ при стимуляции овуляции редко развивается до введения ХГЧ. Это наблюдение поставило перед учеными вопрос о роли ХГЧ для активации системы гемостаза. Было показано, что после назначения ХГЧ происходит повышение уровней FI, протромбина (FII), FV, проконвертина (FVII), антигемофильного глобулина/антигемофильного глобулина А (FVIII) и Кристмас-фактора/антигемофильного фактора В (FIX). Вслед за такой активацией прокоагулянтных механизмов с задержкой на 2 дня запускаются фибринолитические механизмы, пик активности которых достигается через 8 дней [Kodama H. et al., 1996]. Кроме того, при использовании очищенного фолликулостимулирующего гормона мочевого происхождения, который также содержит ХГЧ, наблюдается снижение уровней протеина С и антитромбина, в то время как для рекомбинантного ФСГ эти изменения не были статистически достоверными по сравнению с женщинами с нормальным менструальным циклом [Ricci G. et al., 2004].

Таким образом, гиперкоагуляция, связанная с гиперэстрогенией, имеющая место во время стимуляции овуляции, может усиливаться под действием ХГЧ, что наблюдается и во время физиологической беременности.

Риск ВТЭ при использовании ВРТ. Несмотря на описанные выше выраженные изменения гемостаза, которые возникают при использовании ВРТ, общая частота ВТЭ в абсолютных значениях остается невысокой. В большинстве случаев для развития ВТЭ требуется «синергичный» эффект нескольких факторов риска. В целом риск ВТЭ у женщин, включенных в программы ЭКО, в 10 раз превышает риск ВТЭ у пациенток репродуктивного возраста, который составляет 2–3 на 10 тыс. чел./год. В то же время при наличии СГЯ тромбоэмболические осложнения развиваются у одной из 128 женщин. Таким образом, риск ВТЭ по сравнению с общей популяцией возрастает в 20–40 раз [Rao A.K. et al., 2005].

Согласно недавнему обзору S.M. Nelson и соавт. (2008), при литературном поиске авторам удалось идентифицировать 109 описанных случаев тромбоэмболических осложнений, связанных с использованием ВРТ. В 70% имели место венозные тромбоэмболические осложнения.

Интересно, что, в отличие от наиболее часто развивающихся во время беременности илиофеморальных тромбозов, у этих пациентов преобладали тромбозы глубоких вен верхних конечностей, включая тромбозы подключичной и внутренней яремной вен. В качество одного из возможных патофизиологических механизмов этого явления считают особенности дренирования перитонеальной жидкости, содержащей высокие уровни эстрогенов, в грудной лимфатический проток. В этом случаев, вероятно, роль играет сочетание нескольких факторов: анатомических особенностей; состояния гиперкоагуляции, обусловленного экзогенными факторами; и наличия тромбофилий.

В 30% случаев тромбозы развиваются у женщин, у которых беременность не наступила. Более того, время до возникновения тромбоза оказалось больше, чем было принято считать ранее. В среднем тромбоэмболические осложнения проявляются через 40 дней после переноса эмбриона и через 27 дней после индукции овуляции [Chan W.S. et al., 2008]. У женщин с СГЯ тромбоэмболические осложнения развивались от нескольких дней до нескольких недель после разрешения симптомов.

Важно отметить, что у пациенток с ВТЭ более чем в 40% случаев была выявлена тромбофилия, у женщин с артериальными тромбозами частота подтвержденных тромбофилий была ниже и составила 19%. Артериальные тромбозы у пациенток, включенных в программы ЭКО, развиваются реже, чем венозные, и в более короткие сроки: в среднем через 10 дней после переноса эмбриона и через 8,3 дня после введения ХГЧ.

Суммарная характеристика тромбозов, ассоциированных с ЭКО, представлена в табл. 15.1.

Оценка факторов риска. Перед включением пациенток в программы ВРТ необходима индивидуальная оценка факторов риска. Включая наличие тромбофилических состояний, отягощенного семейного и личного тромботического анамнеза, индекса массы тела, сопутствующих заболеваний, возраста (старше 40 лет).

Важно отметить, что многократные неудачи ЭКО ассоциируются с высокой частотой тромбофилий, таким образом, эти пациентки относятся к группе повышенного риска по развитию тромбоэмболических осложнений. Так, мутации FV Leiden, протромбина G20210A, MTHFR C677T были с более высокой частотой выявлены у женщин с 3 неудачами ЭКО и более по сравнению с пациентками, забеременевшими с первой попытки, или с теми, у которых беременность наступила спонтанно [Qublan H.S. et al., 2006].

Таким образом, пациенты из этой группы могут быть подвержены значительно более высокому развитию тромбоэмболических осложнений. У таких женщин мы настоятельно рекомендуем проводить обследование на наличие наследственных и приобретенных форм гемостаза. Это позволяет нам уже на этапе фертильных циклов начать патогенетически обоснованную профилактику с применением низкомолекулярного гепарина, обеспечивающую создание оптимальных условий для имплантации и профилактику ВТЭ.

Особое внимание следует обратить на высокую частоту АФС у пациенток, включенных в программы ВРТ, которая составляет 10–48% по сравнению с 1–5% в общей популяции [Nelson S.M. et al., 2008]. У таких пациенток повышен риск неудач ЭКО, нарушений имплантации и тромбоэмболических осложнений.

Наличие генетических форм тромбофилий, особенно их сочетание с АФС, однонаправленность действия различных форм тромбофилии могут быть причиной клинически не диагностированных ранних преэмбриональных потерь. Антифосфолипидные антитела повышают экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 и тканевого фактора, что усиливает протромботические механизмы и снижает активность фибринолиза, приводя к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта.

Если считать тромбофилию постоянно персистирующим фактором у женщин с генетической тромбофилией или АФС, то первые ее эффекты представляются как дефекты имплантации плодного яйца, недостаточная глубина инвазии трофобласта, неполноценная плацентация и, как следствие, эндотелиопатия. Предполагается возможная этиологическая роль АФА в генезе бесплодия и привычного выкидыша, препятствующих развитию цитотрофобласта в синцитиотрофобласт на ранних сроках беременности.

С нашей точки зрения, новая эра в понимании этиологии и патогенеза бесплодия и неудач ЭКО (в т.ч. преэмбриональных потерь беременности — после ЭКО) началась с открытия новых наиболее часто встречающихся в общей популяции генетических дефектов гемостаза тромбофилического характера и АФС, а также с установления роли тромбофилии в патологии процессов имплантации плодного яйца, плацентации и более поздних нарушениях маточно-плацентарной перфузии.

Таблица 15.1

Характеристика тромбоэмболических осложнений у пациенток, включенных в программы экстракорпорального оплодотворения

Характеристика	Венозные тромбозы	Артериальные тромбозы
Локализация	Подключичная, подмышечная, яремная вена в 75% случаев	Инсульт в 65% случаев
Наличие СГЯ	77%	78%
Тромбофилия	34%	Нет данных
Связь с беременностью	85%	35%
Сроки развития	От 2 дней до 22 нед. гестации	Через 2 нед. после введения ХГЧ

Примечание: СГЯ — синдром гиперстимуляции яичников; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека.

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания PAI-1, тканевого фактора и снижение уровней активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов (t-PA и u-PA), металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора — эндотелина-1. Эти физиологические механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлены на предотвращение образования геморрагии при дальнейшей инвазии трофобласта. Со своей стороны бластоциста синтезирует t-PA и u-PA и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их излишний синтез в свою очередь регулируется хорионическим гонадотропином.

В процессе «дозированного» разрушения матрикса под действием ферментов, выделяемых бластоцистой, клетки эндометрия, которые содержат определенное количество экстраваскулярного фибрина, не фагоцитируются, а как бы «отодвигаются» посредством «контактного ингибирования». Эта фаза процесса имплантации носит название «аваскулярной», или «гистиотрофной». Следует отметить, что это наиболее уязвимая фаза имплантации: часто такие факторы, как вирусы, токсины, антитела и пр., могут непосредственно влиять на полноценность имплантации.

С точки зрения влияния тромбофилии, среди наиболее яркого примера можно привести полиморфизм-1 и другие генетически обусловленные дефекты фибринолиза с повышением уровня PAI-1, гиперфибриногенемией и АФА. Так, согласно нашим данным (Ж.Г. Джанджгавы, В.О. Бицадзе), тромбофилия как сложный интегральный (с нашей точки зрения, и инициальный) фактор неудачи ЭКО была обнаружена у 90% пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе. Таким образом, проведение подготовки к ЭКО женщин с бесплодием и тромбофилией требует особого похода.

15.2. Рекомендации по профилактике тромбозов у пациенток, включенных в программу ЭКО

При планировании ЭКО к выбору профилактики венозных тромбоэмболических осложнений следует подходить индивидуально, взвешивая все факторы риска. Крайне важна профилактика СГЯ, которая подразумевает:

- индивидуальные процедуры IVF;
- дифференцированный подход к пациенткам с низким и нормальным/высоким овариальным резервом (определение уровней АМГ и количества антральных фолликулов);
- введение ХГЧ только при приемлемом уровне эстрадиола;
- применение микронизированного прогестерона, а не ХГЧ в лютеиновую фазу;
- применение агонистов гонадотропин-рилизинг факторов;
- более широкая практика применения трансфера криоэмбрионов (особенно у пациенток с тромбофилией);
- профилактика с использованием НМГ (антикоагулянтный и противовоспалительный эффекты) у пациенток с СГЯ в анамнезе, с тромбофилией и многократными неудачами IVF;
- метформин и миоинозитол при СПКЯ и метаболическом синдроме;
- изучение семейного и личного тромботического анамнеза, СГЯ в анамнезе;
- обследование на тромбофилию пациенток с СГЯ, многократными неудачами IVF, тромбозами в анамнезе;
- снижение риска многоплодной беременности путем трансфера одного эмбриона.

Особое внимание необходимо уделить оценке состояния системы гемостаза, включая наследственные и приобретенные формы тромбофилии (табл. 15.2).

Препаратами выбора для лечения и профилактики тромботических осложнений у пациенток, включенных в программы ЭКО, являются НМГ. НМГ должны назначаться всем пациенткам, находящимся на стационарном лечении по поводу СГЯ. Согласно последним рекомендациям, в условиях СГЯ терапия НМГ должна проводиться всем пациенткам в течение минимум 3 месяцев после разрешения симптомов и в течение 3 нед., если беременность не наступила [Bates S.M. et al., 2012]. Показания к профилактическому назначению НМГ при планировании программы ЭКО определяются индивидуально в зависимости от результатов оценки факторов риска у пациентки с учетом ее личного и семейного тромботического анамнеза, наличия тромбофилии, приобретенных факторов риска венозных и артериальных тромбозов (табл. 15.3). Введение НМГ следует начинать с утра в день стимуляции овуляции гонадотропинами. Для сведения к минимуму геморрагических осложнений во время забора яйцеклетки в день процедуры НМГ вводить не следует; инъекции НМГ возобновляют на следующий день. В день переноса эмбриона с утра НМГ не вводится.

akusherstvo.ru

Таблица 15.2

Оценка риска тромботических осложнений перед началом программы ЭКО

Тактика при оценке риска	Критерии оценки
Выявление женщин, относящихся к группе высокого риска по развитию СГЯ	Молодой возраст Синдром поликистозных яичников Предыдущий ответ на стимуляцию Уровень антимюллерова гормона
Выявление женщин из группы высокого риска по развитию артериальных тромбозов в программе ЭКО	Отягощенный личный и семейный анамнез по артериальным тромбозам Факторы риска: курение, дислипидемия, мигрени, возраст, сахарный диабет Антифосфолипидный синдром
Выявление женщин из группы высокого риска по развитию венозных тромбозов в программе ЭКО	Личный анамнез ВТЭ Семейный анамнез ВТЭ у родственников первой степени родства моложе 50 лет Тромбофилия (мутации FV Leiden и протромбина G20210A, дефицит антитромбина III, протеинов C и S, антифосфолипидный синдром) Другие факторы риска: возраст > 35 лет, ожирение, иммобилизация
Оценка риска	Артериальный тромбоз в анамнезе: ЭКО противопоказано ВТЭ в анамнезе и/или тромбофилия: необходима профилактика с применением НМГ
В процессе стимуляции овуляции	Индивидуальный подход, направленный на снижение риска СГЯ При развитии СГЯ НМГ в течение 3 мес.
В процессе программы ЭКО: профилактика артериальных тромбозов	Оценка необходимости применения эстрогенсодержащих препаратов, особенно у женщин старше 35 лет и при наличии факторов риска Отказ от курения Применение низких доз аспирина? (по данному вопросу продолжаются исследования)
В процессе программы ЭКО: профилактика венозных тромбозов	Оценка необходимости применения эстрогенсодержащих препаратов Компрессионные чулки у пациенток с ВТЭ в анамнезе НМГ в течение 3 нед., если беременность не наступила и 3 мес. или в течение всего срока гестации в зависимости от факторов риска при наступлении беременности

Примечание: ВТЭ — венозный тромбоэмболизм; НМГ — низкомолекулярный гепарин; СГЯ — синдром гиперстимуляции яичников.

Нами разработана тактика подготовки к ЭКО и ведения беременности у пациенток с бесплодием и тромбофилией.

При подготовке пациенток с бесплодием, повторными неудачами ЭКО и тромбофилиями к программе ЭКО мы проводим дифференцированную противотромботическую профилактику в зависимости от причины тромбофилии и степени ее выраженности, а также гирудотерапию в течение 2–3 мес. до программы ЭКО. В качестве антитромботической терапии мы используем НМГ, начиная с фертильного цикла: в процессе стимуляции овуляции. Терапия отменяется за сутки до планируемой пункции и через 12 ч после подсадки эмбрионов возобновляется. У пациенток с АФС параллельно мы назначаем минидозы аспирина 50–100 мг 1 р./сут, начиная с фертильного цикла в зависимости от агрегационной активности тромбоцитов. Всем женщинам назначают витамины, полиненасыщенную жирную кислоту (Омега-3) и антиоксиданты. В случае обнаружения MTHFR C667T обязательно дополнительно прописывают фолиевую кислоту (4 мг/сут), а также витамины группы В. У пациенток с тяжелой тромбофилией, отягощенным личным и семейным анамнезом по тромбозам, отягощенным акушерским анамнезом мы считает необходимым применение НМГ на протяжении всей беременности, а не только в течение I триместра. Начало программы ЭКО у пациенток с тромбофилией, как наследственной, так и приобретенной, в условиях выраженной активации системы гемостаза и/или повышенных уровней антифосфолипидных антител мы считает противопоказанным до проведения адекватной подготовки к беременности с применением антикоагулянтной терапии и нормализации или улучшения показателей системы гемостаза.

Помимо антикоагулянтной терапии в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий патогенетически обоснованно применение миоинозитола (витамин B_8). Через инозитолзависимые белки миоинозитол участвует в сигнальном каскаде инсулина и других важных сигнальных каскадах, обеспечивающих функциональную активность ре-

Таблица 15.3

Рекомендации по профилактике тромбоэмболических осложнений у женщин, включенных в программы ЭКО
(French Biomedicine Agency & French Health Society (HAS) от 15.07.2013)

Риск	Клинические факторы риска	Лабораторные данные	Профилактика
Очень высокий	Редицивирующие ВТЭ, постоянная антикоагулянтная терапия (варфарин или новые пероральные антикоагулянты: ксарелто, прадакса)	Дефицит антитромбина III, антифосфолипидный синдром	НМГ в терапевтических дозах в процессе стимуляции овуляции, в течение всей беременности и в послеродовом периоде
Высокий	Идиопатический тромбоз, ВТЭ, связанный с беременностью или приемом оральных контрацептивов в анамнезе	С или без тромбофилии	НМГ в профилактических дозах в процессе стимуляции овуляции, в течение всей беременности и в послеродовом периоде (6 нед.)
	ВТЭ, связанная с транзиторными факторами риска	Тяжелая тромбофилия	
	Семейный анамнез ВТЭ	Тяжелая тромбофилия	
Средний	ВТЭ, связанная с транзиторными факторами риска	Отсутствие тяжелой тромбофилии	НМГ в течение 3 нед., если беременность не наступила, и минимум 3 мес. в случае наступления беременности
	Семейный анамнез ВТЭ	Отсутствие тяжелой тромбофилии	
	Тяжелый СГЯ без ВТЭ в анамнезе		
Неклассифицируемый	Семейный анамнез по ВТЭ не отягощен	Есть тромбофилия	Индивидуальный подход
	Семейный анамнез ВТЭ	Нет тромбофилии/пациентка не обследована	
	2 и более факторов риска	То же	

Примечание: ВТЭ — венозный тромбоэмболизм; НМГ — низкомолекулярный гепарин; СГЯ — синдром гиперстимуляции яичников.

продуктивной системы, ЦНС, соединительной ткани и пр. Миоинозитол нормализует взаимодействия в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, предупреждает избыточные выбросы ЛГ, инсулина, андрогенов, участвует в инозитолтрифосфат- и Са-зависимой передаче сигнала при развитии трофобласта и плаценты, активирует деление яйцеклетки вплоть до стадии бластоцисты, улучшает качество эмбрионов и увеличивает вероятность имплантации. Немаловажно, что применение миоинозитола позволяет снизить дозы ФСГ, а соответственно риск гиперстимуляции яичников и связанных с этим состоянием осложнений. Более того, применение миоинозитола во время беременности, наступившей после ЭКО, снижает риск развития гестационного диабета, в первую очередь, у пациенток с СПКЯ и гиперинсулинемией. Для получения зрелой яйцеклетки при подготовке к ЭКО миоинозитол применяется в дозе 4 г/сут. У пациенток с СПКЯ, гиперинсулинемией и высоким уровнем ЛГ оптимально начинать подготовку за 3 мес. до гормональной стимуляции.

Подводя итог, еще раз подчеркнем, что профилактика ВРТ-ассоциированных тромботических и нетромботических осложнений остается мультидисциплинарной проблемой и требует мультидисциплинарной стратегии, которая пока отсутствует в протоколах ЭКО. Основные пути снижения ятрогенных эффектов ВРТ подразумевают:

1) профилактику тяжелых форм СГЯ;
2) выявление групп высокого риска развития тяжелого СГЯ, ВТЭ, артериальных тромбозов;
3) тромбопрофилактику.

15.3. Синдром гиперстимуляции яичников

В большинстве случаев возникновение тромбозов связано с синдромом гиперстимуляции яичников, поэтому этому серьезному осложнению мы решили посвятить отдельный раздел.

СГЯ является жизнеугрожающим состоянием, симптомы которого колеблются от легкого недомогания до развития ОРДС, почечной недостаточности и тромбозов. При ЭКО СГЯ развивается у 1–10% женщин. Тромбоэмболически-е осложнения при СГЯ развиваются в 0,04% случаев [Ou et al., 2003].

Патогенез. Репродуктивные технологии включают применение антагонистов или агонистов гонадо-

либерин-рилизинг-гормона для стимуляции яичников и ХГЧ для индукции овуляции. Стимуляция яичников может приводить к их избыточной активации и развитию СГЯ. Развитие этого синдрома связывают с применением экзогенного ХГЧ. Крайне редко СГЯ может возникать при самопроизвольной беременности (чаще в условиях, когда наблюдается повышенная продукция ХГЧ, например при многоплодной беременности), а также при стимуляции овуляции кломифеном цитратом [Avecillas J.F. et al., 2004]. Патогенез СГЯ пока еще мало изучен. Предполагается, что при СГЯ происходит выброс из яичника вазоактивных субстанций (цитокины, ангиотензин, эндотелиальный сосудистый фактор роста). Это приводит к повышению проницаемости сосудов и выходу белков и жидкости в интерстициальное пространство. В результате развиваются асцит, гидроторакс, анасарка, гемоконцентрация и тромбоэмболические осложнения. При СГЯ происходят падение артериального давления, увеличение сердечного выброса, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатоадреналовой системы.

Описаны семейные случаи СГЯ, в т.ч. и рецидивы этого синдрома и его развитие во время беременности у родственников. Это может свидетельствовать о наличии наследственных признаков, определяющих повышенный риск развития этого синдрома. Так, сообщается об обнаружении у пациенток с СГЯ полиморфизма рецепторов ФСГ, которые определяют повышенную чувствительность рецепторов к этому гормону [Smits et al., 2003].

Хотя СГЯ и относится к важному патогенетическому фактору возникновения тромбозов, он наблюдается не во всех случаях. Тяжелые формы СГЯ выявляются у 0,56–6,5% женщин с СГЯ, тогда как тромботические осложнения развиваются у 1 из 128 женщин с СГЯ. Следовательно, помимо СГЯ должны существовать и другие предрасполагающие факторы. Большое значение играет наличие наследственной и приобретенной тромбофилии. Наследственная тромбофилия выявляется у 23% женщин с СГЯ, причем в 18% обнаруживается мутация FV Leiden [Avecillas J.F. et al., 2004].

Опасность ВТЭ после индукции овуляции в 20–40 раз больше, чем в общей популяции беременных. Среди факторов риска развития СГЯ выделяют молодой возраст пациентки, низкую массу тела, наличие синдрома поликистозных яичников. Считается, что у женщин молодого возраста плотность рецепторов гонадотропинов больше, следовательно, выше и чувствительность к ним. У пациенток с СГЯ с достоверно большей частотой выявляются атопии по сравнению с контрольной группой [Enskog A. et al., 1999]. Возможно, нарушение иммунологических механизмов приводит к развитию гиперчувствительности и воспалительного ответа даже в ответ на неспецифические стимуляторы. Риск развития СГЯ во многом определяется видом про-

Таблица 15.4

Классификация синдрома гиперстимуляции яичников

СГЯ	Клинические и лабораторные признаки
Легкий СГЯ	Вздутие живота Слабо выраженная боль в животе Увеличение яичников до < 8 см
СГЯ средней тяжести	Умеренно выраженная боль в животе Тошнота +/– рвота Увеличение яичников до 8–12 см Наличие признаков асцита по данным УЗИ
СГЯ тяжелой степени	Клинически выраженный асцит (в ряде случаев плевральный выпот) Олигурия Гемоконцентрация (гематокрит > 45%) Гипопротеинемия Увеличение яичников > 12 см
Критический СГЯ	Напряженный асцит или массивный плевральный выпот Гемоконцентрация (гематокрит > 55%) Лейкоцитоз > 25 000 Олигурия/анурия Тромбоэмболические осложнения Острый респираторный дистресс-синдром

akusher-lit.ru

Таблица 15.5

Критерии тяжести синдрома гиперстимуляции яичников

Тяжелый СГЯ	Жизнеугрожающий СГЯ
Увеличение размера яичников	Увеличение размера яичников
Асцит, гидроторакс, анасарка	Напряженный асцит, гидроторакс, анасарка
Гематокрит > 45%	Гематокрит > 55%
Лейкоцитоз > 15 000 Олигурия	Лейкоцитоз > 25 000
Креатинин до 1,6 мг/дл	Креатинин > 1,6 мг/мл
Скорость клубочковой фильтрации > 50 мл/мин	Скорость клубочковой фильтрации < 50 мл/мин
Дисфункция печени	Тромбоэмболические осложнения Острый респираторный дистресс-синдром

граммы ЭКО. Риск СГЯ больше при применении агонистов гонадолиберин-рилизинг-гормона, чем при применении его антагонистов [Felberbaum et al., 2003]. Еще меньше риск развития СГЯ при применении кломифена цитрата или менопаузального ХГЧ. К факторам риска СГЯ также относится стремительное увеличение уровня эстрадиола в плазме крови (более 2500 пг/мл), появление множества фолликулов среднего размера по данным УЗИ. Кроме того, если в результате ЭКО наступает беременность, начинается дополнительная выработка эндогенного ХГЧ, что увеличивает риск развития СГЯ.

Таким образом, к общим факторам риска развития СГЯ относятся:

- молодой возраст пациентки (до 35 лет), низкая масса тела, СГЯ в анамнезе, синдром поликистозных яичников;
- использование высоких доз гонадотропинов для стимуляции овуляции;
- применение ХГЧ, а не прогестерона для поддержки лютеиновой фазы;
- большое количество антральных фолликулов в яичнике по данным УЗИ до начала стимуляции овуляции;
- быстрый рост концентрации эстрадиола (> 2500 пг/мл);
- большое число полученных ооцитов (> 20);
- наступление беременности.

Классификация. В 1967 г. E. Rabau предложил классификацию СГЯ. В ней он выделял три клинические категории СГЯ (легкий, средней тяжести, тяжелый) и шесть степеней тяжести, выделенных на основании клинических и лабораторных признаков. В дальнейшем эта классификация была модифицирована R. Mathur и соавт. (2007) (табл. 15.4).

Критерии тяжести СГЯ — нарушение функции печени, гемоконцентрация, лейкоцитоз, почечная недостаточность, анасарка. Выделяют также жизнеугрожающий СГЯ, который включает в себя увеличение размера яичников, развитие острого респираторного дистресс-синдрома, напряженного асцита, гидроторакса, анасарки, перикардиального выпота, тяжелой почечной недостаточности и тромбоэмболические осложнения. Критерии тяжести СГЯ суммированы в табл. 15.5.

СГЯ обычно развивается примерно через 20 дней (в период от 5 до 45 дней) после индукции овуляции [Ou et al., 2003]. Выделяют раннее (через 3–5 дней после назначения овуляторных доз ХГЧ) и позднее начало данного синдрома. Последнее бывает обусловлено нарастанием ХГЧ в условиях наступившей беременности и клинически проявляется как более тяжелая форма.

Клинические проявления СГЯ. Массивный переход жидкости в интерстициальное пространство характеризуется развитием асцита, гидроторакса, перикардиального выпота, электролитными нарушениями, олигурией, гемоконцентрацией, гиповолемическим шоком. Первым проявлением СГЯ обычно бывают дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея. Развитие диареи и рвоты, возникновение одышки, асцита в течение первых 48 ч после назначения ХГЧ свидетельствуют о тяжелом течении заболевания. При физикальном обследовании обнаруживаются прибавка массы тела, увеличение объема живота, симптомы гиповолемии. Через брюшную стенку пальпируются увеличенные яичники. Особое внимание следует уделить осмотру конечностей и шеи, чтобы не пропустить тромбоз.

Данные лабораторных исследований свидетельствуют об электролитных нарушениях (гиперкалиемия и гипонатриемия), гемоконцентрации, гипоальбуминемии, повышении уровня креатинина. Примерно у 30% пациенток — нарушения функции печени (умеренная гиперферментемия). При СГЯ вследствие

akusher.ru

перехода плазмы крови в экстравазальное пространство происходит значительное снижение уровня IgG и IgA в плазме крови, что делает пациентов с СГЯ чувствительными к развитию инфекционных осложнений. При анализе асцитической жидкости характерны высокая концентрация белка, низкое содержание лейкоцитов и высокий уровень эритроцитов.

При УЗИ обнаруживаются множественные фолликулярные кисты и асцит.

Причиной развития дыхательной недостаточности при СГЯ может служить компрессия легких вследствие асцита, плеврита, перикардиального выпота, развития ОРДС, тромбоэмболии, отека легких, ателектаза, внутриальвеолярных кровоизлияний. В большинстве случаев плевральный выпот развивается с двух сторон и наблюдается одновременно с асцитом. Однако описаны случаи возникновения одностороннего плеврального выпота в качестве единственного симптома СГЯ. Односторонний выпот чаще развивается с правой стороны.

Интересно, что если при спонтанно наступившей беременности тромбозы затрагивают преимущественно (в 70% случаев) глубокие вены нижних конечностей (илиофеморальный сегмент), то тромбозы, возникающие вследствие индукции овуляции, локализуются в основном в венах верхней части тела. Хотя увеличение размеров яичников при СГЯ, казалось бы, способствует стазу крови в тазовых венах и венах нижних конечностей, однако в большинстве случаев (60%) тромбозы, связанные с ЭКО, развиваются в яремной, подключичной, подмышечной, а также венах головного мозга. Последнее считается наиболее тяжелым осложнением. Летальность при тромбозе церебральных вен достигает 5–30%, при этом более опасны тромбозы синусов головного мозга. Интересно, что исход тромбозов церебральных вен у беременных и в послеродовом периоде более благоприятный, чем при церебральных тромбозах, не связанных с беременностью. Полное выздоровление, по данным анализа Y. Ou и соавт. (2003), наблюдалось у 49% женщин с церебральными тромбозами и у 79% с тромбозами других локализаций.

В большинстве случаев развиваются венозные тромбозы, однако у 25% пациентов могут иметь место и артериальные тромбозы (в основном — инсульты). В 75% тромбозы развиваются у пациенток с наступившей беременностью, у 66% выявляется СГЯ [Stewart et al., 1997].

По данным H. Kodama и соавт. (1996), маркеры активации коагуляции и фибринолиза (TAT, комплекс плазмин—антиплазмин (PAP)) остаются повышенными после индукции овуляции на протяжении 3–4 нед. у женщин с наступившей беременностью. Поэтому развитие тромбоэмболических осложнений возможно и после купирования симптомов СГЯ. В течение первых 2 дней после стимуляции овуляции активируется коагуляционный каскад и лишь потом — фибринолитическая система. Ранняя активация коагуляции, возможно, может быть причиной развития субклинических тромбозов. Вероятно, меньший диаметр церебральных сосудов объясняет более раннее развитие клинических проявлений при тромбозах данной локализации (в среднем через 10 дней после стимуляции овуляции). Множественные тромбозы мелких сосудов мозга могут протекать практически бессимптомно или проявляться в виде стертой неврологической симптоматики [Yoshii et al., 1999], кроме того, при аутопсии наблюдают множественные тромбозы с вовлечением сосудов мозга различного диаметра.

Возникновение тромбозов связывают с повышением уровня эстрадиола в крови, гемоконцентрацией и гиповолемией. При повышении уровня эстрогенов возрастает содержание тромбоцитов, фибриногена, vWF и снижается уровень антитромбина III. Вследствие гемоконцентрации увеличивается вязкость крови и концентрация факторов коагуляции.

Тромбоэмболические осложнения при СГЯ чаще развиваются у пациенток с генетическими формами тромбофилии (дефицит протеинов C, S, AT III) [Stewart et al., 1997]. Поэтому расширенное исследование системы гемостаза с определением генетических форм тромбофилии и маркеров АФС у пациенток с СГЯ мы считаем обязательным.

Лечение. Специфическое лечение СГЯ отсутствует, а терапия сводится в основном к симптоматической. Симптомы СГЯ обычно проходят самостоятельно с уменьшением уровня ХГЧ (в течение 7 дней у небеременных и 10–20 дней у беременных). Пациенткам требуется полный покой и строгий постельный режим в течение 2–3 нед.

Ежедневно необходим контроль массы тела, диуреза. Рекомендуется выпивать в день более 1 л жидкости, содержащей электролиты. При среднетяжелом и тяжелом СГЯ следует избегать проведения влагалищного обследования в связи с риском разрыва кисты яичника и развития кровотечения. Требуется ежедневный контроль креатинина, электролитов, гематокрита, гемоглобина, клеточного состава крови, печеночных ферментов, коагулограммы, по возможности — β-ХГЧ. Желательно установить подключичный катетер, что связано с меньшим риском развития

тромботических осложнений, чем при наличии периферического катетера.

Если развилась дыхательная недостаточность, а плевральный выпот не наблюдается или рентгенография легких показала сомнительные результаты, то в данном случае требуется исключить диагноз тромбоэмболия легочной артерии, назначая дополнительно компьютерную томографию и вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию.

Обязательный компонент лечения — инфузионная терапия. Ее задачи: восстановление ОЦК, ликвидация гемоконцентрации, борьба с почечной недостаточностью. Предпочтительно вводить физиологический раствор и глюкозу. Восстановление электролитного баланса, повышение осмотического давления крови способствуют переходу жидкости из внеклеточных пространств обратно в сосудистое русло. При выраженной гиповолемии, гемоконцентрации (гематокрит более 45%), гипоальбуминемии (менее 3 г/дл) рекомендуется применение альбумина и/или свежезамороженной плазмы, которая позволяет также корригировать показатели системы гемостаза. При снижении уровня гематокрита до 36–38% для стимуляции диуреза можно назначать фуросемид [Avecillas J.F. et al., 2004].

Важно отметить, что применение диуретиков в условиях гиповолемии и гемоконцентрации, а также их передозировка увеличивают риск развития тромбоэмболических осложнений. Длительность лечения фуросемидом зависит от тяжести симптомов и составляет обычно 2–6 дней [Balacsh J. et al., 1996].

При плевральном выпоте обычно проводится консервативное лечение. Плевральная функция показана при прогрессировании дыхательной недостаточности. Асцит также рекомендуется вести консервативно.

Показания к парацентезу: напряженный асцит, почечная недостаточность, резистентная к консервативной терапии.

Парацентез проводится трансабдоминально или трансвагинально под контролем УЗИ, что позволяет снизить риск повреждения увеличенных яичников. Нормализацию функции почек после парацентеза связывают с восстановлением перфузии почек, венозного оттока, сердечного выброса. У пациенток с тяжелым СГЯ нередко приходится выполнять парацентез 2–3 р./нед. M. Abuzeid и соавт. (2003) предложили применять у таких пациенток постоянный катетер по типу «хвоста свиньи». Также при тяжелом СГЯ было предложено наложение перитонеально венозных шунтов, что позволяет возвращать перитонеальную жидкость в сосудистое русло. При этом удается восполнить потери иммуноглобулинов [Takamizasha et al., 2002].

В связи с повышенным риском развития инфекционных осложнений у пациенток с СГЯ целесообразно профилактическое назначение антибиотиков. Риск инфекционных осложнений можно снизить, применяя инвазивные процедуры (лапароцентез, плевральную пункцию) строго по показаниям. Следует отметить, что в 50% случаев Y. Abramov и соавт. (1998) не выявили возбудителей у пациенток с признаками развития сепсиса. Это может быть связно с тем, что само течение СГЯ — проявление синдрома системного воспалительного ответа, связанного с массивным выбросом цитокинов и играющего ведущую роль в развитии состояния гиперкоагуляции.

Обязательно профилактическое назначения антикоагулянтов (предпочтительно НМГ) под контролем маркеров тромбофилии (D-димер). К препарату первого выбора для лечения тромботических осложнений СГЯ относят НМГ. При стойкой тяжелой неврологической симптоматике, тромбозе венозных синусов возможно проведение прицельного тромболизиса и тромбэктомии. Целесообразно проводить скрининг на наличие генетических форм тромбофилии и АФС, особенно у женщин с СГЯ, а также профилактическое применение НМГ у таких пациенток. Важно обеспечить адекватную инфузионную терапию для снижения гемоконцентрации.

По последним данным, учитывая патогенез СГЯ с развитием гиперкоагуляции, воспаления, ДВС-синдрома, возможным эффективным методом терапии может быть применение рекомбинантного APC, который уже доказал свою эффективность при тяжелом сепсисе [Hitkari J.A. et al., 2006]. Однако эта гипотеза требует дальнейших подтверждений.

Сообщается также о новых подходах к лечению СГЯ, которые основаны пока преимущественно на данных экспериментальных исследований на животных. Для терапии СГЯ, в частности, предлагается применять индометацин, блокирующий синтез простагландинов, которые могут быть одним из патогенетических факторов развития СГЯ. Однако в ретроспективном исследовании R. Borenstein и соавт. (1989) преимуществ использования индометацина показано не было. Одна из теорий патогенеза СГЯ — выброс гистамина и гистаминоподобных субстанций из яичника. Отчасти эту теорию подтверждает тот факт, что аллергии представляют собой факторы риска развития СГЯ. В исследованиях на животных антигистаминные препараты были эффективными для предотвращения развития СГЯ [Gereby et al., 1976], однако для подтверждения этих предположений требуются проспективные исследования с участием человека.

Хирургическое вмешательство, предпочтительно лапароскопическое, необходимо при разрыве и перекруте кисты яичника, кровотечении. Перекрут кисты яичника следует заподозрить при появлении болей в нижнем отделе живота и обнаружении уплотненного болезненного образования при пальпации. Снижение гематокрита может быть связано с восстановлением ОЦК, однако прежде всего при этом следует исключать развитие кровотечения.

Редко при неэффективности консервативного лечения при тяжелом течении СГЯ для снижения уровня ХГЧ требуется прерывание беременности.

Профилактика. Заключается во введении ХГЧ только при приемлемом уровне эстрадиола, применении прогестерона, а не ХГЧ в лютеиновую фазу, альбумина (25% в/в 20–50 г).

Перед ЭКО мы рекомендуем провести обследование системы гемостаза. Особенно это касается женщин с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе и синдромом потери плода, бесплодием невыясненной этиологии, неудачами ЭКО, учитывая роль генетических форм тромбофилий и АФС в развитии этих осложнений. За 3–4 нед. до ЭКО в зависимости от выявленных аномалий системы гемостаза мы рекомендуем назначать терапию НМГ под контролем маркеров тромбофилии (D-димер).

Литература

Abramov Y., Elchalal U., Schenker J.G. Febrile morbidity in severe and critical ovarian hyperstimulation syndrome: a multicentre study // Hum. Reprod. — 1998. — V. 13 (11). — P. 3128–3131.

Abuzeid M.I., Nassar Z., Massaad Z. et al. Pigtail catheter for the treatment of ascites associated with ovarian hyperstimulation syndrome // Hum. Reprod. — 2003. — V. 18 (2). — P. 370–373.

Avecillas J.F., Falcone T., Arroliga A.C. Ovarian hyperstimulation syndrome // Crit Care Clin. — 2004. — V. 20 (4). — P. 679–695.

Balasch J., Fabregues F., Arroyo V. et al. Treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome by a conservative medical approach // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1996. — V. 75 (7). — P. 662–667.

Borenstein R., Elhalah U., Lunenfeld B. et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome: a reevaluated therapeutic approach // Fertil. Steril. — 1989. — V. 51 (5). — P. 791–795.

Chan W.S., Dixon M.E. The «ART» of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications // Thromb. Res. — 2008. — V. 121 (6). — P. 713–726.

Chan W.S., Ginsberg J.S. A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the 'ART' behind the clot // J. Thromb. Haemost. — 2006. — V. 4 (8). — P. 1673–1677.

Enskog A., Henriksson M., Unander M. et al. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization // Fertil. Steril. — 1999. — V. 71 (5). — P. 808–814.

Felberbaum R.E., Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists: will they replace the agonists? // Reprod. Biomed. Online. — 2003. — V. 6 (1). — P. 43–53.

Gergely R.Z., Paldi E., Erlik Y. et al. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome by antihistamine // Obstet. Gynecol. — 1976. — V. 47 (1). — P. 83–85.

Hitkari J.A., Rowe T.P., von Dadelszen P. Activated protein C and the ovarian hyperstimulation syndrome: possible therapeutic implications // Med. Hypotheses. — 2006. — V. 66 (5). — P. 929–933.

Kodama H., Fukuda J., Karube H. et al. Status of the coagulation and fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation syndrome // Fertil. Steril. — 1996. — V. 66 (3). — P. 417–424.

Kodama H., Fukuda J., Karube H. et al. Status of the coagulation and fibrinolytic systems in ovarian hyperstimulation syndrome // Fertil. Steril. — 1996. — V. 66 (3). — P. 417–424.

Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception // Hum. Reprod. Update. — 2008. — V. 14 (6). — P. 623–645.

Qublan H.S., Eid S.S., Ababneh H.A. et al. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure // Hum. Reprod. — 2006. — V. 21 (10). — P. 2694–2698.

Rao A.K., Chitkara U., Milki A.A. Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report // Hum. Reprod. — 2005. — V. 20 (12). — P. 3307–3312.

Ricci G., Cerneca F., Simeone R. et al. Impact of highly purified urinary FSH and recombinant FSH on haemostasis: an open-label, randomized, controlled trial // Hum. Reprod. — 2004. — V. 19 (4). — P. 838–848.

Rogolino A., Coccia M.E., Fedi S. et al. Hypercoagulability, high tissue factor and low tissue factor pathway inhibitor levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome: possible association with clinical outcome // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2003. — V. 14 (3). — P. 277–282.

ГЛАВА 16 ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ

16.1. Общее понятие. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и гемолитико-уремический синдром (ГУС)

В настоящее время ТТП рассматривается как одна из наиболее тяжелых патологий, ассоциированных с микрососудистым тромбозом, которую впервые описал Eli Moschowitz в 1923 г. Он наблюдал 16-летнюю девушку с лихорадкой, анемией, петехиями, параличом и комой. При аутопсии были обнаружены гиалиновые тромбы в микрососудистом русле. В 1955 г. Gasser и соавт. наблюдали 5 детей с острой почечной недостаточностью, сопровождавшейся гемолитической анемией и тромбоцитопенией, и ввели впоследствии в клиническую практику термин *гемолитико-уремический синдром.*

В настоящее время ТТП и ГУС рассматриваются как проявления тромботической микроангиопатии. Этот патологический процесс впервые описали Symmers и соавт. в 1952 г. Так, для тромботической микроангиопатии морфологически характерны утолщение стенок сосудов микроциркуляторного русла (преимущественно капилляров и артериол), отек и слущивание эндотелиальных клеток от базальной мембраны, образование тромбоцитарных сгустков и частичная или полная обструкция просвета пораженного сосуда, при этом периваскулярного воспаления не наблюдают, а тромбы состоят почти исключительно из тромбоцитов. Обструкция просвета сосудов приводит к развитию ишемии и инфарктов органов. Характерным признаком тромботической микроангиопатии считается тромбоцитопения и гемолитическая анемия, что связано с потреблением и разрушением тромбоцитов и эритроцитов в микроциркуляторном русле.

Частота возникновения ТТП точно не известна. По данным T.J. Torok и соавт. (1995), в период с 1968 по 1991 г. заболеваемость ТТП в США составляла 3,7 случаев на 100 тыс. По необъяснимым причинам с 1970–1980 гг. наблюдается неуклонный рост людей, страдающих ТТП. Остается не ясным, связано ли это с увеличением заболеваемости или обусловлено возросшей настороженностью врачей по отношению к этому заболеванию и увеличением частоты его диагностики. Кроме того, причиной повышения смертности от ТТП может быть все большее распространение ВИЧ-инфекции.

Клинические проявления тромботической микроангиопатии зависят от локализации повреждения микрососудов и, следовательно, от вовлечения в патологический процесс различных органов. Так, ТТП характеризуется пентадой симптомов: тромбоцитопения, микроангиопатическая анемия, лихорадка, поражение почек и неврологическая симптоматика. Неврологические проявления ТТП крайне разнообразны и варьируют от небольших нарушений поведения и затуманенности сознания до выраженных сенсорно-моторных нарушений, афазии, судорог и комы. Для ГУС также характерна тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия, но с преимущественным поражением почек.

elkurs-lib.ru

Таким образом, при ТТП преобладают признаки поражения головного мозга, тогда как при ГУС в патологический процесс в основном вовлекаются почки. Кроме того, при ТТП могут наблюдаться боли в животе, панкреатит, гематурия, нарушения сердечного ритма и зрения. Все эти симптомы обусловлены ухудшением микроциркуляции в различных тканях и органах, включая коронарные сосуды, сетчатку, сосуды, кровоснабжающие ЖКТ. Интересно отметить, что в последние несколько лет в значительном проценте случаев (в 5–10%) ТТП манифестирует под маской острого панкреатита. Развитие развернутой картины ДВС-синдрома, тяжелая почечная, дыхательная, печеночная недостаточность обычно для ТТП не характерны.

ГУС в типичных случаях характерен для детского возраста, в то время как ТТП развивается у взрослых преимущественно в возрасте 40 лет. Однако существует и другая форма ГУС, развивающаяся у взрослых и клинически во многом неотличимая от ТТП. Кроме того, лишь у 40% пациентов с ТТП выявляется классическая пентада симптомов. В то же время неврологическая симптоматика при ТТП бывает выражена в 78% случаев, а при ГУС — у $^1/_3$ пациентов [Furlan M. et al., 2001]. При ТТП поражение ЦНС наиболее часто проявляется развитием транзиторных ишемических атак и инсульта. Хотя ТТП относят к достаточно редкой причине острой ишемии головного мозга, в этом случае очень важно вовремя поставить правильный диагноз, так как принципы терапии ТТП и сосудистых заболеваний головного мозга значительно различаются.

Признаки поражения почек при ТТП выявляются в 60% случаев [Ruggenenti P. et al., 2001]. При этом исход поражения почек зависит не от вида патологии (ТТП или ГУС), а определяется прежде всего ранним началом адекватной терапии. Кроме того, при семейной форме заболевания у одного и того же пациента в разное время могут выявляться как эпизоды ГУС, так и ТТП. В связи с этим отдифференцировать ГУС и ТТП, основываясь на клинических данных, часто бывает невозможно. Поэтому подход к классификации ГУС и ТТП был изменен. В настоящее время, основываясь на единстве патологических процессов, в основе которых лежит тромботическая микроангиопатия, ГУС и ТТП объединены в понятие *ТТП/ГУС*. Отдельно выделяют лишь ГУС у детей, вызываемую шига-токсином и шигоподобным токсином и ассоциированную с инфекцией *Shigella* или *E. coli*. Это связано с тем, что методы лечения и исходы при детской форме ГУС значительно отличаются от таковых при ТТП/ГУС взрослых.

После внедрения терапии свежезамороженной плазмой и значительного снижения летальности у больных ТТП удалось проследить дальнейшую судьбу этих пациентов и стало очевидным, что этиология ТТП характеризуется значительным разнообразием, как и дальнейшее течение этого заболевания.

В настоящее время выделяют следующие *формы ТТП:*

- *наследственная* (семейная, врожденная), или синдром Апшоу—Шульмана, обусловленная генетическим дефектом протеазы фактора фон Виллебранда — ADAMTS-13;
- *приобретенная*, развивающаяся за счет формирования антител к ADAMTS-13 или ее ингибитора.

Мутации в гене ADAMTS-13 вызывают значительное снижение уровней этого фермента в плазме крови или выраженное нарушение его активности. При тяжелом генетически обусловленном дефиците ADAMTS-13 эпизоды ТТП могут начинаться с раннего детства, однако у ряда больных заболевание долго не проявляется, вплоть до воздействия какого-либо сильного провоцирующего фактора. Например, триггером для развития первого эпизода ТТП у таких больных может стать беременность. Кроме того, стимулом к возникновению острого эпизода ТТП у больных со сниженной активностью ТТП в плазме крови могут стать различные инфекционные заболевания и септические состояния, сопровождающиеся массивным выбросом провоспалительных цитокинов, а также прием оральных контрацептивов, так как содержащиеся в них эстрогены стимулируют выброс ультравысокомолекулярных мультимеров vWF из эндотелиоцитов. У ряда больных с выраженным наследственным дефицитом ADAMTS-13 (активность ADAMTS-13 в плазме крови менее 5–10%) ТТП принимает хроническое рецидивирующее течение с рождения, а ведущим синдромом становится прогрессирующая почечная недостаточность. Впервые двух таких детей описали Schulman (1960) и Upshaw (1978), в честь которых такая рецидивирующая форма ТТП с преимущественным поражением почек у детей теперь именуется *синдромом Апшоу—Шульмана*. При редкой врожденной форме ТТП рецидивы могут возникать каждые 3–4 нед. Такую форму заболевания часто называют хронической рецидивирующей ТТП.

У двух третей больных с относительно более распространенной приобретенной формой ТТП в случае успешной терапии повторные эпизоды не наблюдаются, тогда как у $^1/_3$ пациентов отмечаются

рецидивы [Ruggenenti P. et al., 2001]. Когда именно возникнет рецидив, предсказать невозможно. Период ремиссии может длиться от нескольких дней до десятков лет, однако наиболее часто рецидив проявляет себя в течение года после первого эпизода ТТП. Триггером к развитию рецидива могут служить беременность, хирургическое вмешательство, инфекция, вакцинация.

16.2. Классификация. Патологоанатомическая картина при ТТП/ГУС

В настоящее время принята следующая классификация тромботических микроангиопатий (табл. 16.1).

Патологоанатомическая картина при ТТП/ГУС. Характерными гистологическими признаками микроангиопатической тромбоцитопении при ТТП/ГУС являются утолщение сосудистой стенки (артериол и капилляров), набухание и отслоение эндотелиоцитов от базальной мембраны, образование субэндотелиальных депозитов и тромбирование сосудов микроциркуляторного русла. Такие же изменения характерны и для злокачественной гипертензии.

Наиболее часто на аутопсии тромбы обнаруживаются в микрососудах почек, мозга, сердца, поджелудочной железы, селезенки, надпочечников и мезентериальных микрососудах, тогда как тромбозы легких и печени не характерны.

ТТП и ГУС дифференцируют в зависимости от преимущественной локализации микротромбов. Для ГУС характерно образование микротромбов в почках, тогда как при ТТП микротромбы обнаруживаются диффузно в ЦНС, что определяет развитие вариабельной неврологической симптоматики. У детей с шига-токсин-ассоциированным ГУС в острую фазу заболевания выделяются лейкоцитарные и тромбоцитарные микротромбы, которые исчезают примерно через 3 нед. после начала заболевания. К поздним признакам инфекционного ГУС относятся расширение гломерулярных капилляров, отек эндотелиоцитов и некротические изменения в почках. В тяжелых случаях не исключены точечные кортикальные некрозы. Фокальный сегментарный нефросклероз может быть

Таблица 16.1

Патологические процессы, ассоциированные с тромбоцитопенией и микроангиопатическим гемолизом

Тромботическая микроангиопатия	Обусловливающие факторы
ТТП	Дефицит активности протеазы фактора фон Виллебранда ADAMTS-13
♦ семейная (врожденная, хроническая рецидивирующая, синдром Апшоу–Шульмана)	Дефект гена ADAMTS-13, постоянное снижение активности ADAMTS-13 в плазме крови до 5–10%
♦ приобретенная/спорадическая (рецидивирующая в $^1/_3$ случаев)	Ингибиторы ADAMTS-13 или аутоантитела IgG к ADAMTS-13, аутоантитела выявляются у 44–94%
ГУС	
Типичная (эпидемическая) форма	Шига-токсин-ассоциированный ГУС у детей
Атипичные формы:	
♦ семейная/наследственная/врожденная/хроническая рецидивирующая форма	Дефект фактора Н, компонента комплемента С3
♦ приобретенная/спорадическая	Антитела к компонентам комплемента
Вторичная форма ТТП/ГУС:	
♦ индуцированная лекарственными препаратами	Оральные контрацептивы, ингибиторы функции тромбоцитов клопидогрел и тиклопидин, циклоспорин А, митомицин С, такролимус, гемцитабин, комбинированная противоопухолевая терапия
♦ постинфекционная	*S. pneumoniae*
♦ ассоциированная с другими факторами	Трансплантация костного мозга, лучевая терапия, беременность, системные заболевания (СКВ, АФС, васкулиты), употребление алкоголя, метастатические опухоли, хирургические вмешательства, ОРДС, ДВС-синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия
♦ идиопатическая	

Примечание: АФС — антифосфолипидный синдром; ГУС — гемолитико-уремический синдром; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; СКВ — системная красная волчанка; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

следствием перенесенного ГУС (постГУС хроническая нефропатия) и обычно выявляется у детей с хронической гипертензией, протеинурей, хронической почечной недостаточностью.

В случае семейных и атипичных форм ГУС преобладает поражение артериол, характеризующееся пролиферацией и гиперплазией интимы, утолщением стенки сосуда и сужением его просвета, развитием вторичной ишемии почек. У взрослых поражение исключительно гломерул выявляется редко; наиболее часто наблюдается вовлечение сосудистого русла. Повреждение сосудов ассоциируется с более выраженными гипертензией, неврологической симптоматикой и неблагоприятным исходом.

С помощью иммуногистохимических методов был установлен состав тромбов при ТТП и ГУС. Так, при ТТП в состав тромбов входят разрушенные тромбоциты и vWF, в то время как для ГУС характерно формирование тромбоцитарно-фибриновых тромбов и отсутствие мультимеров vWF, что обусловлено различными молекулярными механизмами ГУС и ТТП.

16.3. Молекулярные и генетические основы патогенеза ТТП/ГУС

Молекулярный патогенез. J.L. Moake и соавт. в 1982 г. впервые выявили аномальные мультимерные комплексы vWF у пациентов с ТТП и сделали предположение о возможной роли vWF в патогенезе ТТП. Характерным признаком ТТП является дефицит плазменной протеазы, расщепляющей мультимеры vWF — ADAMTS-13 (*a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motifs* — дизинтегрин и металлопротеаза с последовательностями тромбоспондина 1-го типа). При семейных формах ТТП наблюдается наследственный дефект этого фермента, в то время как приобретенные формы ТТП характеризуются наличием антител-ингибиторов vWF-протеазы [Raife T.J. et al., 2001].

Данные исследования M. Furlan и соавт. (1998) свидетельствуют об отсутствии дефицита vWF-расщепляющей металлопротеазы при наследственных и спорадических формах ГУС, что позволяет отдифференцировать ГУС от ТТП, и что часто бывает невозможно сделать на основании клинической картины. В то же время дефицит ADAMTS-13 помимо ТТП может выявляться и при других патологических состояниях, ассоциированных с тромбозами (воспалительные заболевания, цирроз печени, онкологические заболевания). Кроме того, C. Loirat и соавт. (2001) описали 5 атипичных случаев ГУС у новорожденных, рецидивировавших от 2 до 15 раз за время наблюдения длительностью от 2 до 14 лет; при этом был выявлен абсолютный дефицит vWF-протеазы. У одного и того же пациента с семейной формой заболевания во время различных эпизодов заболевания могут быть как признаки ГУС, так и ТТП. Кроме того, у пациентов с тромботической микроангиопатией, обусловленной метастатическим поражением, в отличие от классической ТТП, выявляется нормальная активность vWF-протеазы. Такие противоречивые данные свидетельствуют о сложности и часто невозможности дифференциальной диагностики ГУС и ТТП.

Фактор фон Виллебранда представляет собой высокомолекулярный мультимер, образующийся при полимеризации мономерных субъединиц с молекулярной массой 225 кДа в эндотелиальных клетках и мегакариоцитах и накапливающийся в тельцах Weibel–Palade в эндотелиальных клетках и α-гранулах тромбоцитов. Эти ультравысокомолекулярные мультимеры vWF (ULvWF) секретируются активированными эндотелиоцитами наподобие «лент». В норме эти «ленты» высокомолекулярных комплексов vWF сразу же после экспрессии на плазматической мембране подвергаются распаду на фрагменты с молекулярными массами 189, 176 и 140 кДа под действием плазматической металлопротеазы ADAMTS-13, а следовательно, в циркулирующей крови не обнаруживаются [Furlan M. et al., 2001].

Физиологическая роль мультимера vWF заключается в обеспечении адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу в условиях повреждения сосуда и гемодинамического стресса. Низкомолекулярные фрагменты vWF, циркулирующие в системном кровотоке, обладают слабой способностью к связыванию с тромбоцитами и не проявляют гемостатическую активность. В то время как аффинность отдельных субъединиц vWF к тромбоцитам чрезвычайно мала, мультимеры vWF обеспечивают одновременно множество участков связывания с рецепторами Ib тромбоцитов, что позволяет значительно увеличить силу взаимодействия vWF–тромбоцит. Так, аффинность высокомолекулярной формы vWF к тромбоцитам в 10 раз превышает таковую у отдельных субъединиц vWF [Lammlle B. et al., 2004].

Мультимерные «ленты» ULvWF могут фиксироваться на поверхности мембран эндотелиальных клеток при помощи P-селектина, который секретиру-

ется из телец Weibel–Palade одновременно с ULvWF. В результате в условиях относительного или абсолютного дефицита ADAMTS-13 микрососуды оказываются перекрыты гигантскими ULvWF, на которых оседает все возрастающее количество тромбоцитов, образуя блокирующие микрососудистое русло тромбоцитарные тромбы.

Одними из факторов, которые стимулируют выброс ULvWF из эндотелиальных клеток являются провоспалительные цитокины (TNF-α и IL-6). В связи с этим состояния, сопровождающиеся активацией процессов системного воспаления, в т.ч. такие осложнения беременности, как преэклампсия, могут стать стимулом к развитию тромботической микроангиопатии (рис. 16.1).

У пациентов с ТТП, в отличие от здоровых людей, в плазме выявляются мультимолекулярные комплексы vWF. Мультимерные комплексы vWF в большей степени активируют агрегацию тромбоцитов, чем нормальные фрагменты vWF, что свидетельствует о патогенетической роли мультимеров vWF в развитии тромботических осложнений [Furlan M. et al., 2001].

В норме у здоровых людей активность ADAMTS-13 варьирует в значительных пределах от 50 до 170%. Снижение активности vWF-протеазы ниже нормы (менее 50%) наблюдается в течение III триместра беременности, при циррозе печени, диссеминированных опухолях и воспалительных заболеваниях. У плодов и новорожденных в крови мультимеры vWF присутствуют постоянно и исчезают только через несколько месяцев жизни. Это связано с тем, что способность к физиологическому расщеплению vWF у новорожденного низкая и формируется постепенно в течение первых месяцев жизни. Таким образом, существует гипотеза о том, что vWF-протеаза — это негативный белок острой фазы воспаления. Предполагается, что

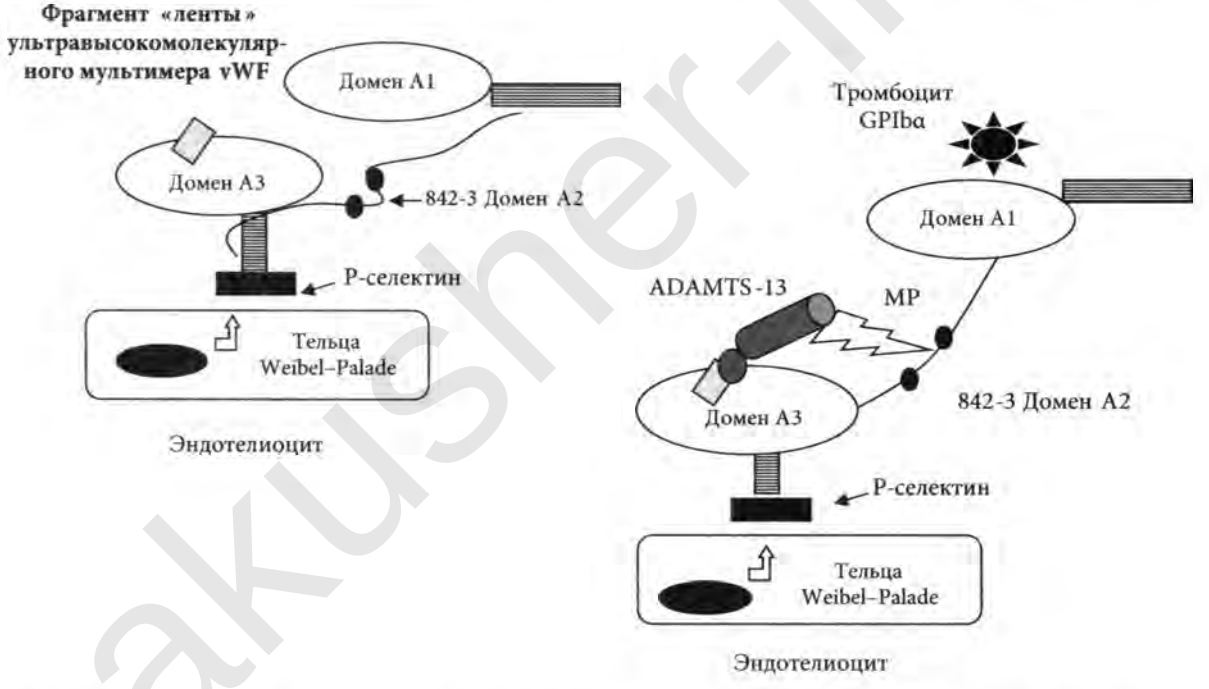


Рис. 16.1. Механизм расщепление ультравысокомолекулярных мультимеров vWF под действием ADAMTS-13.
Активированные эндотелиоциты секретируют из телец Weibel–Palade «ленты» ультравысокомолекулярных мультимеров vWF, которые могут фиксироваться к поверхности эндотелиальных клеток при помощи P-селектина, который одновременно с vWF секретируется из телец Weibel–Palade. Мономер vWF включает три домена: A1, A2 и A3. Домен A2 содержит участок Tyr842–843Met, который расщепляется под действием протеолитической активности ADAMTS-13. Немедленно после секреции ULvWF на поверхность эндотелиоцитов происходит адгезия тромбоцитов за счет присоединения тромбоцитарного гликопротеина Iba к домену A1. В результате такого взаимодействия происходит конформационная перестройка мономера vWF, за счет которой домен A2 и содержащаяся в его составе пептидная связь Tyr842-843Met становится более доступной для взаимодействия с ADAMTS-13. При помощи CUB-домена ADAMTS-13 соединяется с доменом A3 мономера vWF и расщепляется связь Tyr842–843Met в соседнем домене A2.
CUB — карбокситерминальный домен ADAMTS-13, MP — металлопротеиназный домен ADAMTS-13. Мелкие фрагменты vWF, образующиеся после расщепления ULvWF по действием ADAMTS-13 и циркулирующие в крови, не способны вызывать адгезию и агрегацию тромбоцитов

akusher-lib.ru

только выраженный дефицит vWF-протеазы может рассматриваться в качестве маркера ТТП.

У пациентов, переживших ТТП, мультимерные комплексы vWF обнаруживаются лишь в острую фазу заболевания и их нет в кровотоке после выздоровления. Возможно, при массивном повреждении эндотелия происходит значительный выброс vWF из гранул; при этом возникает относительная недостаточность металлопротеазы. Однако у пациентов, страдающих рецидивирующей формой ТТП, мультимеры vWF в кровотоке выявляются постоянно: как в острую фазу заболевания, так и в период ремиссии. Такая рецидивирующая форма заболевания чаще наследственна и обусловлена отсутствием или дефицитом протеазы ADAMTS-13. Так, у большинства пациентов с семейной формой ТТП активность ADAMTS-13 в плазме крови составляет 5–10%, в то время как у большинства пациентов с приобретенной идиопатической ТТП подобное снижение активности ADAMTS-13 выявляется только в период рецидивов [Shaller M. et al., 2013]. Например, абсолютный дефицит ADAMTS-13 был выявлен у двух братьев с рецидивирующей ТТП, в то время как у их родителей обнаружили снижение активности металлопротеазы на 50%. Ремиссия достигалась после применения СЗП, что сопровождалось нормализацией активности vWF-расщепляющей протеазы. У обоих пациентов наблюдалась длительная ремиссия несмотря на снижение активности металлопротеазы более чем на 80% через 20 дней после проведения курса терапии плазмой [Schiphorst R.H. et al., 2003].

Данные исследований свидетельствуют о наличии дефицита vWF-расщепляющей металлопротеазы при различных формах ТТП [Furlan M. et al., 1998]. В случае ненаследственных форм дефицит протеазы обусловлен наличием специфических антител — ингибиторов ADAMTS-13, которые появляются транзиторно, а количество их значительно уменьшается в период ремиссии. По данным M. Furlan и соавт. (2000), в результате спленэктомии, произведенной у пациента с ТТП, обусловленной наличием ингибитора металлопротеазы, через год после первого эпизода ТТП наблюдались исчезновение аутоантител к протеазе, нормализация уровня тромбоцитов и гемоглобина.

В отличие от сериновых протеаз, у металлопротеазы vWF в норме не обнаруживается плазменный ингибитор. Если для большинства металлопротеаз период полужизни измеряется секундами и минутами, для vWF-протеазы этот показатель составляет 2–4 дня [Furlan M., 2003]. Поэтому у пациентов с рецидивирующей ТТП и наследственным дефектом vWF-протеазы при применении плазмы, содержащей vWF-протеазу, может быть достигнута ремиссия заболевания. При дефиците vWF, обусловленном наличием ингибитора, цель плазмафереза заключается в удалении патогенных иммуноглобулинов G (Ig(s)G); возможно также применение иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикоидов, винкристина). Ингибитор vWF-протеазы вновь появляется в крови через 3 мес. после лечения.

Интересно, что в процессе острой фазы ТТП характерно увеличение концентрации низкомолекулярных мультимеров vWF и уменьшение содержания высокомолекулярных комплексов vWF, что свидетельствует об активации протеолитического расщепления молекулы vWF. Чувствительность vWF к протеолизу повышается под действием гемодинамического стресса. При этом наблюдаются конформационные изменения молекулы vWF. Линейная конформация молекулы переходит в глобулярную, в результате участок 842Тир–843 Мет становится более доступным для воздействия плазменной металлопротеазы [Tsai H.M. et al., 2004] (рис. 16.2).

Существует предположение о том, что в острую фазу ТТП вследствие сужения сосудов создаются условия для возникновения гемодинамического стресса, что стимулирует расщепление мультимеров vWF. Образовавшиеся фрагменты vWF обладают повышенной способностью связываться с активированными тромбоцитами и, таким образом, могут быть причиной прогрессирования патологического процесса.

По данным G. Remuzzi и соавт. (1996), в результате билатеральной нефрэктомии у пациента с ГУС, резистентным к терапии СЗП, наблюдалась клиническая и гематологическая ремиссия на фоне нормализации процессов фрагментации vWF. Успех подобной терапии в данном случае может быть обусловлен устранением органов, где наблюдалось наибольшее повреждение сосудов микроциркуляторного русла и создавались условия для активации гемодинамического стресса.

Интересно, что фрагменты vWF (140, 176 и 189 кДа), образующиеся в острую фазу ТТП, отличаются по молекулярной массе от фрагментов, сформировавшиеся под действием ADAMTS-13 [Furlan M. et al., 2001]. Кроме того, усиление фрагментации vWF во время эпизода ТТП противоречит значительному снижению активности vWF-протеазы, которое наблюдается при активации патологического процесса. Такое несоответствие, возможно, объясняется участием

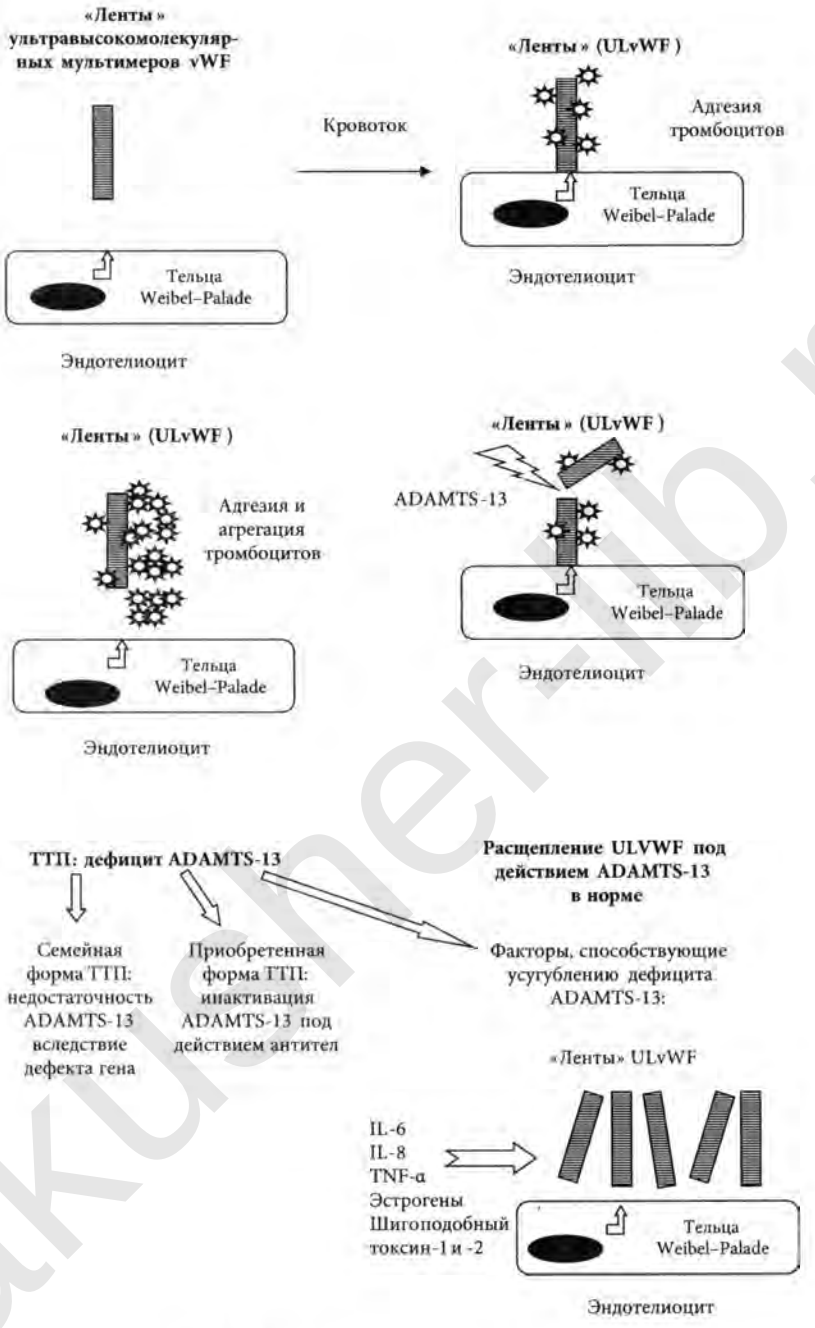


Рис. 16.2. Патогенетические механизмы развития ТТП.

Активированные эндотелиоциты из телец Weibel–Palade секретируют длинные ультравысокомолекулярные «ленты», состоящие из мультимеров vWF (ULvWF), к которым в условиях кровотока тут же происходит адгезия тромбоцитов. Этим адгезированные тромбоциты служат поверхностью для присоединения новых тромбоцитов, которые подвергаются процессам агрегации. При нормальном содержании ADAMTS-13 происходит моментальное расщепление ULvWF, что предотвращает образование тромбоцитарных тромбов. В условиях ТТП, т.е. при генетически обусловленном дефиците или нарушении активности ADAMTS-13 или при снижении активности этого фермента под влиянием антител, процесс расщепления ULvWF нарушается. Стимуляция секреции ULvWF также происходит под действием провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF-α), бактериальных токсинов (шигоподобные токсины-1 и -2, которые являются важнейшим патогенетическим звеном в развитии инфекционно-обусловленной формы ГУС), эстрогенов (например, на фоне применения оральных контрацептивов или во время беременности), что может стимулировать ТТП у лиц с пограничными уровнями ADAMTS-13 в плазме крови

akusher-lib.ru

нескольких протеаз (плазмина, нейтрофильной эластазы) в деградации vWF. Одной из таких протеаз может являться калпейн-протеаза, секретируемая активированными тромбоцитами.

Калпейн-протеаза составляет 2% белков тромбоцитов. Половина этой протеазы локализована в цитозоле, тогда как другая половина представлена на плазматической мембране тромбоцитов [Furlan M. et al., 2001]. Экспрессия калпейн-протеазы на наружной мембране тромбоцитов представляет собой кальций-зависимый процесс и наблюдается при активации тромбоцитов.

Калпейн-протеаза способна разрушать мультимолекулярный vWF до фрагментов с молекулярной массой 205 и 85 кДа, которые могут связываться с рецепторами GPIIb/IIIa и вызывать активацию и агрегацию тромбоцитов.

В исследовании W.G. Murphy и соавт. (1987) у 15 пациентов с острой фазой ТТП, но не у пациентов с ремиссией ТТП, была выявлена сериновая протеаза, способная активировать агрегацию тромбоцитов. У пациентов с ТТП калпейн-протеаза связывается с микрочастицами тромбоцитов, что предотвращает ее взаимодействие с плазменными ингибиторами — α_2-макроглобулином и высокомолекулярным кининогеном. Интересно, что у здоровых людей в условиях тромбин-индуцированной активации тромбоцитов и образования тромбоцитарных микрочастиц не выявляется активной калпейн-протеазы в сыворотке. Возможно, это обусловлено различием фосфолипидного состава микрочастиц у здоровых людей и при ТТП, однако эти процессы требуют дальнейшего изучения. Неясным также остается вопрос о роли калпейн-протеазы в патогенезе ТТП. Так, фрагменты vWF, формирующиеся в острую фазу ТТП, могут отличаться по молекулярной массе от фрагментов, образующихся под действием калпейн-протеазы; кроме того, не исключено, что масса фрагментов у разных пациентов различна. Предстоит выяснить, способствует ли калпейн-протеаза развитию ТТП или же ее высокий уровень в острую фазу ТТП лишь отражает активацию тромбоцитов под действием vWF.

В патогенезе ТТП/ГУС важнейшую роль играет развитие иммунного повреждения, что подтверждают многочисленные экспериментальные данные. Например, Leung в 1988 г. выделил из плазмы пациентов с ТТП/ГУС комплементзависимые антитела, способные повреждать эндотелиальные клетки. Так, плазма больных ТТП/ГУС, содержащая антиэндотелиальные антитела, способна активировать агрегацию тромбоцитов. При биопсии почек выявлены депозиты иммунных комплексов, содержащих IgM и IgG. Данные исследований *in vitro* свидетельствуют об активации апоптоза культуры эндотелиальных клеток при их инкубации с сывороткой пациентов с ТТП/ГУС в присутствии комплемента. Нередко ТТП/ГУС осложняет такие аутоиммунные заболевания, как системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром [Hamasaki K. et al., 2003].

Активизация лейкоцитов и тромбоцитов сопровождается увеличением продукции C3bBb-конвертазы, которая превращает компонент комплемента C3 в активную форму C3b. Впервые снижение уровня C3b было описано в 1980 г. Monnens при ГУС, ассоциированном с диареей. На сегодняшний день депозиты иммунных комплексов, содержащие C3, и уменьшение уровня C3b в плазме выявлены у пациентов с различными формами ТТП/ГУС (ассоциированных с диареей, ТТП/ГУС взрослых), что отражает усиленное потребление компонентов комплемента в микроциркуляторном русле. В свою очередь активация системы комплемента способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции, процессов системного воспаления и микроангиопатии вследствие дальнейшей активации эндотелий-лейкоцитарных взаимодействий, агрегации тромбоцитов и непосредственного повреждения эндотелия под действием мембраноатакующего комплекса C5b–9 [Karpman D., 2013].

Кроме того, при ТТП выявляются антитела к CD36 (гликопротеину IV), экспрессирующемуся на тромбоцитах и эндотелиальных клетках [Furlan M. et al., 2001]. Интересно, что экспрессия CD36 происходит только в капиллярах и не наблюдается в сосудах крупного калибра, что может объяснять вовлечение микроциркуляторного русла в патогенез тромботической микроангиопатии. Роль антиэндотелиальных и антитромбоцитарных антител в патогенезе ТТП/ГУС остается до конца не известна. Возможно, они непосредственно вызывают агрегацию тромбоцитов. Кроме того, индуцируя апоптоз эндотелиоцитов, эти антитела могут обусловливать усиленный выброс мультимеров vWF в системный кровоток.

Ключевая роль в развитии тромботической микроангиопатии принадлежит формированию эндотелиальной дисфункции. При этом происходят повреждение физиологической тромборезистентности эндотелия, активация адгезии лейкоцитов и системы комплемента, ухудшение регуляции метаболизма vWF, изменение скорости кровотока в микрососудистом русле. В возникновении вазоконстрикции

и активации агрегации тромбоцитов важную роль играет нарушение продукции простациклина, процессов фибринолиза и увеличение экспрессии vWF. Прогрессирующая активация процессов системного воспаления и коагуляции приводит к дальнейшему повреждению эндотелия, что замыкает порочный круг патологических процессов и, в конечном итоге, проявляется развитием тромбозов.

Еще в 1942 г. Mark Altschule сделал вывод о том, что отложению тромбоцитарных агрегатов предшествует активация эндотелия. В свою очередь это приводит к прогрессирующему вовлечению тромбоцитов в патологический процесс. По данным D. Mitra и соавт. (1997), сыворотка пациентов с ТТП/ГУС вызывает апоптоз эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла почечной и мозговой ткани, однако не обладает подобным эффектов в отношении эндотелия крупных сосудов. Кроме того, плазма пациентов с ТТП и спорадическим ГУС индуцирует экспрессию маркера апоптоза — Fas-лиганда (CD95) — на эндотелиальных клетках почек, мозга, дермы, но не печени и легких. Исследования структуры эндотелиальных клеток с помощью электронной микроскопии при ТТП/ГУС свидетельствуют о наличии признаков апоптоза в эндотелиоцитах. Эти изменения предшествуют образованию тромбоцитарных микротромбов, что доказывает первичность процессов эндотелиального повреждения в патогенезе ТТП/ГУС. Кроме того, в условиях системного воспаления провоспалительный цитокин TNF-α активирует апоптоз эндотелиальных клеток за счет индукции Fas-лиганда.

На сегодня изучены механизмы развития воспаления и эндотелиального повреждения при ТТП/ГУС. В качестве триггера к развитию ССВО (универсальной реакции организма на чрезмерный повреждающий стимул) могут служить токсины бактерий, вирусы, антитела и иммунные комплексы, лекарственные препараты. В основе ТТП/ГУС не исключена и наследственная предрасположенность, характеризующаяся изначально имеющейся субклинической активацией процессов воспаления, которая даже при наличии небольшого провоцирующего фактора может привести к активации патологического процесса. Обнаружение генетической предрасположенности к развитию ТТП/ГУС и наличие рецидивирующих форм заболевания указывают на участие различных механизмов в формировании эндотелиальной дисфункции и прогрессировании патологического процесса.

Таким образом, к характерным клиническим проявлениям ТТП и ГУС относят тромбоцитопению и микроангиопатическую анемию. Однако несмотря на общность симптоматики и патогенетических механизмов этих состояний, причиной их развития могут служить различные генетические аномалии и внешние факторы (схема 16.1).

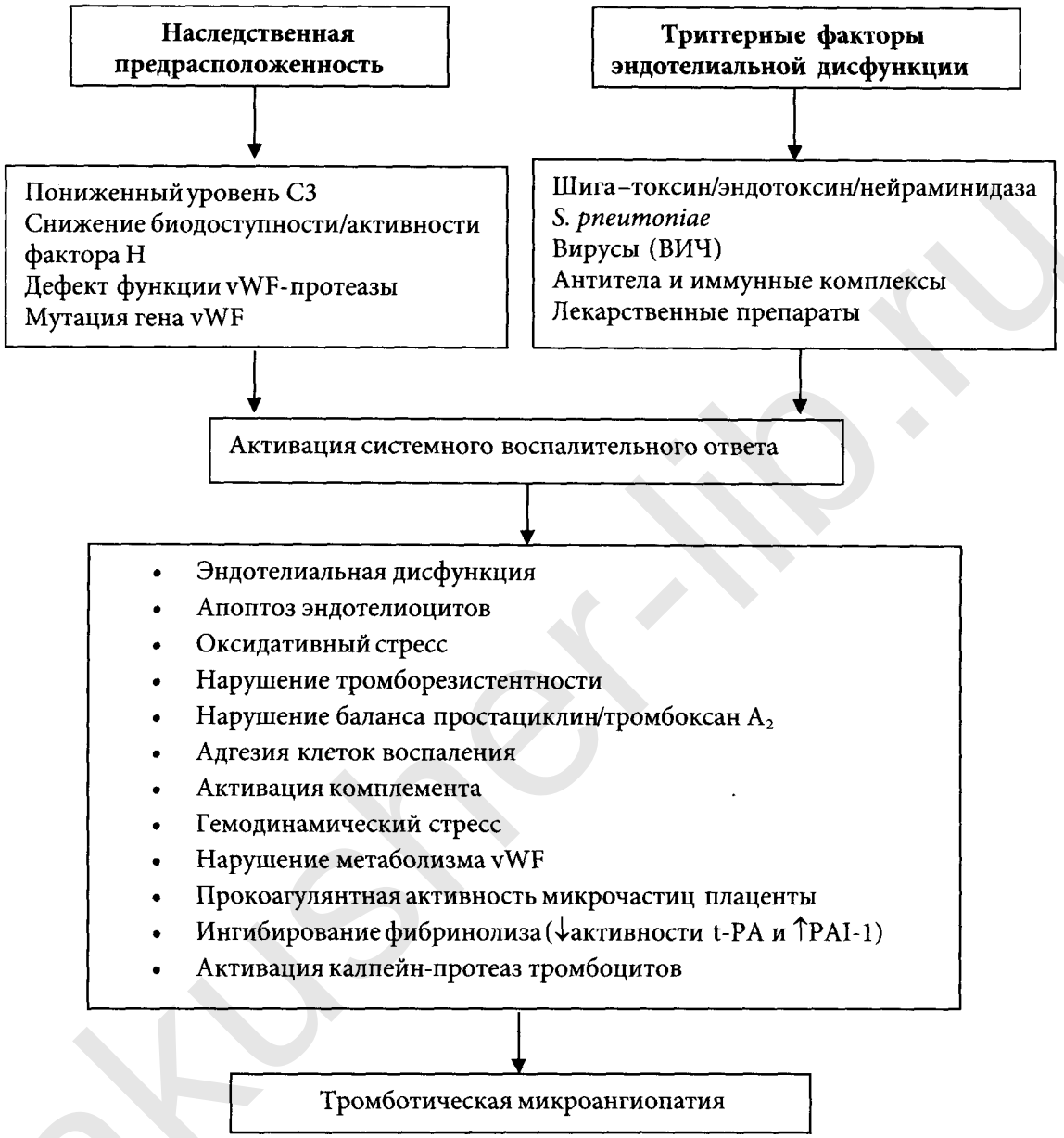
Механизмы генетической предрасположенности к развитию ТТП/ГУС. То, что ТТП/ГУС относится к редко встречающемуся состоянию и характеризуется разнообразие клинических проявлений, свидетельствует о наличии определенных приобретенных и/или генетически обусловленных механизмов, обеспечивающих развитие этой патологии. Поэтому молекулярные и генетически исследования служат ключом к разгадке патогенеза ТТП/ГУС.

Большой вклад в изучение патогенеза ТТП внесли M. Furlan, H.M. Tsai и E.C. Lian, выделившие и описавшие ADAMTS-13. В последующих генетических исследованиях была расшифрована аминокислотная последовательность ADAMTS-13, структура гена, кодирующего этот фермент, а также открыты мутации этого гена, обусловливающие развитие дефицита ADAMTS-13. Эти исследования доказали непосредственную роль дефекта vWF-протеазы в патогенезе семейных форм ТТП.

vWF-протеаза представляет собой протеин с молекулярной массой 180 кДа, расщепляющий высокомолекулярные комплексы vWF в позиции 842Tyr–843Met. ADAMTS-13 относится к семейству цинкзависимых протеаз. Ген ADAMTS-13 локализуется в хромосоме 9q34. Ген vWF-протеазы состоит из 29 экзонов и кодирует полипептидный предшественник ADAMTS-13 [Lammlle R. et al., 2005]. Ген ADAMTS-13 экспрессируется синусоидными эндотелиоцитами печени, а также в плаценте, скелетной мускулатуре, опухолевых клетках. Металлопротеаза является кальций- и цинкзависимой и ингибируется в присутствии хелатообразующих соединений этилендиаминтетраацетата (ЭДТА). Активация ADAMTS-13 происходит под действием гемодинамического стресса.

ADAMTS-13 включает в свой состав сигнальный пептид (S), пропептид (P), металлопротеазный домен, дизинтегриновый домен (dis), 8 тромбоспондиновых домена типа 1, домен с высоким содержанием цистеина (cys), 2 домена cub [Lammlle R. et al., 2005; Zheng X.L., 2013] (схема 16.2).

Генетические исследования свидетельствуют о гетерогенности мутаций гена ADAMTS-13. На сегодня известно 75 видов мутаций гена ADAMTS-13, которые могут обусловливать дефицит vWF-протеазы различной степени выраженности. Так, выраженный



Условные обозначения:

PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1

t-PA — тканевой активатор плазминогена

vWF — фактор фон Виллебранда

↓ — уменьшение

↑ — увеличение

Схема 16.1. Патогенез системного воспалительного ответа при ТТП/ГУС

akusher-lib.ru

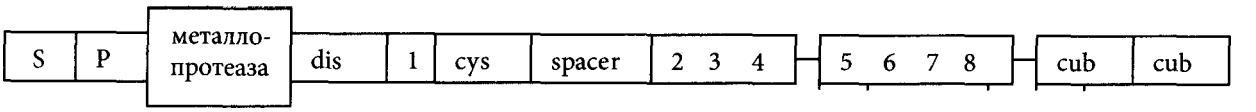


Схема 16.2. Структура ADAMTS-13

дефицит ADAMTS-13 развивается только при гомозиготной или двух гетерозиготных мутациях гена, тогда как при гетерозиготной форме активность протеазы снижается на 50%. В связи с тем что дефицит ADAMTS-13 может обусловливать формирование субклинической формы ТТП, распространенность ТТП становится гораздо больше, чем предполагалось ранее. Диагностирование мутации ADAMTS-13 при наличии субклинической ТТП позволит выделить пациентов из группы риска развития ТТП. У таких пациентов с целью профилактики ТТП возможно применение СЗП при инфекциях, хирургических вмешательствах и других стрессовых ситуациях, способных спровоцировать развитие системного воспалительного ответа и ТТП.

M. Furlan и соавт. (2001) в период с 1996 по 2000 г. наблюдали 239 пациентов с ТТП/ГУС (табл. 16.2).

Таблица 16.2

Распространенность дефицита vWF-протеазы у пациентов с ТТП /ГУС (n = 239)

Дефицит vWF-протеазы	Число пациентов
Выраженный дефицит vWF-протеазы (ТТП):	95
♦ наследственный	23 (в 19 семьях)
♦ приобретенный	72
Нормальная активность vWF-протеазы (ГУС):	144
♦ семейная форма ГУС	19 (в 12 семьях)
♦ ГУС, ассоциированный с диарей	30
♦ ГУС, не ассоциированный с диарей	95

У 23 пациентов был выявлен выраженный наследственно обусловленный дефицит vWF-протеазы. При этом примерно в половине случаев первый эпизод отмечался в детском возрасте (до 5 лет), в то время как в остальных наблюдениях первые клинические проявления заболевания относились к взрослому периоду (в 20–30 лет). После развития первого эпизода ТТП возникала склонность к рецидивам заболевания. Следует отметить, что распространенность наследственно обусловленного дефицита vWF-протеазы может быть гораздо больше в связи с тем, что у некоторых людей даже выраженный дефицит vWF-протеазы может не проявляться клинически. M. Furlan (2003) установил, что для обеспечения деградации мультимеров vWF и предотвращения спонтанной активации тромбоцитов и развития тромбозов достаточной оказывается даже 5% активность vWF-протеазы. Так, точечная мутация, приводящая к замене Pro475Ser в vWF-протеазе, обусловливает снижение активности этого фермента до 5% и выявляется у 5% популяции японцев [Miyata T., 2013]. Недодиагностированными могут быть также и приобретенные формы ТТП, так как аутоантитела к vWF-протеазы выявляются только в острую фазу заболевания.

Причина, по которой у одних пациентов с выраженным дефицитом vWF-протеазы клиническая картина развивается в первые годы жизни, в то время как другие пациенты могут в течение долгих лет не иметь никаких симптомов заболевания, остается неизвестной. Не до конца понятно также, почему у пациентов, перенесших первый эпизод ТТП, появляется склонность к хроническому рецидивирующему течению заболевания. Интересно, что у 2 пациенток с наследственным дефектом vWF-протеазы первый эпизод ТТП развился во время беременности. У этих женщин впоследствии наблюдались неоднократные рецидивы заболевания. В то же время их родные братья, возраст которых на момент обследования составлял соответственно 27 и 44 года и у которых также наблюдался выраженный дефицит vWF-протеазы, никогда не страдали ТТП [George J.N., 2002].

Остается также неясным, почему не обнаружили у ряда пациентов с ТТП значительного снижения активности ADAMTS-13. По данным регистра ТТП/ГУС Оклахомы, значительный дефицит активности ADAMTS-13 выявили у 16 из 48 пациентов с идиопатической формой ТТП, а активность металлопротеазы отметили как сниженную лишь умеренно у 32 человек [George J.N. et al., 2013]. В то же время между этими двумя группами не было выявлено разницы в лабораторных, клинических показателях, ответе на лечение и исходах заболевания, за исключением более выраженной почечной недостаточности и большей частоте рецидивов у больных с выраженным дефицитом активности ADAMTS-13.

По данным T. Raife и соавт. (2001), приблизительно у 40% пациентов с ТТП обнаруживается нормальный уровень vWF-протеазы. В связи с этим сегодня

отдельно выделяют идиопатическую форму ТТП с тяжелым дефицитом ADAMTS-13 и с субнормальным уровнем vWF-протеазы.

Антитела IgG преимущественно выявляются у 44–94% пациентов с приобретенной формой заболевания. Их уровень обычно возрастает в острый период или во время рецидива ТТП, тогда как в период ремиссии антитела к ADAMTS-13 в плазме крови у таких больных могут не выявляться. Постоянное обнаружение антител свойственно больным с частыми рецидивами заболевания, для которых также характерен выраженный дефицит ADAMTS-13. Причинами такого транзиторного выявления антител к ADAMTS-13 могут быть, с одной стороны, недостаточная чувствительность доступных в настоящее время диагностических методик, а с другой — объяснение дефектов иммунной регуляции, на фоне которых не исключено возникновение интермиттирующего дефицита ADAMTS-13 под действием различных провоцирующих факторов (беременность, инфекционные заболевания).

Необходимо также изучить возможность генетической предрасположенности к развитию аутоиммунной ТТП. Так, J.D. Studt и соавт. (2004) описали двух девочек близнецов с ТТП, у которых были выявлены антитела к ADAMTS-13.

Данные последних исследований свидетельствуют о важной роли системы тромбомодулин/протеин С в патогенезе ТТП/ГУС. У таких пациентов характерно снижение уровня протеинов S и C. Интересно, что, по данным T. Raife и соавт. (2001), в европейской популяции частота мутации фактора V Leiden при тромботической микроангиопатии в 12 раз превышает таковую у контрольной группы. Причем такое повышение частоты мутации Лейдена выявляется только у пациентов с нормальной активностью ADAMTS-13. Эти данные свидетельствуют о важной роли генетических тромбофилий в патогенезе тромботической микроангиопатии. Эту гипотезу подтверждают также случаи развития ТТП/ГУС у пациентов с приобретенными аномалиями системы гемостаза (при АФС). Так, антифосфолипидные антитела препятствуют инактивации фактора Va под действием протеина С, что, возможно, отражает единый патогенетический механизм развития тромботической микроангиопатии при АФС и мутации FV Leiden.

Как при ГУС, так и ТТП отмечается снижение активности фибринолиза. Одним из механизмов такого явления может быть отсутствие активации фибринолиза в связи с дефицитом активности системы тромбомодулин/протеин С [Lian E.C., 2001]. Активность фибринолитической системы зависит от содержания тромбомодулина, которое неодинаково в различных органах. Интересно, что более низкий уровень экспрессии тромбомодулина наблюдается в почках и головном мозге, что, возможно, обусловливает преимущественное вовлечение этих органов в патологический процесс при ТТП/ГУС.

Важно отметить, что лишь у небольшого процента людей с генетическими дефектами системы гемостаза наблюдается развитие ТТП/ГУС, что свидетельствует о мультифакториальном характере этого патологического процесса.

16.3.1. Дефекты системы комплемента

По данным J.S. Berns и соавт. (1992), за 20 лет наблюдения было отмечено примерно 140 случаев семейных форм ГУС и ТТП, зафиксированных в 70 семьях. При этом ГУС составил $^2/_3$ описанных случаев. Авторы установили как аутосомно-доминантное, так и аутосомно-рецессивное наследование. Факторы, способствующие активации патологического процесса, такие как беременность, вирусная инфекция и сепсис, были выявлены в редких случаях. Тот факт, что наследственные формы ГУС и ТТП характеризуются рецидивирующими тромбозами и терапия СЗП эффективна для установления ремиссии, свидетельствует о дефиците определенных плазменных факторов, обеспечивающих поддержание гомеостаза микроциркуляторного русла и защиту эндотелия от действия повреждающих факторов. Так, рецидив тромбозов при семейной форме ТТП/ГУС наблюдается в 50% случаев, при спорадической — только в 10–20%.

Причина семейных форм заболевания — патология системы комплемента, что подтверждают данные о снижении уровня C3b у пациентов с семейной формой. В отличие от спорадической формы ГУС, когда активация системы комплемента (как по классическому пути под действием иммунных комплексом, так и по альтернативному в результате присутствия поврежденных эритроцитов), сопровождающаяся потреблением ее компонентов, наблюдается только в острую фазу, при семейной форме заболевания снижение уровня C3b постоянно. В данном случае снижение уровня C3b не связано с активацией комплемента и усилением потребления его компонентов в условиях развития микроангиопатии, так как все обследованные пациенты находились в стадии ремиссии. Кроме того, низкий уровень C3b не коррелирует с содержа-

akusher-lib.ru

нием С4, что еще раз свидетельствует об отсутствии активации комплемента и потребления его факторов.

При ГУС причиной уменьшения концентрации С3b может быть дефект его синтеза, однако наиболее часто выявляются дефицит или нарушение функции фактора Н, регуляторного протеина, ингибирующего активацию комплемента по альтернативному пути и процессы воспаления. Впервые дефицит фактора Н был обнаружен в 1991 г. С.Е. Thompson у пациента с ГУС и у его здорового брата. У двоюродного брата наблюдался 50% дефицит фактора Н, что подтверждает наследственную природу недостатка фактора Н. В исследовании M. Noris и соавт. (1999) была показана взаимосвязь между дефицитом Н и низким уровнем С3 в нескольких семьях с ТТП/ГУС. В то же время в одной из семей уровень фактора Н был в норме. С помощью иммуноблоттинга было показано наличие дефекта структуры фактора Н, который представлял собой димерную, биохимически неактивную форму фактора Н.

Фактор Н предотвращает образование комплекса С3bBb, активирует диссоциацию Bb от С3-конвертаз и деградацию С3-конвертазы. Фактор Н содержит 2 гепаринсвязывающих участка, обеспечивающих его взаимодействие с экстрацеллюлярным матриксом [Zipfel P.F. et al., 2001]. Кроме того, фактор Н проявляет противовоспалительную активность, связывая и нейтрализуя активность С-реактивного белка. Фактор Н участвует в распознавании собственных и чужеродных клеток, подавляя активность комплемента в отношении собственных структур организма. В то же время ряд микроорганизмов (*S. pyogenes, Borrelia burgdorferi, N. gonorrhea, Ersinia enterocolitica, Echinococcus granulosus,* вирус СПИДа) обладает способностью к антигенной мимикрии, что позволяет им оставаться не распознанными с помощью фактора Н. Полное отсутствие фактора Н в плазме, обусловленное дефектом одновременно 2 аллей гена, ассоциируется с развитием мембранопролиферативного гломерулонефрита в первые годы жизни в связи с отложением компонентов комплемента на гломерулярных мембранах [Zipfel P.F. et al., 2001]. Уменьшение уровня фактора Н в плазме, связанное с дефектом гена в одном из аллей, является предрасполагающим фактором для развития ГУС.

Под действием факторов, токсичных для эндотелия (вирусов, бактерий, токсинов, иммунных комплексов, цитотоксических лекарственных препаратов) происходит развитие внутрисосудистого тромбоза. При этом стимулируется С3bBb-конвертаза и наблюдается активация комплемента и отложение его компонентов на сосудистой стенке. В норме фактор Н предотвращает депозицию иммунных комплексов и дальнейшую активацию комплемента. Однако в случае его дефицита или отсутствия биохимической активности происходят бесконтрольное образование С3bBb-конвертазы, активация комплемента, повреждение эндотелия и высвобождение мультимерных комплексов vWF, что приводит к прогрессирующей микроангиопатии и возникновению клинических проявлений ТТП/ГУС. Комплекс С5b–9 активирует процессы коагуляции, стимулируя выброс фактора V из тромбоцитов и образование протромбиназного комплекса на поверхности тромбоцитов, а также активируя синтез тканевого фактора на эндотелиоцитах. Таким образом, гиперактивация или дисрегуляции системы комплемента могут стимулировать и поддерживать процессы эндотелиального повреждения, хемотаксис нейтрофилов и активацию тромбоцитов [Karpman D., 2013].

Ряд исследований свидетельствует о роли генетических мутаций фактора Н в формировании аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных форм ГУС. В своем исследовании P. Warwicker и соавт. (1998) выявили точечную мутацию — замена С на G в короткой повторяющейся последовательности SCR20 гена, локализованного в хромосоме 1q, приводящая к замещению аргинина на глицин в молекуле фактора Н. При этом уровень циркулирующего фактора Н оставался нормальным, тогда как биохимическая активность была полностью нарушена. На сегодня мутации фактора Н разделяют на две группы [Zipfel P.F. et al., 2001]. Первую группу, которая выявляется в 22% случаев, составляют мутации, приводящие к образованию стоп-кодона. Такие мутации обнаруживаются в участках SCR1, SCR8, SCR19, SCR20 и приводят к образованию нестабильной мРНК или нарушению секреции фактора Н, что проявляется тяжелым дефицитом фактора Н в плазме. Вторая группа мутаций составляет 78% и обнаруживается в С-концевом домене молекулы. Возможно, этот домен играет ключевую роль в регуляции функций фактора Н, обеспечивая взаимодействие с компонентом комплемента С3d, гликозаминогликанами и гепарином. На сегодня выявлено три вида мутаций в С-домене фактора Н: V1197C, R1210C, R1215 (Q/G). В результате этих мутаций происходит замена одной из аминокислот в составе фактора Н, что приводит к нарушению его секреции и накоплению внутри клетки или к секреции дефектного неактивного протеина. Последнее стоит

учитывать при интерпретации лабораторных тестов. Так, при ГУС не исключен нормальный уровень фактора Н. Дефицит С3 может также быть связан с дефектом других регуляторных протеинов (DAF, CR1, CR2, C4Bp).

Предполагается, что генетическая предрасположенность играет роль и для развития шигатоксин-ассоциированной формы ГУС. Так, только у 2–7% пациентов инфицирование шига-токсинпродуцирующей *E. coli* приводит к развитию ГУС [Ruggenenti P. et al., 2001]. Возможно, причиной повышенной чувствительности к шига-токсину является недавно открытая мутация в области промотора фактора Н.

Предполагается, что семейные формы ТТП и ГУС также относятся к мультифакториальным заболеваниям. Врожденный дефект системы комплемента — предрасполагающий фактор, который может реализовать свой патологический потенциал под действием других провоцирующих факторов. Так, ГУС развивается только у одного из 6 членов семьи с низким уровнем С3 [Ruggenti P. et al., 2003]. Несмотря на дефицит активности фактора Н, ее тем не менее оказывается достаточно для поддержания нормальной функции эндотелия. Дефицит фактора Н выявляется не только у пациентов с ГУС, но и при ряде других заболеваний, включая СКВ и мембранопролиферативный гломерулонефрит 2-го типа. Такая разнообразная клиническая картина при наличии мутации в локусе 1 гена свидетельствует о мультифакториальной природе ГУС и о необходимости сочетания определенных наследственных и приобретенных факторов. Так, под действием дополнительных повреждающих стимулов (инфекция, воспаление) могут быть созданы условия для активации субклинического патологического процесса, развития прогрессирующего воспаления и тромбозов. Под действием воспалительного стимула (например, при инфекции) в организме происходит активация комплемента, образование хемотаксических протеинов С3а и С5а, которые участвуют в активации лейкоцитов. Под действием медиаторов воспаления (TNF-α, IL-1β, свободных радикалов кислорода), продуцируемых активными лейкоцитами, происходят повреждение эндотелия и обнажение субэндотелиального матрикса, что способствует агрегации тромбоцитов и дальнейшей активации системы комплемента [Zoja et al., 2001]. В норме фактор Н обладает противовоспалительными свойствами, связываясь с субэндотелиальным матриксом и предотвращая активацию комплемента и развитие тканевых повреждений. При дефиците активности фактора Н процессы системного воспаления не ингибируются и приводят к развитию коагулопатии и тромбозов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что генетический дефект vWF-протеазы и системы комплемента — предрасполагающий фактор к развитию ТТП и ГУС, однако для возникновения клинических проявлений необходимо воздействие триггерного фактора. Такую роль могут сыграть вирусная или бактериальная инфекция, антиэндотелиальные антитела, провоспалительные цитокины и другие факторы, способные активировать апоптоз эндотелиоцитов, вызывать развитие эндотелиальной дисфункции и прогрессирование системного воспалительного ответа, что приводит к выбросу мультимеров vWF и создает условия для активации процессов коагуляции и повышения чувствительности к протромботическим стимулам. При этом активация системы комплемента наблюдается как вторичный феномен, связанный с повреждением эндотелия и формированием тромбов. Таким образом, при общности патогенетических механизмов тромботической микроангиопатии, развивающейся в условиях ГУС, ТТП, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, для этих патологий характерны разные триггерные стимулы, обусловливающие процессы тромбообразования и активации системы комплемента. Огромный вклад в понимание патогенеза тромботической микроангиопатии должно привнести изучение мутации и вариантов полиморфизма генов, кодирующих факторы коагуляции и медиаторы воспалительного ответа.

16.4. Лабораторная диагностика ТТП/ГУС

Amorosi и Ultmann проанализировали 271 случай ТТП в период с 1925 по 1964 г. Эффективного лечения ТТП в то время не существовало, а смертность достигала 90%.

Rudolfi и Bell рассмотрели еще 375 случая в период с 1964 по 1980 г. В это время терапия СЗП стала активно внедряться в клиническую практику, и смертность среди пациентов с ТТП снизилась до 54%. Подозрения на ТТП требуют незамедлительной терапии. Понятно, что дожидаться развития всех характерных признаков ТТП нецелесообразно. Это привело к изменению критериев диагностики ТТП, которые теперь включали тромбоцитопению и микроангиопатическую анемию. При проведении рандомизированного клинического испытания, включавшего 102 пациентов в период с 1982 по 1989 г., по сравнению эффек-

тивности применения СЗП или обменного переливания плазмы в качестве единственных критериев ТТП были окончательно установлены тромбоцитопения и микроангиопатическая анемия. В связи со все более успешной терапией ТТП развитие неврологической симптоматики, почечной недостаточности, лихорадки наблюдается в редких случаях. Так, по данным G.A. Rock и соавт. (1991), в группе пациентов, у которых применялся плазмаферез с заменным переливанием плазмы, летальный исход наблюдался только в 4% случаев.

Таким образом, среди типичных лабораторных проявлений ТТП/ГУС выделили тромбоцитопению и гемолитическую анемию [George J.N. et al., 2004]. В большинстве случаев наблюдается тяжелая тромбоцитопения (до 60 × 10^9/мл). Время жизни тромбоцитов укорочено, что свидетельствует об их ускоренном разрушении в микроциркуляторном русле. В крови могут обнаруживаться предшественники тромбоцитов, что является признаком вторичной активации тромбоцитопоэза. Заболевание характеризуется тяжелой анемией. В 99% случаев концентрация гемоглобина ниже 10 мг/дл, а в 40% — менее 6,5 мг/дл.

Характерно увеличение содержания лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке, что обусловлено активацией гемолиза, а также является признаком тканевой ишемии. Другими признаками гемолиза и переразражения эритроцитарного ростка служат повышение билирубина (преимущественно непрямого), количества свободного гемоглобина и ретикулоцитов в периферической крови. К характерным признакам микроангиопатической природы гемолиза относится обнаружение фрагментов эритроцитов — шистоцитов и отрицательная реакция Кумбса (за исключением ГУС, ассоциированного с *S. pneumoniae*). Причина образования шистоцитов — резкое сужение сосудов, создающих условия для гемодинамического стресса, обусловливающего фрагментацию эритроцитов.

На начальных стадиях при ТТП в коагулограмме изменений обычно не обнаруживается. При прогрессировании патологического процесса и развитии значительного некроза тканей вторично развивается ДВС-синдром. Гиперактивация процессов коагуляции в этом случае связана со значительной экспозицией TF на поврежденных клетках различных тканей и связыванием с ним фактора VIIa. Лабораторно выявляются повышение уровней D-димера, удлинение АЧТВ и протромбинового времени, снижение уровней фибриногена [Alberio L., 2013].

Диагностические подходы при ТТП/ГУС, используемые при тромботической микроангиопатии, описаны в табл. 16.3.

Таким образом, диагностические признаки ТТП/ ГУС весьма неспецифичны. При этом возникает дилемма: необходимость применения плазмафереза при ТТП, с одной стороны, и в то же время — риск процедуры, который может быть неоправданным в случае гипердиагностики ТТП/ГУС. Современные знания о роли дефицита ADAMTS-13 в патогенезе ТТП позволят надеяться на более точную диагностику ТТП и адекватную терапию.

Дефицит ADAMTS-13 — характерный признак ТТП, позволяющий отдифференцировать эту патологию от других тромботических микроангиопатий. Полный анализ включает в себя определение активности ADAMTS-13 и определение мультимеров vWF методом электрофореза в геле [Kremer H.J.A. et al., 2003]. При подозрении на семейную форму ТТП возможно проведение генетического исследования с целью выявления дефекта гена ADAMTS-13 у родственников пациента. Генетические методы диагностики дефицита ADAMTS-13 дорогостоящи и доступны далеко не каждой лаборатории.

Активность ADAMTS-13 можно определить при помощи электрофореза в агаровом геле с последующим иммуноблоттингом. В качестве субстрата в этой реакции используют очищенный vWF, выделенный из криопреципитатов плазмы здорового донора. Субстрат инкубируют с исследуемой сывороткой, а размер образовавшихся фрагментов vWF определяют при помощи электрофореза. Затем фрагменты vWF подвергают электроблоттингу на нитроцеллюлозе и инкубируют с кроличьими антителами к человеческому vWF, конъюгированными с пероксидазой. Этот метод чувствителен для выявления низкой активности vWF-протеазы и способен отличить 0% активности и 1% активности vWF-протеазы [Furlan M. et al., 2002]. Однако в случае умеренного дефицита vWF-протеазы чувствительность теста значительно снижается.

Весьма перспективным в связи с этим представляется возможность применения иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием рекомбинантного фрагмента vWF в качестве субстрата для определения активности ADAMTS-13. Образовавшиеся фрагменты vWF при этом связываются с поверхностью, содержащей коллаген III, а их концентрация определяется при помощи антител к vWF, конъюгированных с пероксидазой. В отличие от предыдущего, этот метод обладает большей чувствительность при умеренном дефиците vWF-протеазы [Furlan M. et al., 2002].

Более физиологичный метод определения активности ADAMTS-13 разработали J.F. Dong и соавт. (2004). Метод основан на усилении протеолиза vWF в условиях гемодинамического стресса. В данном методе определяется способность плазмы пациента вызывать разрушение связи тромбоцитов с акти-

Таблица 16.3

Диагностические подходы, используемые при тромботической микроангиопатии

Симптом	Диагностические методы	
Гемолиз	Гемоглобин, количество эритроцитов Ретикулоциты Лактатдегидрогеназа Гаптоглобин, свободный сывороточный гемоглобин Реакция Кумбса Количество шистоцитов	
Тромбоцитопения	Количество тромбоцитов	
Органные поражения	Головной мозг	КТ/МРТ с контрастом электроэнцефалография
	Почки	♦ Сывороточный креатинин ♦ Скорость клубочковой фильтрации ♦ Диурез
	Сердце	♦ ЭКГ ♦ Тропонины ♦ Эхо-КГ
	Легкие	♦ Сатурация, газовый состав крови ♦ Рентгенография/КТ органов грудной клетки
	Свертывающая система крови	♦ Коагулограмма ♦ D-димер ♦ Активность протеина С ♦ Антифосфолипидные антитела
	Поджелудочная железа	♦ Глюкоза в крови ♦ Сывороточная амила и липаза
Специальные методы диагностики	Общие методы	♦ Тест на беременность ♦ Исключение инфекций (антитела к ВИЧ, Hbs-антиген, HCV) ♦ Функция щитовидной железы
	ТТП	♦ Активность, антиген ADAMTS-13 ♦ Антитела к ADAMTS-13 и ингибитор ADAMTS-13 ♦ Антиген vWF, ристоцетинкофакторная активность ♦ Генетический анализ ADAMTS-13
	ГУС	♦ Обследование на бактериальные инфекции/токсины (*E. coli., S. Shigella* и т.д.) ♦ Компоненты комплементы C3, C4, CH50 ♦ Генетический анализ генов компонентов системы комплемента
Анамнез	♦ Сопутствующие ранее перенесенные заболевания ♦ Фоновые факторы риска тромботической микроангиопатии (злокачественные опухоли, инфекции, системные заболевания, в т.ч. системная красная волчанка, системные васкулиты, антифосфолипидный синдром), трансплантация органов, беременность, оперативные вмешательства ♦ Лекарственные препараты ♦ Семейный анамнез	

Примечание: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ГУС — гемолитико-уремический синдром; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ЭКГ — электрокардиограмма; Эхо-КГ — эхокардиография; ADAMTS-13 — дизентегринподобная металлопротеаза с последовательностью 13 по типу тромбоспондина-1; HCV — вирус гепатита С; vWF — фактор фон Виллебранда.

akusher-lib.ru

вированными эндотелиоцитами, которая осуществляется при взаимодействии тромбоцитов с vWF с применением перфузионной системы. Недостатками этого метода считаются техническая сложность и высокая цена, а также доказанная в последующих исследованиях возможность получения ложных результатов. Поэтому этот способ определения активности ADAMTS-13 не нашел широкого применения в практике.

Наиболее перспективным представляется метод определения активности ADAMTS-13 с использованием рекомбинантного vWF или его субъединицы A2, ответственной за взаимодействие с металлопротеазой [Lammlle R. et al., 2005]. K. Kokame и соавт. (2004) синтезировали полипептид, состоящий из 73 аминокислотных остатков (1596Asp–1668Arg). Размер этого пептида является минимально необходимым для взаимодействия с ADAMTS-13.

Возможно, определение активности ADAMTS-13 может служить критерием развития рецидива ТТП, однако эта гипотеза требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Однако, несмотря на то что определение дефицита ADAMTS-13 очень специфичный метод для выявления ТТП, данный способ все же недостаточно конкретен для определения всех пациентов с ТТП, которым показано проведение терапии плазмой. Кроме того, методы выявления активности ADAMTS-13 не всегда общедоступны, поэтому, вплоть до сегодняшнего дня, для диагностики ТТП используются два основных лабораторных признака: тромбоцитопения и микроангиопатическая анемия. Однако, по последним данным K.A. Downes и соавт. (2004), эти критерии являются не только недостаточно чувствительными, но и не вполне специфичными. Авторы описывают развитие инсульта, не сопровождавшегося тромбоцитопенией и микроангиопатической анемией, у двух пациенток, перенесших несколько эпизодов ТТП. У обеих женщин был выявлен выраженный дефицит активности ADAMTS-13, что свидетельствует о том, что причиной инсульта стала ТТП. Применение СЗП привело к выздоровлению. Подобный случай ранее описали H.M. Tsai и соавт. (2003), когда у женщины наблюдалось развитие инсульта через 8 лет после эпизода ТТП. Было выявлено снижение активности ADAMTS-13 вследствие наличия ингибитора. При этом гематологические заболевания отсутствовали. Однако через 3 нед. после инсульта у женщины сформировалась тромбоцитопения и гемолитическая анемия.

16.5. Особенности тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью

Беременность по праву считает одним из важнейших триггерных факторов для развития ТТП и тромботической микроангиопатии. В 12–31% случаев ТТП/ГУС развивается во время беременности или в раннем послеродовом периоде [Thompson C.E. et al., 1992; Oklahoma TTP-HUS registry, 2001; Kentouche K. et al., 2013]. Заболеваемость ТТП во время беременности составляет 1 на 25–100 тыс. [Kentouche K. et al., 2013]. Во время беременности наблюдается, с одной стороны, прогрессивное повышение уровней vWF (вероятно, под действием эстрогенов), а с другой — снижение активности ADAMTS-13, что может быть обусловлено повышенным потреблением этого фермента, действие которого направлено на разрушение избыточных количеств ультравысокомолекулярных мультимеров vWF, экспрессируемых активированным эндотелиоцитами. Таким образом, беременность может стать провоцирующим фактором для развития ТТП при генетическом дефекте ADAMTS-13. Кроме того, ТТП во время беременности описана и у пациенток с антителами к ADAMTS-13. У ряда больных с наследственным дефицитом ADAMTS-13 и пограничными уровнями этого фермента ТТП может впервые проявить себя именно во время беременности. По обобщенным данным мировой литературы, ТТП/ГУС развиваются в I триместре беременности в 11% случаев, во II — в 15%, а в III триместре и послеродовом периоде — в 74% наблюдений.

В настоящее время критериями для постановки диагноза из пяти характерных признаков этого заболевания служат только тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия. В результате ТТП/ГУС сегодня диагностируется в 7 раз чаще. Клинически ТТП/ГУС в этом случае часто бывает трудно отличить от тяжелой формы гестоза, эклампсии и HELLP-синдрома, для которых также характерны тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия. Ситуация осложняется еще и тем, что HELLP-синдром и эклампсические судороги могут возникнуть в отсутствие типичных признаков тяжелого гестоза. Так, по данным Katz et al. (2000), у 60% женщин эклампсия развилась на фоне нормального артериального давления и была первым проявлением гестоза. Следует отметить, что для ТТП/ГУС обычно не характерно поражение печени, в то время как почечная недостаточность и изменения психического

статуса — признаки HELLP-синдрома и не свойственны для ТТП/ГУС.

Важность дифференциальной диагностики ТТП/ГУС и HELLP-синдрома обусловлена разными подходами к терапии этих состояний. Так, при HELLP-синдроме применение плазмафереза с заменным переливанием плазмы требуется в редких случаях (при отсутствии улучшения состояния в течение 72 ч после родоразрешения), так как в большинстве случаев патологический процесс регрессирует самостоятельно после родоразрешения [McMinn J.R. et al., 2001]. В то же время при подозрении на ТТП/ГУС необходимо незамедлительно начать переливание плазмы. До внедрения в клиническую практику плазмафереза материнская смертность при ТТП/ГУС составляла 95%, а перинатальная — 80% [George J.N. et al., 2004]. Но даже несмотря на терапию плазмой ТТП/ГУС, возникшая в послеродовом периоде, обычно сопровождается развитием тяжелой почечной недостаточности и характеризуется плохим прогнозом. При появлении симптомов ТТП/ГУС в I триместре беременности вопрос о дифференциальной диагностики с HELLP-синдромом не возникает, так как возникновение последнего характерно только в поздних сроках беременности.

Следует особо подчеркнуть, что с увеличением сроков гестации происходит прогрессивное снижение уровней ADAMTS-13, поэтому беременность у пациенток с ТТП в анамнезе, особенно при ТТП, связанной с предыдущей беременностью, является слишком опасной авантюрой. Таким женщинам беременность категорически противопоказана. Особенно это касается пациенток, у которых в прошлом ТТП приобрела осложненный характер (потребовалось большое количество процедур плазмафереза для достижения ремиссии или присоединились другие жизнеугрожающие осложнения, такие как сепсис или гепарин-индуцированное тромбоцитопения) или наблюдались гипотензивные аллергические реакции на компоненты плазмы. В частности, риск рецидива ТТП при синдроме Апшоу—Шульмана с выраженным генетически обусловленным дефицитом ADAMTS-13 без применения СЗП достигает 100% [Kentouche K. et al., 2013].

Однако в литературе описаны успешные случаи пролонгирования беременности. Так, M.H. Mokrzycki и соавт. (1995) описали случаи эффективного применения плазмафереза у беременных с ТТП/ГУС на сроке гестации менее 6 нед., что позволяло пролонгировать беременность и обеспечить рождение жизнеспособного плода. Было показано, что беременность не влияет на эффективность плазмафереза при ТТП/ ГУС, а плазмаферез не ухудшает состояние плода [Shamseddine A. et al., 2004]. В то же время, если заболевание началось в I триместре беременности, прогноз для плода несмотря на лечение в большинстве случаев менее благоприятен, чем при появлении симптомов ТТП/ГУС в конце беременности.

Вообще, для пациенток с ТТП характерен высокий риск невынашивания беременности и мертворождений. Так, по данным M. Moatti-Cjhen (2012), частота потерь плода при синдроме Апшоу—Шульмана достигает 40%. При патологоанатомическом исследовании при этом выявляются инфаркты плаценты. К счастью, у детей, рожденных от матерей с иммунообусловленной формой ТТП, тромботической ангиопатии не наблюдается. Это позволяет сделать вывод о том, что материнские антитела не проникают в кровоток плода в достаточных количествах для того, чтобы вызвать тромботическую микроангиопатию.

У пациенток с ТТП в анамнезе во время беременности необходим постоянный контроль общего анализа крови, уровней ЛДГ и ADAMTS-13. В III триместре контроль этих лабораторных показателей должен проводиться еженедельно. При снижении уровня тромбоцитов, появлении шистоцитов, нарастании уровней ЛДГ и снижении уровней ADAMTS-13 до 10% требуется начало терапии СЗП или плазмаферез (особенно в присутствии антител к ADAMTS-13) и по возможности скорейшее родоразрешение. Одновременно с обнаружением перечисленных лабораторных признаков ТТП наблюдается повышение плазменных уровней фактора VIII антигена vWF и активности vWF до 300–600%.

Результаты наблюдений за беременными с ТТП в анамнезе свидетельствуют о том, что тромботическую микроангиопатию гораздо проще предотвратить, чем прервать уже начавшийся патологический процесс. Так, K. Kentouche и соавт. (2013) описали случай успешного ведения беременности у пациентки с тяжелым наследственным дефицитом ADAMTS-13. У этой пациентки диагноз синдрома Апшоу—Шульмана был установлен в возрасте 16 лет. Активность ADAMTS-13 у больной составляла менее 1%, что было обусловлено сочетанной гетерозиготной мутацией в гене этого фермента. В дальнейшем каждые 2 нед. пациентка получала профилактические инфузии плазмы в количестве 800 мл, что позволило добиться полного отсутствия симптомов заболевания в последующем за исключением умеренного снижения количества тромбоцитов в период инфекционных заболеваний. В возрасте 28 лет у пациентки наступила беременность, в тече-

ние которой проводился постоянный контроль уровней тромбоцитов и активности ADAMTS-13. Целевые уровни тромбоцитов составляли более 100 000/мл, а активность ADAMTS-13 — более 5%, что было достигнуто путем увеличения дозы СЗП и увеличения частоты инфузий. Одновременно проводилась терапия низкомолекулярным гепарином в профилактических дозах. В течение всей беременности результаты УЗИ плода были без патологии. Пациентка была родоразрешена в плановом порядке на сроке 39 нед. путем операции кесарева сечения.

Таким образом, беременность рассматривается как важнейший триггерный механизм, обусловливающий развитие ТТП/ГУС. По данным K.R. McCrae и соавт. (1997), у женщин после первого эпизода ТТП/ГУС, спровоцированного беременностью, в последующем характерны рецидивы заболевания. W.R. Bell и соавт. (1997) описали интереснейший клинический случай: у 23-летней женщины в течение 73 мес. было четыре беременности, заканчивавшиеся самопроизвольными абортами в I триместре, после чего у нее развивались эпизоды ТТП, регрессировавшие на фоне лечения кортикостероидами и плазмаферезом. После имплантации противозачаточного средства новых эпизодов ТТП не отмечалось.

16.6. Принципы терапии ТТП/ГУС

Терапией выбора при ТТП/ГУС является применение СЗП или плазмаферез. Применение обменного переливания плазмы позволяет снизить уровень смертности при ТТП/ГУС с 80 до 10%. Впервые эффективность обменного переливания плазмы была показана у пациента с ТТП Rubinshtein в 1959 г.

Цель применения плазмафереза: возмещение уровня vWF-протеазы, удаление антител, блокирующих активность ADAMTS-13, провоспалительных цитокинов, компонентов комплемента из системного кровотока, а также возмещение дефицита естественных антикоагулянтов, что особенно важно при сочетании ТТП/ГУС с генетическими тромбофилиями и АФС. При наследственной форме, обусловленной гомозиготной или двумя гетерозиготными мутациями ADAMTS-13, эффективно применение СЗП, а для профилактики рецидивов заболевания переливание плазмы необходимо применять 1 р./2–3 нед. [Yarranton H. et al., 2003]. У больных с приобретенной формой ТТП, у которых дефицит ADAMTS-13 в большинстве обусловлен не абсолютным отсутствием этого белка, а блокадой его активности вследствие циркуляции аутоантител, только одни переливания СЗП не всегда оказываются достаточными, так как имеющиеся антитела будут блокировать и вновь поступающие в организм количества ADAMTS-13. По данным G.A. Rock и соавт. (1991), плазмаферез более эффективен по сравнению с применением СЗП при приобретенной ТТП, что, однако, может быть связано с большим количеством переливаемой плазмы в процессе плазмафереза. Кроме того, в условиях почечной и/или сердечной недостаточности, которые нередко развиваются на фоне острых эпизодов ТТП, введение значительных количеств СЗП способно вызвать объемную перегрузку. В связи с этим у данной категории больных предпочтение следует отдавать плазмаферезу. Тем не менее терапия СЗП бывает эффективной и при приобретенной форме ТТП, так как вновь поступающих количеств ADAMTS-13 может оказаться достаточно, чтобы преодолеть ингибирующее влияние антител. Кроме того, инфузия СЗП у больных с приобретенной формой ТТП должна быть начата сразу же после появления подозрения на ТТП при отсутствии возможности начать плазмаферез в экстренном порядке или до того, как будет уточнен диагноз [Knöbl P.N., 2013].

Лечение необходимо продолжить до достижения полной клинической ремиссии заболевания. На сегодняшний день нет клинических признаков, позволяющих определить необходимую длительность применения терапии плазмой. Решение о продолжении и прекращении терапии плазмой исключительно эмпирическое. В 30–80% случаев после отмены плазмы происходит быстрая активация патологического процесса, что проявляется в значительном уменьшении количества тромбоцитов и требует возобновления терапии плазмой. По данным W.R. Bell и соавт. (1991), для предотвращения неполного ответа на лечение или быстрого рецидива плазмаферез должен быть продолжен в течение как минимум 3 дней после достижения клинической и лабораторной ремиссии, что подразумевает восстановление неврологического статуса, повышение уровней тромбоцитов (до 150–200 тыс./мл) и гемоглобина и нормализацию уровней ЛДГ. Некоторым больным с приобретенной ТТП и частыми рецидивами требуется ежедневное проведение плазмафереза. Пропуск всего 1 дня может привести к возврату симптомов заболевания (!).

Однако остается неясным, почему количество тромбоцитов достигает нормального уровня только через 3 нед. после применения терапии плазмой, тогда как период полужизни ADAMTS-13 составляет

akusher.ru

2–4 дня, а ее активность через 1–2 ч инфузии СЗП достигает 10–20% от нормального значения и через 3–8 дней вновь становится ниже 5% [Lammlle R. et al., 2005]. Возможно, ADAMTS-13 длительно сохраняет свою активность на поверхности эндотелиоцитов несмотря на снижение ее концентрации в плазме.

На сегодня для лечения ТТП/ГУС, помимо терапии плазмой, применяется целый ряд методов и лекарственных препаратов, однако эффективность большинства из них остается недоказанной (табл. 16.4). Эти методы направлены на подавление синтеза аутоантител и применяются у больных с приобретенной ТТП и аутоантителами к ADAMTS-13 при отсутствии эффекта от стандартной терапии с применением плазмафереза и СЗП. Возможные варианты терапии включают высокие дозы глюкокортикоидов, ритуксимаб (ионоклональные антитела к CD20 на В-лимфоцитах), в комбинации с циклофосфамидом, циклоспорин, спленэктомию. Так, появились данные о повышении эффективности терапии приобретенной ТТП при одновременном применении плазмафереза и глюкокортикоидов. W.R. Bell и соавт. (1991) рекомендуют начинать преднизолон внутривенно в дозе 200 мг/день сразу же после установления диагноза ТТП и продолжать лечение с постепенным снижением дозы, вплоть до выздоровления. Терапию глюкокортикоидами со снижением дозы проводят еще в течение нескольких недель. При этом необходим постоянный контроль уровней тромбоцитов, чтобы не проследить рецидив ТТП. В случае возврата симптомов необходимо возобновить прежнюю интенсивную терапию (плазмаферез + высокие дозы глюкокортикоидов). Следует отметить, что шистоциты продолжают циркулировать в крови у больных, перенесших острый эпизод ТТП, в течение длительного времени и не могут служить ни маркером рецидива, ни признаком ремиссии заболевания.

При нечувствительности к терапии СЗП свою эффективность показала криопреципитированная плазма, очищенная от мультимеров vWF, фибриногена и фибронектина. Преимущество этого метода терапии состоит в сохранении необходимых плазменных факторов и очищении плазмы от продуктов, способных участвовать в прогрессировании микроангиопатии. Исходя из этого можно предположить, что криопреципитированная плазма обладает преимуществом перед СЗП для лечения пациентов с ТТП/ГУС, однако результаты двух небольших рандомизированных исследований эту гипотезу не подтвердили.

Важно отметить, что всем пациентам с ТТП несмотря на выраженную тромбоцитопению необходимо проведение тромбопрофилактики НМГ. В то же время применение тромбоцитарных препаратов не позволяет блокировать патологический процесс формирования тромбоцитарных микрососудистых тромбов в условиях ТТП и лишь усугубляет тромбоцитопению и повышает риск кровотечений. Однако в клинической практике аспирин все же назначают пациентам с ТТП в случае выраженных микроциркуляторных нарушений, в частности затрагивающих коронарные сосуды.

У пациентов, у которых на фоне плазмафереза наблюдается только частичный ответ или на фоне терапии ухудшается состояние, единственный выход — в ежедневном продолжении плазмафереза в попытке добиться ремиссии. Однако у таких больных необходимо заподозрить присоединение гепарин-индуцированной тромбоцитопении или септических осложнений (например, катетер-ассоциированного сепсиса). Один из признаков ГИТ — прогрессивное падение уровней тромбоцитов на фоне отсутствия нарастания или снижения показателей ЛДГ.

В ряде случаев у пациентов с идиопатической ТТП/ГУС наблюдается нечувствительность и даже развивается зависимость от терапии плазмой, что требует постоянного ее применения. В таких случаях эффективной может оказаться спленэктомия. Спленэктомию во время гематологической ремиссии следует рассматривать в качестве метода выбора у пациентов с семейной формой ГУС, характеризующейся частыми рецидивами и требующей частого и длительного применения терапии плазмой.

Выявление антител к vWF помогает определить группу пациентов, у которых можно надеяться на эффективность иммуносупрессорной терапии (применение глюкокортикоидов, винкристина, иммуноадсорбции IgG и спленэктомии). Назначение кортикостероидов основано на их способности ингибировать разрушение тромбоцитов в селезенке и предотвращать повреждения эндотелия. Однако до того, как терапия плазмой стала применяться в клинической практике, применение глюкокортикоидов позволяло добиться ремиссии менее чем у 10% пациентов, что практически соответствовало исходу у нелеченых пациентов. Лишь в одном исследовании W.R. Bell и соавт. (1991) выявили эффективность монотерапии кортикостероидами у пациентов с ТТП/ГУС средней тяжести.

Ряд экспериментов свидетельствует о том, что при ТТП/ГУС патогенетически обоснованно применение внутривенного иммуноглобулина. Так, в/в иммуно-

Таблица 16.4

Методы лечения тромботической микроангиопатии

Лечение	Способ применения и дозировка	Показания
Лечение с доказанной эффективностью		
1) плазмаферез	Переливание 1–2 (60–80 мл/кг) доз плазмы в день	Терапия выбора при ТТП/ГУС взрослых, жизненно необходима при поражении ЦНС, восстанавливает функцию почек; риск перегрузки объемом при переливании плазмы отсутствует даже у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью Начальная терапия при всех вариантах тромботической микроангиопатии Терапия выбора при аутоиммунной ТТП
2) СЗП	30–40 мл/кг в 1-й день, далее — по 10–20 мл/кг/день	Терапия выбора, если плазмаферез недоступен; эффективна для профилактики и лечения рецидивов ТТП/ГУС При семейной форме применяется для профилактики рецидивов каждые 2–4 нед. Механизм действия — замещение недостающего фермента ADAMTS-13
3) криопреципитированная плазма (очищенная от мультимеров vWF, фибриногена, фибронектина)	30–40 мл/кг в 1-й день, далее — по 10–20 мл/кг/день	Терапия второй линии при неэффективности СЗП и плазмафереза
Спленэктомия	—	Частые рецидивы ТТП/ГУС, ТМА, рефрактерная к терапии. Механизм действия неизвестен, возможно, удаление клеток памяти
Глюкокортикоиды	1–2 мг/кг/день	Дополнительная терапия при недостаточной эффективности применения СЗП/плазмафереза при ТМА, связанной с антителами
Ритуксимаб	4 дозы по 100–375 мг/м^3/нед.	Моноклональное антитело к CD20 В-лимфоцитов, механизм действия — иммуносупрессия Дополнительная терапия при недостаточной эффективности применения СЗП/плазмафереза при ТМА, связанной с антителами
Внутривенный γ-глобулин	400 мг/кг/день	Эффективность не доказана При неэффективности применения СЗП/плазмафереза при ТМА, связанной с антителами
Иммуномодуляторы (винкристин, циклофосфамид, циклоспорин)		Механизм действия — иммуносупрессия Дополнительная терапия при недостаточной эффективности применения СЗП/плазмафереза при ТМА, связанной с антителами
Антитромбоцитарные препараты	Аспирин (100–300 мг/сут) Клопидогрел (75–150 мг/сут)	Эффективность не доказана, увеличивают риск кровотечений ТМА с выраженными ишемическими органными поражениями
Исследуемые препараты		
Рекомбинантный ADAMTS-13		При врожденной форме ТМА — замещение дефицитного фактора При аутоиммунной форме — преодоление эффекта ингибитора ADAMTS-13
Каплацизубам, ARC 1779, ARC 15105		Блокирование доменов vWF A1, конкурирование за связывания с тромбоцитарным GPIb/IX
Экулизумаб		Блокирование терминальной фазы комплемента при комплементзависимой ТМА

Примечание: ГУС — гемолитико-уремический синдром; СЗП — свежезамороженная плазма; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ТМА — тромботическая микроангиопатия; GP — гликопротеин; vWF — фактор фон Виллебранда.

akushgin-lib.ru

глобулин препятствует взаимодействию компонента комплемента С3 с тканями-мишенями, предотвращает развитие комплемент-индуцированных тромбозов на животных моделях, блокирует процессы апоптоза, связанные с Fas- и TNFR1-рецепторами [Yarranton H. et al., 2003].

Применение СЗП вызывает увеличение титра аутоантител при приобретенной форме ТТП, что свидетельствует о том, что использование только СЗП может быть недостаточно для достижения ремиссии. По данным M. Furlan и соавт. (2000), в результате спленэктомии, выполненной через год после установления ремиссии ТТП, наблюдались исчезновение антител к vWF-протеазе, восстановление активности этого фермента и нормализация количества тромбоцитов.

Данные исследований *in vitro* подтверждают эффективность спленэктомии при ТТП, первоначально установленной эмпирически. Так, по данным M.J. Mant и соавт. (1999), в результате спленэктомии происходит удаление В-клеток, продуцирующих аутоантитела к vWF.

По последним данным R. Yomtovian и соавт. (2004), у пациентов с рецидивирующей формой ТТП эффективно применение ритуксимаба, химерного моноклонального антитела к CD20, связывающегося с В-лимфоцитами в периферических тканях и в системном кровотоке и предупреждающего образование антител к ADAMTS-13 [Tsai H.M., 2004]. В связи с постоянной потребностью в лечении СЗП у пациентов с приобретенной рецидивирующей формой ТТП, в настоящее время все больше внимания уделяется разработке иммунной терапии этого заболевания.

Применение винкристина показано у пациентов, резистентных к лечению плазмой. При применении винкристина наблюдается нормализация количества тромбоцитов, хотя концентрация ингибитора vWF-протеазы может сохраняться на прежнем уровне. Это свидетельствует о большей роли непосредственного влияния винкристина на функции тромбоцитов по сравнению с его иммуносупрессивными свойствами.

В комбинации с терапией плазмой применяются также гепарин, простациклин, аспирин, фибринолитики, однако эффективность такой терапии не доказана.

Несмотря на выраженную тромбоцитопению, переливание тромбоцитов противопоказано, так как это может спровоцировать прогрессирование тромботической микроангиопатии. Инфузия тромбоцитарной массы осуществима только у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями (в частности, кровотечения из ЖКТ и внутричерепные кровоизлияния) и перед оперативным вмешательством. В зависимости от уровня гемоглобина и выраженности гемолиза может потребоваться переливание эритроцитной массы (обычно при уровнях гемоглобина менее 70 г/л).

Перспективным является разработка препаратов, предотвращающих взаимодействие тромбоцитов с vWF, например блокирующих тромбоцитарные рецепторы GPIb, ответственные за связывание с vWF. Рекомбинантный фрагмент vWF с заменой Arg545Cys (AR546C) обладает высокой аффинностью к рецепторам GPIb, но не вызывает агрегацию тромбоцитов. Последние исследования *in vivo* свидетельствуют об ингибировании тромбин-индуцированной адгезии тромбоцитов и их взаимодействия с эндотелием при применении AR546C. Будущее в терапии ТТП несомненно принадлежит рекомбинантному ферменту ADAMTS-13, который можно будет использовать в качестве заместительной терапии. Кроме того, усилия исследователей направлены на создание препарата, содержащего рекомбинантный ADAMTS-13 с измененной структурой, обладающей меньшей способностью к связыванию с антителами к ADAMTS-13. Более того, исследования на животных моделях свидетельствуют о том, что рекомбинантный ADAMTS-13 возможно использовать не только при абсолютном количественном или качественном дефиците этого фермента, обусловленного мутациями в структуре гена, но и при приобретенной ТТП, так как в достаточно высоких дозах рекомбинантный ADAMTS-13 позволяет преодолеть нейтрализующий ингибитор и восстановить активность ADAMTS-13 [Vanhoorelbeke K., 2013].

Что касается вторичной ТТП/ГУС, прогноз обычно благоприятен при лекарственно-индуцированной форме заболевания. Пациенты обычно выздоравливают после отмены препарата и короткого курса терапии плазмой.

Рецидив ТТП/ГУС после трансплантации почек возникает чаще у пациентов с семейной формой заболевания и ассоциируется с плохим прогнозом. В то же время микроангиопатия, связанная с применением циклоспорина А и такролимуса, сравнительно доброкачественна и исчезает при отмене этих препаратов и после проведения терапии плазмой.

Методы интенсивной терапии ТТП/ГУС у беременных

1. При легкой форме ТТП/ ГУС: трансфузия СЗП в дозе 30 мл/кг в первые сутки, в последующем — 15 мл/кг.

akusher.ru

2. При ТТП/ГУС средней и тяжелой степени тяжести: плазмаферез с заменным переливанием плазмы в дозе 40 мл/кг в первые сутки, в последующем — 30 мл/кг в течение 7–9 дней.
3. При почечной недостаточности (креатинин, клиренс креатинина, калий, диурез) показан гемодиализ.
4. Антигипертензивная терапия при диастолическом давлении выше 110 мм рт. ст.
5. Переливание эритроцитной массы до нормализации концентрации гемоглобина (не менее 80 г/л).
6. Нормализация параметров гемостаза: дипиридамол, аспирин, гепарин, предпочтительно низкомолекулярный.
7. При неэффективности проводимой терапии и ухудшении состояния — инфузия винкристина, спленэктомия (после родоразрешения).

Возможно, более глубокое изучение патогенеза тромботической микроангиопатии позволит разработать более чувствительные и специфичные способы диагностики этого патологического процесса, а также эффективные методы его терапии.

Литература

Alberio L. My patient is thrombocytopenic! Is (s) he? Why? And what shall I do? A practical approach to thrombocytopenia // Hamostaseologie. — 2013. — V. 33 (2). — P. 83–94.

Arab S., Lingwood C.A. Intracellular targeting of the endoplasmic reticulum/nuclear envelope by retrograde transport may determine cell hypersensitivity to verotoxin via globotriosyl ceramide fatty acid isoform traffic // J. Cell. Physiol. — 1998. — V. 117. — P. 646–660.

Bell W.R., Braine H.G., Ness P.M. et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients // New Engl. J. Med. — 1991. — V. 325 (6). — P. 398–403.

Bell W.R., Kickler T.S. Thrombocytopenia in pregnancy // Rheum. Dis. Clin. North Amer. — 1997. — V. 23 (1). — P. 183–194.

Bennet C.L., Weinberg P.D. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel // New Eng. J. Med. — 2000. — V. 342. — P. 1173–1777.

Berns J.S., Kaplan B.S., Mackow R.C. et al. Inherited hemolytic uremic syndrome in adults // Amer. J. Kidney Dis. — 1992. — V. 19 (4). — P. 331–334.

Dong J.F., Whitelock J., Bernardo A. et al. Variations among normal individuals in the cleavage of endothelial-derived ultra-large von Willebrand factor under flow // J. Thromb. Haemost. — 2004. — V. 2 (8). — P. 1460–1466.

Donnelly J.J., Rappuoli R. Blocking bacterial enterotoxins // Nat. Med. — 2000. — V. 6 (3). — P. 257–258.

Downes K.A., Yomtovian R., Tsai H.M. et al. Relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as an acute cerebrovascular accident // J. Clin. Apher. — 2004. — V. 19 (2). — P. 86–89.

Dundas S., Murphy J., Soutar R.L. et al. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire Escherichia coli O157: H7 outbreak // Lancet. — 1999. — V. 354 (9187). — P. 1327–1330.

Furlan M., Lammle B. Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome: the role of von Willebrand factor-cleaving protease // Best. Pract. Res. Clin. Haematol. — 2001. — V. 14 (2). — P. 437–454.

Furlan M., Lammle B. Assays of von Willebrand factor-cleaving protease: a test for diagnosis of familial and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // Semin. Thromb. Hemost. — 2002. — V. 28 (2). — P. 167–172.

Furlan M., Lammle B. Deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in familial and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // Baillieres. Clin. Haematol. — 1998. — V. 11 (2). — P. 509–514.

Furlan M., Lammle B. Splenectomy in thrombotic thrombocytopenic purpura // Amer. J. Hematol. — 2000. — V. 64 (1). — P. 79.

Furlan M. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. — 2003. — V. 1 (2). — P. 243–255.

George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a syndrome that keeps evolving // J. Clin. Apheresis. — 2004. — V. 19 (2). — P. 63–65.

George J.N., Vesely S.K., Terrell D.R. et al. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-haemolytic Uraemic Syndrome Registry. A model for clinical research, education and patient care // Hamostaseologie. — 2013. — V. 33 (2). — P. 105–112.

George J.N. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome // Curr. Opin. Hematol. — 2003. — V. 10 (5). — P. 339–344.

Hamasaki K., Mimura T., Kanda H. et al. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and literature review // Clin. Rheumatol. — 2003. — V. 22 (4–5). — P. 355–358.

Harel Y., Silva M., Giroir B. et al. A reporter transgene indicates renal-specific induction of tumor necrosis factor

(TNF) by shigalike toxin. Possible involvement of TNF in hemolytic uremic syndrome // J. Clin. Invest. — 1993. — V. 92. — P. 2110–5116.

Karpman D., Tati R. Complement activation in thrombotic microangiopathy // Hamostaseologie. — 2013. — V. 33 (2). — P. 96–104.

Kelton J.G. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome: will recent insight into pathogenesis translate into better treatment? // Transfusion. — 2002. — V. 42 (4). — P. 388–392.

Kentouche K., Voigt A., Schleussner E. et al. Pregnancy in Upshaw–Schulman syndrome // Hamostaseologie. — 2013. — V. 33 (2). — P. 144–148.

Klein P.J., Bulla M., Newman R.A. et al. Thomsen-Friedereihe antigen in hemolytic uremic syndrome // Lancet. — 1997. — V. 2. — P. 1024–1025.

Knöbl P.N. Treatment of thrombotic microangiopathy with a focus on new treatment options // Hamostaseologie. — 2013. — V. 33 (2). — P. 149–159.

Kokame K., Matsumoto M., Fujimura Y. et al. VWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13 // Blood. — 2004. — V. 103 (2). — P. 607–612.

Kokame K., Miyata T. Genetic defects leading to hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura // Semin. Hematol. — 2004. — V. 41 (1). — P. 34–40.

Kremer H.J.A., Studt J.D., Lammle B. The von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) and the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) // Pathophysiol. Haemost. Thromb. — 2003. — V. 33 (5–6). — P. 417–421.

Lammle B., Kremer J., Studt J.D. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura // Hematol. J. — 2004. — V. 5 (3). — P. 6–11.

Lammle R., Hovinga J.A.K., Alberio L. Thrombotic thrombocytopenic purpura // J. Thromb. Haemost. — 2005. — V. 3. — P. 1663–1675.

Lian E.C. Thrombotic thrombocytopenic purpura — a syndrome caused by multiple pathogenetic mechanisms // Invest. Clin. — 2001. — V. 42 (1). — P. 75–86.

Litalien C., Proulx F., Mariscalco M.M. et al. Circulating inflammatory cytokine levels in hemolytic uremic syndrome // Pediatr. Nephrol. — 1999. — V. 13 (9). — P. 840–845.

Loirat C. Post-diarrhea hemolytic-uremic syndrome: clinical aspects // Arch. Pediatr. — 2001. — V. 8 (4). — P. 776–784.

Mant M.J., Turner A.R., Bruce D. et al. Splenectomy during partial remission in thrombotic thrombocytopenic purpura with prolonged plasma exchange dependency // Amer. J. Hematol. — 1999. — V. 62 (1). — P. 56–57.

McCrae K.R., Cines D.B. Thrombotic microangiopathy during pregnancy // Semin. Hematol. — 1997. — V. 34 (2). — P. 148–158.

McMinn J.R., George J.N. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy // J. Clin. Apheresis. — 2001. — V. 16 (4). — P. 202–209.

Mitra D., Jaffe E.A., Weksler B. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolyti-curemic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells // Blood. — 1997. — V. 89 (4). — P. 1224–1234.

Miyata T., Kokame K., Matsumoto M. et al. ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japan // Hamostaseologie. — 2013. — V. 33 (2). — P. 131–137.

Moake J.L., Rudy C.K., Troll J.H. et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura // New Engl. J. Med. — 1982. — V. 307 (23). — P. 1432–1435.

Moake J.L. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2002. — V. 126 (11). — P. 1430–1433.

Mokrzyski M.H., Rickles F.R., Kaplan A.A. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: successful treatment with plasma exchange // Blood Purif. — 1995. — V. 13. — P. 271–282.

Murphy W.G., Moore J.C., Kelton J.G. Calcium-dependent cysteine protease activity in the sera of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura // Blood. — 1987. — V. 70 (5). — P. 1683–1687.

Noris M., Ruggenenti P., Perna A. et al. Hypocomplementemia discloses genetic predisposition to hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: role of factor H abnormalities. Italian Registry of Familial and Recurrent Hemolytic Uremic Syndrome/ Thrombotic Thrombocytopenic Purpura // J. Amer. Soc. Nephrol. — 1999. — V. 10 (2). — P. 281–293.

Novitzky N., Jacobs P., Rosenstrauch W. The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: plasma infusion or exchange? // Brit. J. Haematol. — 1994. — V. 87 (2). — P. 317–320.

Raife T., Montgomery R. New aspects in the pathogenesis and threatment of Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic synfrome // Rev. Clin. Exp. Hematol. — 2001. — V. 5 (3). — P. 536–561.

Raife T.J. Pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura // Curr. Hematol. Rep. — 2003. — V. 2 (2). — P. 133–138.

Remuzzi G., Galbusera M., Salvadori M. et al. Bilateral nephrectomy stopped disease progression in plasma-resis-

tant hemolytic uremic syndrome with neurological signs and coma // Kidney Int. — 1996. — V. 49 (1). — P. 282–286.

Rock G.A., Shumak K.H., Buskard N.A. et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group // New Engl. J. Med. — 1991. — V. 325 (6). — P. 393–397.

Ruggenenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura // Kidney Int. — 2001. — V. 60 (3). — P. 831–846.

Schaller M., Studt J.D., Voorberg J. et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Development of an autoimmune response // Hamostaseologie. — 2013. — V. 33 (2). — P. 121–130.

Schiphorst R.H., van de Kar N.C., van den Heuvel L.P. From gene to disease; congenital thrombotic thrombocytopenic purpura due to mutations in the ADAMTS13 gene // Ned. Tijdschr. Geneeskd. — 2003. — V. 147 (49). — P. 2422–2424.

Schmidt R.Y., Venkat K.K., Dumler F. Hemolytic uremic syndrome in renal transplantant recipient on FK506 immunosuppression // Transplant. Proc. — 1991. — V. 23. — P. 3156–3157.

Shamseddine A., Cheha A.L., Usta I. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: report of four cases and literature review // J. Clin. Apheresis. — 2004. — V. 19 (1). — P. 5–10.

Studt J.D., Hovinga J.A., Radonic R. et al. Familial acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: ADAMTS-13 inhibitory autoantibodies in identical twins // Blood. — 2004. — V. 103 (11). — P. 4195–4197.

Te Loo D.M.W.M., Monnens L.A.H., van der Velden T.J.A.M. et al. Bilding and transfer of verocytotoxin by polinuclear leukocytes in hemolitic uremic syndrome // Blood. — 2000. — V. 95. — P. 3396–3402.

Thompson C.E., Damon L.E., Ries C.A. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 1980s: Clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic // Blood. — 1992. — V. 80. — P. 1890–1895.

Torok T.J., Holman R.C., Chorba T.L. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States-analysis of national mortality data, 1968–1991 // Amer. J. Hematol. — 1995. — V. 50. — P. 84–90.

Tsai H.M. Molecular mechanisms in thrombotic thrombocytopenic purpura // Semin. Thromb. Hemost. — 2004. — V. 30 (5). — P. 549–557.

Tsai H.M., Shulman K. Rituximab induces remission of cerebral ischemia caused by thrombotic thrombocytopenic purpura // Europ. J. Haematol. — 2003. — V. 70 (3). — P. 183–185.

Vanhoorelbeke K., De Meyer S.F. Animal models for thrombotic thrombocytopenic purpura // J. Thromb. Haemost. — 2013. — V. 11 (1). — P. 2–10.

Warwicker P., Goodship T.H., Donne R.L. et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome // Kidney Int. — 1998. — V. 53 (4). — P. 836–844.

Yamamoto T., Nagayama K., Satomura K. et al. Increased serum IL-10 and endothelin levels in hemolytic uremic syndrome caused by Escherichia coli 0157 // Nephron. — 2000. — V. 84. — P. 326–332.

Yarranton H., Machin S.J. An update on the pathogenesis and management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // Curr. Opin. Neurol. — 2003. — V. 16 (3). — P. 367–373.

Yomtovian R., Niklinski W., Silver B. et al. Rituximab for chronic recurring thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature // Brit. J. Haematol. — 2004. — V. 124 (6). — P. 787–795.

Zheng X.L. Structure-function and regulation of ADAMTS-13 protease // J. Thromb. Haemost. — 2013. — V. 11 (1). — P. 11–23.

Zipfel P.F. Hemolytic uremic syndrome: how do factor H mutants mediate endothelial damage? // Trends. Immunol. — 2001. — V. 22 (7). — P. 345–348.

Zoja C., Morigi M., Remuzzi G. The role of the endothelium in hemolytic uremic syndrome // J. Nephrol. — 2001. — V. 14 (4). — P. 58–62.

ГЛАВА 17 ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В АНАМНЕЗЕ

В настоящее время в связи со снижением частоты прямых акушерских причин материнской смертности все больший интерес ученых вызывают артериальные тромботические осложнения. Среди последних наиболее частым и драматичным по своим последствиям у женщин детородного возраста является ишемический инсульт. Патогенез столь тяжелого осложнения у молодых женщин до конца не изучен. Однако существует концепция ведущей роли тромбоза или эмболии сосудов головного мозга, которые могут развиваться как на фоне хорошо известных общепопуляционных факторов риска (артериальная гипертензия, метаболический синдром, курение, нарушения сердечного ритма, заболевания клапанов сердца), так и при типично акушерских патологиях (например, на фоне преэклампсии, массивных кровотечений, септических осложнений, ЭОВ. В последние годы все больший интерес проявляется к изучению роли тромбофилий в патогенезе ишемических инсультов, однако данные по этому вопросу еще более ограничены и противоречивы, чем для венозных тромбозов. Кроме того, открытым остается вопрос о тактике ведения беременности у пациенток с перенесенным ишемическим инсультом.

17.1. Факторы риска и новые данные о патогенезе ишемического инсульта

Традиционные факторы риска. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что у лиц в возрасте до 35 лет риск инсульта выше у женщин, чем у мужчин, при этом для женщин характерны и более тяжелые последствия этого осложнения, включая риск фатального исхода и инвалидизации [Di Carlo, 2003; Treadwell S.D., 2008]. Инсульт во время беременности относится к достаточно редкому явлению и развивается, по разным данным, с частотой 4,2–210 на 100 тыс. родов, однако считается тяжелейшим осложнений, при котором летальность может достигать 8–26% [Witlin A.G., 2000; Clark P. et al., 2003]. Приблизительно 12–35% случаев инсультов у лиц в возрасте 15–45 лет связано с беременностью [Kittner S.J., 1996]. Беременность даже называют «спонтанным скрининговым тестом на риск раннего инсульта» [Carbillon L., 2008]. При беременности отмечается повышение риска инсульта в 3–13 раз [James A.H. et al., 2000], однако из-за ограничения исследований, посвященных данному вопросу, и включения в них небольшого количества пациенток проведение точного статистического анализа крайне затруднено. Ряд авторов указывают на примерно равное повышение риска геморрагических и ишемических инсультов, связанных с беременностью [Witlin A.G., 2000], тогда как Jaigobin и Silver (2000) выявили значительно более высокую частоту ишемических инсультов. В большинстве случаев (до 90%) инсульт развивается в III триместре беременности и послеродовом периоде [Treadwell S.D., 2008]. По данным исследования S.J. Kittner (1996), риск ишемического инсульта в послеродовом периоде повышается в 5 раз по сравнению с небеременными пациентками того же возраста (относительный риск 5,4, 95%

akusher-lib.ru

доверительного интервала от 2,9 до 10,0), а риск геморрагического инсульта — в 18 раз (ОР 18,2, 95% ДИ 8,7–38,1). Следует отметить, что риск инсульта остается повышенным в течение достаточно продолжительного периода времени после родов [Witlin A.G., 2000; Tang C.H. et al., 2009].

Также C.H. Tang и соавт. (2009), проанализировав 139 геморрагических и 107 ишемических инсультов, связанных с беременностью, установили, что ОР этих осложнений у пациенток с преэклампсией составляет:

- в течение III триместра беременности 10,7 и 40,9 соответственно;
- в течение 3 дней после родов — 6,5 и 34,7;
- с 3-го дня до 6 нед. после родов — 5,6 и 11,2;
- с 6 нед. до 6 мес. после родов — 11,8 и 11,6;
- с 6 до 12 мес. после родов — 19,9 и 4,3.

Возможно, причиной повышенного риска инсульта в послеродовом периоде служат изменения в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции, направленные на защиту от кровопотери в родах, а также резкое уменьшение объема циркулирующей крови, колебания гормональных уровней и изменения структуры стенки сосудов. Эти данные указывают на необходимость длительного наблюдения, контроля состояния системы гемостаза и разработок методов реабилитации у данной группы пациенток.

Факторы риска развития инсульта при беременности те же самые, что и у небеременных: артериальная гипертензия, атеросклероз, курение, заболевания клапанов сердца, протезированные клапаны сердца, фибрилляция предсердий, мигрень, системная красная волчанка, системные васкулиты. Причиной ишемического инсульта могут стать тромбозы, эмболии, спазм сосудов головного мозга, гипоперфузия. Однако если у лиц пожилого возраста инсульт вызывает в основном атеротромбоз, который нередко возникает на фоне целого ряда длительно существующих хронических состояний (включая артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, то только у 15–25% беременных с фатальным инсультом были выявлены атеросклеротические поражения сосудов [Wiebers D.O. et al., 1985]. Более того, у женщин детородного возраста инсульт нередко развивается на фоне полного здоровья без предшествующих явных факторов риска [Sibai B.M. et al., 2004]. В то же время ряд осложнений беременности (тяжелые формы гестоза, ЭОВ, акушерские кровотечения, послеродовые септические осложнения) относится к совершенно отдельным, специфическим провоцирующим факторам инсульта. Эти данные свидетельствуют о необходимости подробного изучения факторов риска инсульта у женщин детородного возраста и о том, что многие из них до сих пор остаются неизвестными.

Особую группу риска по развитию артериальных тромбоэмболий во время беременности составляют пациентки с заболеваниями клапанов сердца: выраженным, гемодинамически значимым пролапсом митрального клапана с высокой степенью регургитации, ревматическими пороками сердца, протезированными клапанами сердца. Например, при бактериальном эндокардите частота церебрального тромбоэмболизма достигает 20% [Wiebers D.O. et al., 1985]. Риск тромбоэмболий значительно повышается при нарушениях ритма сердца, наиболее частым из которых выделяют фибрилляцию предсердий. Так, риск развития артериальных тромбоэмболий при фибрилляции предсердий составляет 10–23%, а тромбоэмболий головного мозга — 5–10%.

Наличие открытого овального окна, которое с развитием методик ультразвуковой диагностики стало выявляться в общей популяции до 30% случаев, представляет собой хорошо установленный фактор риска криптогенного инсульта у лиц молодого возраста и обнаруживается у таких пациентов примерно в 50% случаев. В условиях нарушений сердечного ритма риск кардиоэмболического инсульта при открытом овальном окне возрастает еще в большей степени [Berthet K. et al., 2000]. С учетом характерной для нормального гестационного процесса гиперкоагуляции и возможных изменений гемодинамики в родах, которые могут приводить к инверсии градиента давления и облегчению шунтирования по направлению справа налево, риск кардиоэмболии у беременных с открытым овальным окном может быть еще выше, особенно при наличии тромбофилии. В редких случаях парадоксальная эмболия обусловливается ЭОВ.

Отмечено увеличение риска развития инсульта у многорожавших женщин, при кесаревом сечении по сравнению с самостоятельными родами, кроме того, риск инсульта значительно повышается с возрастом беременной (от 30 случаев на 100 тыс. при возрасте менее 20 лет до 90,5 на 100 тыс. при возрасте старше 40 лет). Кесарево сечение, по данным разных авторов, ассоциируется с увеличением риска инсульта в 3–12 раз [Davie C.A., 2008; James A.H. et al., 2005], что нельзя не учитывать в связи с продолжающейся тенденцией к расширению показаний к кесареву сечению и появлением такого понятия, как «кесарево сечение по желанию».

Риск как ишемического, так и геморрагического инсульта повышается у пациенток с тяжелыми формами гестоза. У 25–45% женщин с инсультом, связанным с беременностью, наблюдали преэклампсию или эклампсию [Treadwell S.D., 2008]. Более того, для женщин, у которых беременность протекала на фоне гестоза, на 60% выше риск развития ишемического инсульта, не связанного с беременностью, а семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, инсульта относят к фактору риска развития гестоза [Ness R.B. et al., 2003]. Интересно, что метаболический синдром выступает как фоновый процесс для развития и сердечно-сосудистых осложнений, и типичного осложнения беременности — гестоза. Более того, у женщин с метаболическим синдромом, преэклампсией и плацентарной недостаточностью в анамнезе, включая синдром задержки роста плода, в последующей жизни наблюдаются повышение риска сердечно-сосудистых осложнений и более раннее их развитие [Ray J.G. et al., 2005]. Все это свидетельствует об исходно существующем генетическом или приобретенном факторе, предрасполагающем как к развитию акушерских, так и сердечно-сосудистых осложнений, в качестве которого может выступать тромбофилия.

Новые данные о патогенезе ишемического инсульта. Патогенез развития инсульта в условиях гестоза до сих пор остается неизвестным. Предполагается ряд механизмов, включая формирование эндотелиальной дисфункции (что роднит гестозы с атеросклерозом), нарушение ауторегуляции сосудов головного мозга и повышение перфузионного давления (что приводит к баротравме и повреждению сосудов), гемоконцентрацию, активацию коагуляционного каскада и воспалительного ответа с развитием ДВС-синдрома и формированием микротромбоза и полиорганной недостаточности [Roberts J.M., 2001]. Следует отметить, что тромбоцитопения, которая указывается исследователями как фактор риска инсульта при беременности, может быть проявлением антифосфолипидного синдрома, HELLP- и ДВС-синдрома, при этом наблюдается активация тромбоцитов, развитие состояния гиперагрегации, потребления тромбоцитов и формирование протромботического потенциала [James A.H. et al., 2000].

В последнее время отмечается все больший интерес к вопросу взаимосвязи между гормональной терапией и риском инсульта, в частности при применении гормональной контрацепции, заместительной гормональной терапии, вспомогательных репродуктивных технологий. Риск инсульта при применении оральных контрацептивов (ОК) повышается в среднем в 3 раза [Martinelli I. et al., 2006]. Ряд авторов сообщают о взаимосвязи между мутацией протромбина G20210A и мутацией FV Leiden и ишемическим инсультом у лиц молодого возраста. A. Pezzini и соавт. (2007) в исследовании с участием 108 женщин с ишемическим инсультом на фоне применения ОК показали, что риск инсульта при применении ОК при отсутствии тромбофилии повышается в 2,65 раз (95% ДИ 1,46–4,81), а при наличии как минимум одного из изученных тромбофилических факторов (FV Leiden, мутация протромбина G20210A, метилентетрагидрофолатредуктазы C677T — MTHFR C677T) — почти в 23 раза, что гораздо выше, чем результат, предполагаемый при суммировании отдельных значений рисков инсульта, связанных с приемом ОК или тромбофилией, при этом, учитывая верхнюю границу 95% ДИ, ОР у таких женщин может возрастать до 116!

Интересные данные были получены при анализе исходов более 1 млн родов в Швеции. Факторами риска венозных тромбоэмболий и инсульта в этой популяции были преэклампсия, конец III триместра беременности, роды и послеродовый период, кесарево сечение, большое количество родов в анамнезе. При этом опасность развития сосудистых осложнений возрастала в 3–12 раз [Ros H.S., 2002]. Однако статистический анализ показал, что эти хорошо известные факторы риска не могут полностью объяснить повышение возникающих сосудистых осложнений во время беременности, что требует поиска других скрытых причин гестационных венозных и артериальных тромбозов.

Со времени открытия Рудольфом Вирховым в 1884 г. трех главных критериев развития тромбов (замедление скорости кровотока, повреждение стенки сосуда, изменение свойств крови) был выявлен и изучен целый ряд механизмов, предрасполагающих к тромбозу, однако даже при тщательном анализе всех факторов риска причина тромбозов в 50% случаев остается неизвестной (т.н. идиопатические тромбозы) [Nicolaides A.N., 2005]. Беременность сама по себе является состоянием, при котором опасность развития венозных тромбозов увеличивается в 5–6 раз [Simioni P., 2006]. Фактически, для физиологической беременности характерны все признаки триады Вирхова. В течение беременности наблюдается прогрессивное увеличение содержания прокоагулянтных факторов, снижение активности антикоагулянтной системы за счет развития резистентности к активированному протеину С (APC), торможение фибринолиза.

akusher.ru

В последние годы все больше внимания уделяется изучению роли тромбофилических состояний, как для развития акушерских осложнений, так и тромбоэмболических осложнений. В общей популяции генетические формы тромбофилии (мутация FV Leiden, протромбина, дефицит протеинов С и S, антитромбина III) и АФС (приобретенная тромбофилия) в среднем встречаются у 15–20% населения, а при венозных тромбозах, по данным литературы, частота тромбофилий достигает 50% [De Stefano V., 2006; Coppola A., 2009]. При ряде тромбофилических состояний риск ВТЭ повышается более чем в 100 раз, особенно при наличии гомозиготных, мультигенных форм тромбофилии или комбинированных форм (генетические тромбофилии, в т.ч. АФС) [Simioni P., 2006].

Резистентность к APC встречается в среднем у 3–7% среди европейской популяции и у 20–30% пациентов с тромбозами [Segers O., 2009]. Классическим примером резистентности к APC является мутация FV Leiden, при которой фактор V и VIII становятся нечувствительными к инактивирующему влиянию протеина С, что приводит к избыточному формированию тромбина и торможению фибринолиза. Резистентность к APC также может иметь место и при других мутациях фактора V (FV Hong-Kong, FV Cambridge, HRII-гаплотип), а также при целом ряде приобретенных факторов, включая циркуляцию антифосфолипидных антител, прием ОК, инфекции, акушерские осложнения, протекающие на фоне хронического ДВС-синдрома, прежде всего в условиях гестоза.

Мутация протромбина G20210A ассоциируется с повышением уровня протромбина (активность фактора II достигает 130% и выше) и выявляется у 2–5% здорового населения. При этой мутации риск ВТЭ повышается в среднем в 3 раза [Kitchens K.S., 2002]. Мутация протромбина G20210A была обнаружена у 17% беременных с ВТЭ.

Исследования последних лет свидетельствуют о четкой связи генетических тромбофилий и АФС с такими осложнениями беременности, как синдром потери плода, ФПН, СЗРП, внутриутробная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелые формы гестоза [Mehdi A.A., 2010; Макацария А.Д. и др., 2003; 2007]. Если ранее роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности рассматривалась только с точки зрения процессов микротромбирования сосудов плацентарного ложа, то в настоящее время взгляды на патогенетическое влияние тромбофилии значительно расширились. Это связано с изучением роли системы гемостаза и нетромботических эффектов тромбофилии еще на этапах имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта.

АФС — один из наиболее важных факторов риска тромбоэмболических осложнений во время беременности. Сегодня под АФС понимают симптомокомплекс, сочетающий клинические признаки и лабораторные данные — наличие АФА в сочетании с артериальными и/или венозными тромбозами и/или акушерскими осложнениями [Mehdi A.A., 2010; Макацария А.Д. и др., 2003; 2007; Kitchens K.S., 2002]. Так, определены *современные критерии АФС:*

- Венозный или артериальный тромбоз (1 и более)*
- Акушерские осложнения:
  - гибель морфологически нормального плода при сроке беременности более 10 нед.
  - преждевременные роды (до 34 нед. беременности)

  } (1 и более)
- Тяжелые формы гестоза
- Плацентарная недостаточность
- 3 выкидыша и более при сроке беременности до 10 нед. (при отсутствии гормональных и анатомических причин, хромосомных аномалий)

Лабораторные критерии:
- Волчаночный антикоагулянт
- Антитела к кардиолипину
- Антитела к β_2-гликопротеину-1

} Двукратное исследование с интервалом в 12 нед.

* Для установления диагноза АФС достаточно одного лабораторного и одного клинического критерия.

Во время беременности тромбозы манифестируют у 30% пациенток с АФС. Риск рецидива ВТЭ при АФС значительно выше, чем в общей популяции, и достигает 70%.

Патогенетические механизмы развития тромбозов при АФС: взаимодействие с фосфолипидами эндотелиальных клеток и тромбоцитов, нарушения секреции простациклина и контактной активации фибринолиза, ингибиция тканевого активатора плазминогена, тромбомодулина/протеина С/протеина S, индукция резистентности к APC.

Гипергомоцистеинемию связывают с ранним развитием атеросклероза и повышением риска тромбозов. Наиболее часто причиной гипергомоцистеинемии выступает мутация MTHFR C677T, частота которой в общей популяции составляет 10–20% [Huang T. et al., 2008]. Однако данные литературы относительно роли

мутации MTHFR C677T как фактора повышенного риска ВТЭ и акушерских осложнений противоречивы [Макацария А.Д. и др., 2006; Govindaiah V. et al., 2009]. Гипергомоцистеинемия — это единственная наследственная аномалия гемостаза, которая сравнительно легко компенсируется при применении фолиевой кислоты и витаминов группы В. Для нашей страны характерно отсутствие концепции «здорового образа жизни» и дефицит в пищевом рационе необходимых витаминов и антиоксидантов. Поэтому дальнейшее изучение роли гипергомоцистеинемии для развития артериальных тромбозов во время беременности представляется весьма важным.

В ряде исследований была изучена взаимосвязь между мутацией FV Leiden, мутацией протромбина G20210A, дефектов антикоагулянтной системы, в частности дефицита антитромбина III, протеинов С и S, и артериальными тромбозами. Результаты этих исследований довольно противоречивы и в целом свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между данными формами тромбофилии и инфарктом миокарда или ишемическим инсультом в общей популяции [Ridker P.M., 1995; Boekholdt S.M., 2007]. Тем не менее предположения о том, что тромбофилические состояния, в т.ч. мутации FV Leiden и протромбина G20210A, более часто встречаются у пациентов с идиопатическим инсультом и инфарктом миокарда в молодом возрасте, не страдающих атеросклерозом, нашли подтверждение в мировой литературе [Haywood S., 2005].

Доказано, что гипергомоцистеинемия и мутация MTHFR C677T являются независимыми факторами риска артериальных тромбозов, в т.ч. и ишемического инсульта, и мощной прогностической причиной летального исхода [Haywood S., 2005]. Выявлена ассоциация между повышением уровня гомоцистеина в крови и риском инфаркта миокарда у молодых женщин. B. Voetsch и соавт. (2000) обнаружили взаимосвязь между мутацией MTHFR C677T и ишемическим инсультом в отдельных этнических группах, поэтому большое значение при оценке взаимного влияния между генетической предрасположенностью к гипергомоцистеинемии и риском артериальных тромбозов имеет учет национальных особенностей питания и распространенности генетических дефектов компонентов фолатного цикла в разных популяциях.

Связь с артериальными тромбозами также была отмечена и для некоторых дефектов фибринолиза, хотя информация по этому вопросу крайне ограничена, а данная тема остается предметом продолжающихся исследований и дискуссий.

Большое значение у пациентов с тромбофилиями может иметь воздействие дополнительных факторов риска. Так, у курящих пациентов при наличии мутации FV Leiden опасность развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта увеличивалась с пограничных значений до 8–32 раз [Lalouschek W., 2005]. I. Martinelli и соавт. (2006) установили повышение возникновения ишемического инсульта в 2 раза в течение первых 6–18 мес. использования ОК и в 3,5 раза при наличии гипергомоцистеинемии, а при одновременном использовании ОК и наличии мутации FV Leiden или гипергомоцистеинемии риск инсульта возрастал соответственно в 13 и в 9 раз.

Тестирования на тромбофилии необходимы у пациентов из младшей возрастной группы с ишемическим инсультом, что может повлиять на тактику дальнейшего ведения и разработку профилактики повторных артериальных и венозных тромботических осложнений [Haywood S. et al., 2005]. Кроме того, имеются предположения о том, что тромбофилия может влиять на тяжесть ишемических поражений, приводя к более обширному тромбозу в острую фазу, и обусловливать повышенный риск рецидивов [Haywood S. et al., 2005]. Более того, некоторые авторы указывают на то, что от типа тромбофилии может зависеть характер проявлений инсульта. Z. Szolnoki и соавт. (2001) обнаружили, что полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента «I/D» ассоциируется с мелкососудистыми инфарктами, тогда как мутация FV Leiden может предрасполагать к крупноочаговым поражениям головного мозга.

Рядом ученых изучалась взаимосвязь между тромбофилией и инсультами, связанными с беременностью. A.G. Witlin и соавт. (2000), обобщив 20-летний опыт работы, описали 20 случаев по поводу беременности и инсультов, причем одним из факторов риска у этих пациентов выступала генетическая тромбофилия, преимущественно связанная с дефектами антикоагулянтной системы: дефицитом протеинов С и S или антитромбина III. M.J. Kupferminc и соавт. (2000) среди 12 пациенток с первым эпизодом ишемии головного мозга во время беременности обнаружили тромбофилию у 83% по сравнению с 17% в контрольной группе. В спектр изученных тромбофилий входили мутации FV Leiden и протромбина MTHRF C677E, дефициты антитромбина III, протеинов С и S. Авторы сделали вывод о необходимости исследования на генетические формы тромбофилии у пациенток с нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу во время беременности.

Ознакомительный

Гораздо более однозначные данные накоплены в отношении взаимосвязи между риском артериальных тромбозов, в т.ч. рецидивирующих, и АФС [Brey R.L., 2005], в частности между АФС и ишемическим инсультом у молодых женщин. По аналогии с генетическими формами тромбофилии, АФА чаще обнаруживаются у лиц более молодого возраста, при рецидивирующих тромбозах, у пациентов, у которых не выявляются широко известные факторы риска, например атеросклероз. Инсульт в среднем развивается на 10 лет раньше у больных с циркуляцией АФА по сравнению с общей популяцией. АФА были обнаружены у 65% пациентов с инсультом в возрасте до 60 лет и у 28% — с ТИА [Brey R.L., 2005]. Циркуляцию АФА выявили у 20% пациентов с инфарктом миокарда младше 45 лет, причем у 60% из них впоследствии развились повторные тромбозы. Среди многообразия подклассов АФА особенно неблагоприятное влияние, по всей видимости, оказывают анти-β_2-гликопротеин и феномен волчаночного антикоагулянта (ВА), в то время как антитела к кардиолипину и антитела к протромбину могут не играть роли для развития ишемических инсультов [Urbanus R.T., 2010]. Так, в недавно опубликованном исследовании R.T. Urbanus и соавт. (2010), в которое было включено 175 женщин с ишемическим инсультом и 203 пациентки с инфарктом миокарда в анамнезе, отношения шансов для развития инфаркта миокарда при феномене ВА составили 5,3 (95% ДИ 1,4–20,8) и значительно повышались при применении ОК (до 21,6 (1,9–242,0)) и у курящих лиц (33,7 (6,0–189,0)). Для ишемического инсульта аналогичные показатели наблюдались у пациентов с ВА: 43,1 (12,2–152,0), 201,0 (22,1–1828,0) и 87,0 (14,5–523,0). У женщин с анти-β_2-гликопротеином риск ишемического инсульта был повышен в 2,3 раза (1,4–3,7), однако для инфаркта миокарда статистически значимых результатов получить не смогли. Тем не менее I.M. Cojocaru и соавт. (2007) установили взаимосвязь между повышенным титром антител IgG к кардиолипинам и ишемическим инсультом у молодых женщин. Поэтому для исключения АФС у пациентов с ишемическим инсультом может быть рекомендовано обязательное тестирование на все кофакторы АФА [Brey R.L., 2005].

Таким образом, роль тромбофилий в патогенезе гестационных тромбозов и значение выявленных аномалий системы гемостаза для выработки плана ведения пациенток и профилактики рецидива тромбозов требуют дальнейшего изучения.

17.2. Отдаленные последствия и тактика дальнейшего ведения у пациенток детородного возраста

По сравнению с артериальными тромбозами, ишемический инсульт редко служит причиной материнской смертности, которая в основном бывает обусловлена вторичным кровоизлиянием и злокачественной гипертензией [Sharshar T., 1995; Tang S.H., 2009]. Итоговая летальность, связанная с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) во время беременности (4,1%), ниже, чем в общей популяции в целом (24%) и у лиц, у которых инсульт развивается в молодом возрасте (4,5–24%) [James A. et al., 2005]. У молодых пациенток, перенесших инсульт во время беременности, больше резервных возможностей для восстановления неврологических функций. Нередко такие женщины планируют новую беременность, что ставит перед специалистами вопросы о дальнейшем ведении таких больных и профилактике повторного инсульта в период вынашивания ребенка. Однако исследований, изучающих риск рецидивов инсультов во время беременности, исходы последней у женщин с ОНМК в анамнезе, тактику профилактической терапии и ориентированных на разработку рекомендаций для таких пациенток, на удивление очень мало [Coppage K.H. et al., 2004; Lamy C. et al., 2000].

По одним данным, вероятность рецидива инсульта при повторной беременности очень маленькая и составляет лишь около 1% [Coppage K.H. et al., 2004; Lamy C. et al., 2000]. C. Lamy и соавт. (2000) при наблюдении 187 беременностей у 125 пациенток, перенесших ишемический инсульт, зарегистрировали 13 рецидивов, из которых только два были связаны с беременностью. Исходы беременностей были похожи с ожидаемыми для общей популяции. В связи с низкой частотой повторных случаев ОНМК авторы делают вывод о том, что инсульт не является противопоказанием для беременности в будущем. Так, риск рецидива инсульта составил у пациенток, в последующем не имеющих беременностей, 0,5%, а у женщин, вынашивающих беременность, — 1,8%, т.е. различался в среднем на 1,3%, однако для этого показателя был выявлен широкий 95% ДИ, в связи с чем истинное повышение риска может достигать 7,5%. В этом исследовании также сообщается об отсутствии рецидивов инсультов у 5 пациенток с тромбофилией в течение суммарно 8 беременностей, во время которых женщинам назна́чали антикоагулянтную терапию (нефракционированный гепарин или эноксапарин).

Совсем другие данные были получены D. Soriano и соавт. (2002), которые отследили исходы 15 беременностей у 12 пациенток с ОНМК в анамнезе и тромбофилией (АФС, дефицитом протеинов С и S, антитромбина III, мутацией MTHFR C677T). Несмотря на терапию НМГ и аспирином во время беременности, были отмечены 4 случая рецидива тромбозов (27%) и высокая частота акушерских и перинатальных осложнений. Важно отметить, что риск рецидива инсульта в послеродовом периоде по сравнению с самой беременностью повышается в 2–3 раза [Clark P., 2003; Lamy C. et al., 2000].

Прежде чем обсуждать возможность применения различных антитромботических препаратов во время беременности, необходимо рассмотреть вопрос об их безопасности для матери и плода. Сразу следует оговориться, что применение антагонистов витамина К во время беременности допустимо только у женщин с крайне высоким риском тромбозов, т.е. при наличии искусственных клапанов сердца. Во всех остальных случаев требуется обязательный перевод на НМГ или НФГ. Это требование обусловлено тем, что антагонисты витамина К проникают через плаценту и потенциально могут вызывать задержку роста плода, кровотечения у плода и тератогенные эффекты [Chan W.S., 2010].

Возможность применения аспирина изучали для предотвращения различных осложнений беременности, включая профилактику гестозов у пациенток из группы риска, у женщин с СПП и АФС, для улучшения результатов экстракорпорального оплодотворения. Безопасность применения аспирина в I триместре беременности до конца не ясна, однако четкие доказательства неблагоприятного влияния на плод отсутствуют. Несмотря на то что в ранних ретроспективных исследованиях были выявлены тератогенные эффекты при применении аспирина в I триместре беременности, в последующих проспективных исследованиях эти результаты не нашли подтверждений. В метаанализе 14 рандомизированных исследований с участием 12 416 женщин, которые получали низкие дозы аспирина (50–150 мг/сут) в течение II и III триместров беременности для профилактики преэклампсии, терапия показала себя безопасной как для матери, так и для плода [Coomarasamy A. et al., 2003]. Потенциальный риск назначения аспирина в III триместре беременности включает увеличение риска геморрагических осложнений у матери и плода, преждевременное закрытие артериального протока и (теоретически) увеличение продолжительности родов и тенденцию к перенашиванию беременности. Однако следует отметить, что назначения только одного аспирина для профилактики тромбоэмболических осложнений недостаточно, в т.ч. и у пациенток с АФС [James A.H., 2000].

НФГ и НМГ не проникают через плаценту, поэтому не обладают тератогенными эффектами и не связаны с риском геморрагических осложнений у плодов. Небольшие количества НМГ, выявляемые в грудном молоке, по всей видимости, не имеют клинического значения в связи с крайне низкой доступностью при пероральном применении. Осложнения, которые могут возникнуть у беременной на фоне применения антитромботической терапии, аналогичны регистрирующимся в общей популяции и включают кровотечения (риск, связанный с применением любых антитромботических препаратов), а также ГИТ, остеопороз и локальные реакции в местах инъекций для НФГ и НМГ. Риск всех описанных осложнений при применении НМГ значительно ниже, чем при использовании НФГ. Частота тяжелых кровотечений при НФГ во время беременности составляет около 2%. Приблизительно у 3% небеременных, получающих НФГ, развивается ГИТ, которая может привести к прогрессированию имеющегося тромбоза и возникновению новых артериальных и ВТЭ [Warkentin T.E.,·2007]. По результатам применения НМГ у 486 беременных, легкие кровотечения наблюдали в 2,7% случаев, а тяжелые кровотечения зарегистрированы не были [Sanson B.J., 1999]. По данным систематического обзора, который включал 64 исследования с участием 2777 беременных, частота тяжелых кровотечений при применении НМГ составила 0,43% (95% ДИ 0,22–0,75%) в течение беременности и 0,95% (0,61–1,37%) в послеродовом периоде, частота раневых гематом — 0,61 (0,36–0,98), а общая частота кровотечений — 1,98 (1,5–2,57) [Greer I.A., 2005]. Применение НМГ во время беременности связано с меньшим риском развития ГИТ по сравнению с назначением НФГ и даже, возможно, ниже, чем в общей популяции [Sanson B.J., 1999; Greer I.A., 2005]. Более того, несколько исследований свидетельствует о том, что профилактическое назначение НМГ во время беременности сопровождается такой же потерей костной массы, которая характерна и для физиологической беременности [Carlin A.J., 2004].

Учитывая безопасность как для матери, так и для плода, лучшую биодоступность, более длительное время полужизни в плазме крови, более предсказуемый ответ на лечение и бóльшую безопасность

в отношении развития остеопороза и ГИТ, а также превосходство в плане применения, предпочтение для лечения и профилактики ВТЭ во время беременности следует отдавать НМГ.

Опираясь на данные о взаимосвязи между тромбофилией и неблагоприятными исходами беременности, все больший интерес появляется к применению антитромботической терапии для профилактики не только тромбозов и тромбоэмболий, но и осложнений беременности.

По данным крупных систематических обзоров, назначение низких доз аспирина сопровождается умеренным снижением риска преэклампсии (примерно на 15–20%) и других неблагоприятных исходов беременности, включая фетальную и неонатальную смертность, причем у женщин из группы высокого риска положительный эффект антитромботической терапии более заметен [Coomarasamy A. et al., 2003]. В последующем было выдвинуто предположение о том, что у женщин с высоким риском тяжелых гестозов может быть эффективно профилактическое применение препаратов гепарина. Эта гипотеза патогенетически обоснованна, учитывая наличие у НМГ не только противотромботических эффектов, но и противовоспалительной активности и его способность влиять на формирование плаценты. Так, для НМГ были выявлены антиапоптотические эффекты в отношении трофобласта [Hills F.A. et al., 2006]. В рандомизированном исследовании с участием 80 пациенток с преэклампсией в анамнезе и полиморфизмом гена АПФ I/D профилактическое назначение НМГ (далтепарин 5000 ЕД/сут) сопровождалось снижением риска преэклампсии, СЗРП, улучшением показателей маточно-плацентарного кровотока [Mello G. et al., 2005].

Комбинированная терапия гепарином и аспирином в низких дозах неоднократно доказала свою эффективность в различных подгруппах пациенток с высоким риском тромботических и акушерских осложнений, включая женщин с ВТЭ в анамнезе, пациенток с АФС и СПП [Bates S.M. et al., 2008]. По данным последнего систематического обзора, в который было включено 12 исследований с участием суммарно 849 пациенток с АФС и СПП в анамнезе, среди всех возможных вмешательств только НФГ в сочетании с низкими дозами аспирина достоверно снижал риск повторных потерь плода [Empson M. et al., 2005]. При этом повышение дозы НФГ и аспирина не сопровождалось улучшением эффекта, а монотерапия аспирином и вовсе не показала свою эффективность. Недавние исследования также отметили, что НМГ в комбинации с аспирином эквивалентен по своей эффективности комбинации НФГ плюс аспирин.

Вопрос о ведении беременности у женщин с инсультом в анамнезе и о возможностях профилактики повторных тромботических осложнений также остается открытым. Единый протокол для таких пациенток, по данным мировой литературы, выработан не был. По мнению ряда авторов, у пациенток, перенесших ишемический инсульт, рекомендовано применение низких доз аспирина во время беременности и в послеродовом периоде [Davie C.A. et al., 2008; Soriano D. et al., 2004; Clark P. et al., 2003]. D. Soriano и соавт. (2002) предлагают применять у женщин с ОНМК в анамнезе низкие дозы аспирина в комбинации с профилактическими дозами НФГ или НМГ и проводить у них тщательный контроль в связи с высоким риском как акушерских неблагоприятных последствий, так и осложнений со стороны плода.

17.3. Значение выявления генетической и приобретенной тромбофилии при ведении беременности у пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе

На базе специализированного родильного дома № 67 Москвы было обследовано 59 пациенток с инсультами (средний возраст 32 ± 5,5 лет). У 22 из них инсульт возник во время данной беременности или в раннем послеродовом периоде. У 20 пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе (подгруппа 1) проводилось планирование настоящей беременности и специфическая профилактика (НМГ в течение всей беременности и в послеродовом периоде, витамины группы В, фолиевая кислота до 4 мг/сут, антиоксиданты, аспирин по показаниям), а у 17 пациенток (подгруппа 2) терапия была начата во II–III триместрах беременности в момент обращения. У всех пациенток провели исследование системы гемостаза, скрининг на генетические формы тромбофилии, полиморфизмы провоспалительных цитокинов и антифосфолипидные антитела.

Были получены следующие результаты. Основные провоцирующие факторы тромбозов — системные заболевания (СКВ, системные васкулиты и др.) (16,9%), прием оральных контрацептивов (3,4%), оперативные вмешательства и/или травмы (1,7%), септические осложнения (6,8%), ранее перенесенные тромботические осложнения (27,1%), метаболический синдром (37,3%), гипертоническая болезнь (27,1%), нарушения

сердечного ритма (5,1%), наличие искусственных клапанов сердца (6,8%), неадекватная антикоагулянтная терапия у пациенток с механическими клапанами сердца (3,4%) и наличие открытого овального окна (5,1%).

У повторнородящих (52,5%) была выявлена достоверно *более высокая частота акушерских осложнений:*

- *в анамнезе* по сравнению с контрольной группой (69,4% соответственно против 18,3%; отношение шансов (ОШ) 9,6, 95% ДИ 4,1–22,8, $p < 0,001$), в частности СПП (33,3% против 0%, $p < 0,001$);
- *сосудистого генеза* (гестозы, ПОНРП, ФПН, СЗРП, антенатальная гибель плода) (38,7% против 11,5%; ОШ 10,1, 95% ДИ 3,8–26,5, $p < 0,05$).

При исследовании системы гемостаза у всех пациенток были обнаружены маркеры ее активации: повышение уровня растворимых комплексов мономеров фибрина, D-димера (в среднем 2–3 мкг/мл при норме до 0,5). В совокупности данные о крайне отягощенном соматическом, акушерском и семейном анамнезе, о развитии столь тяжелых тромбоэмболических осложнений у женщин молодого возраста позволили нам предположить наличие генетической предрасположенности к тромбозам.

Данные генетических исследований были получены у 51 пациентки. У 88,2% беременных ($p < 0,001$ по сравнению с 26,7% в контрольной группе; ОШ 20,6, 5% ДИ 7,4–57,5) мы выявили генетические формы тромбофилии, среди которых превалировали гетерозиготные мутации FV Leiden (21,6%) и протромбина G20210A (11,7%), гомозиготная (29,4%) и гетерозиготная (33,3%) мутация MTHFR C677T, комбинированные дефекты фибринолиза (полиморфизмы генов PAI-1 «4G/5G», t-PA «I/D», фибриногена «-455 G/A», фактора Хагемана «46 C/T») (76,5%), полиморфизмы генов рецепторов тромбоцитов, генов, регулирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, а также АФА (41,2%).

В первой подгруппе пациенток, у которых патогенетическая терапия была начата на этапе планирования беременности, последняя закончилась рождением живого, доношенного ребенка в 100% случаев при отсутствии тяжелых акушерских осложнений. Во второй подгруппе было отмечено развитие тяжелых и среднетяжелых акушерских осложнений (тяжелые формы гестоза, СЗРП I–III, критические нарушения маточно-плацентарного кровотока), подострого ДВС-синдрома. У женщин подгруппы 2 часто возникала необходимость в досрочном родоразрешении (23,5%) и наблюдалось рождение недоношенных, гипотрофичных детей с низкой оценкой по шкале Апгар ($p < 0,05$ для всех сравнений между подгруппами 1 и 2). На фоне терапии НМГ развития повторных тромботических и геморрагических осложнений отмечено не было.

* * *

Пациентки с ОНМК в анамнезе представляют группу крайне высокого риска по развитию тяжелых акушерских и повторных тромботических осложнений, особенно в условиях характерной для беременности активации системы гемостаза. Выявление мультигенных форм тромбофилии и АФА у большинства пациенток с ОНМК позволяет говорить о патологии гемостаза как о ведущей причине возникновения этого осложнения.

Таким образом, ведущую роль в патогенезе криптогенного ишемического инсульта у женщин детородного возраста, по всей видимости, играют фоновые нарушения гемостаза, как наследственные, так и приобретенные.

При планировании беременности у пациенток с ишемическим инсультом в анамнезе необходимо детальное обследование, включающую оценку состояние ССС, исключение структурных аномалий сердца, нарушений сердечного ритма, а также комплексное исследование системы гемостаза с целью выявления генетических и/или приобретенных тромбофилий (АФС, гипергомоцистеинемия). Результаты такого обследования позволят оценить риск повторных инсультов, венозных тромбозов и акушерских осложнений и спланировать патогенетически обоснованную тактику ведения беременности.

Тактика ведения беременности у женщин с ОНМК в анамнезе включает обязательное применение НМГ в течение всей беременности и желательно еще до ее наступления, антиоксидантов, витаминов группы В, высоких доз фолиевой кислоты, антиагрегантов. Терапия НМГ проводится под контролем D-димера. ОНМК в анамнезе относится к абсолютному показанию к кесареву сечению. НМГ отменяют за сутки до операции и возобновляют через 6–8 ч.

Разработанная нами тактика ведения беременности с применением НМГ под контролем системы гемостаза у пациенток с инсультом в анамнезе позволила в 100% случаях добиться рождения живых детей и избежать развития тяжелых акушерских и повторных тромботических осложнений.

Литература

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.

Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М. и др. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. — М.: Триада-Х, 2005. — 216 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. и др. Антифосфолипидный синдром — иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. — М.: Триада-Х, 2007. — 456 с.

Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.) // Chest. — 2008. — V. 133 (6). — P. 844–886.

Berthet K., Lavergne T., Cohen A. et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause // Stroke. — 2000. — V. 31 (2). — P. 398–403.

Boekholdt S.M., Kramer M.H. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia // Semin. Thromb. Hemost. — 2007. — V. 33 (6). — P. 588–596.

Brey R.L. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke // J. Thromb. Thrombol. — 2005. — V. 20 (2). — P. 105–112.

Carbillon L. Pregnancy is an essential spontaneous screening stress test for the risk of early stroke in women // Stroke. — 2008. — V. 39 (8). — P. 138.

Carlin A.J., Farquharson R.G., Quenby S.M. et al. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control // Hum. Reprod. — 2004. — V. 19 (5). — P. 1211–1214.

Chan W.S. Venous thromboembolism in pregnancy // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. — 2010. — V. 8 (12). — P. 1731–1740.

Clark P., Greer I.A. Prevention and treatment of arterial thrombosis in pregnancy // Semin. Thromb. Hemost. — 2003. — V. 29 (2). — P. 155–164.

Cojocaru I.M., Cojocaru M., Burcin C. et al. Evaluation of antiphospholipid antibodies in young women with ischemic stroke // Rom. J. Intern. Med. — 2007. — V. 45 (2). — P. 201–204.

Coomarasamy A., Honest H., Papaioannou S. et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review // Obstet. Gynecol. — 2003. — V. 101 (6). — P. 1319–1332.

Coppage K.H., Hinton A.C., Moldenhauer J. et al. Maternal and perinatal outcome in women with a history of stroke // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2004. — V. 190 (5). — P. 1331–1334.

Coppola A., Tufano A., Cerbone A.M. et al. Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism // Semin. Thromb. Hemost. — 2009. — V. 35 (7). — P. 683–694.

Davie C.A., O'Brien P. Stroke and pregnancy // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2008. — V. 79 (3). — P. 240–245.

Di Carlo A., Lamassa M., Baldereschi M. et al. European BIOMED Study of Stroke Care Group. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry // Stroke. — 2003. — V. 34 (5). — P. 1114–1119.

Empson M., Lassere M., Craig J. et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant // Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — V. 2. — P. 2859.

Govindaiah V., Naushad S.M., Prabhakara K. et al. Association of parental hyperhomocysteinemia and C677T Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism with recurrent pregnancy loss // Clin. Biochem. — 2009. — V. 42 (4–5). — P. 380–386.

Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy // Blood. — 2005. — V. 106 (2). — P. 401–407.

Haywood S., Liesner R., Pindora S. et al. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review // Arch. Dis. Child. — 2005. — V. 90 (4). — P. 402–405.

Hills F.A., Abrahams V.M., González-Timón B. et al. Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast // Mol. Hum. Reprod. — 2006. — V. 12 (4). — P. 237–243.

Huang T., Yuan G., Zhang Z. et al. Cardiovascular pathogenesis in hyperhomocysteinemia // Asia Pac. J. Clin. Nutr. — 2008. — V. 17 (1). — P. 8–16.

James A.H., Bushnell C.D., Jamison M.G. et al. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium // Obstet. Gynecol. — 2005. — V. 106 (3). — P. 509–16.

Jaigobin C., Silver F.L. Stroke and pregnancy // Stroke. — 2000. — V. 31 (12). — P. 2948–2951.

Kitchens K.S., Alving B.M., Kessler C.M. Consultative haemostasis and thrombosis. — Elsivier Science, 2002. — 617 p.

Kittner S.J., Stern B.J., Feeser B.R. et al. Pregnancy and the risk of stroke // New Engl. J. Med. — 1996. — V. 335 (11). — P. 768–774.

Koniari I., Siminelakis S.N., Baikoussis N.G. et al. Antiphospholipid syndrome: its implication in cardiovascular diseases: a review // J. Cardiothorac. Surg. — 2010. — V. 5. — P. 101.

Kupferminc M.J., Yair D., Bornstein N.M. et al. Transient focal neurological deficits during pregnancy in

carriers of inherited thrombophilia // Stroke. — 2000. — V. 31 (4). — P. 892–895.

Lalouschek W., Schillinger M., Hsieh K. et al. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years // Stroke. — 2005. — V. 36 (7). — P. 1405–1409.

Lamy C., Hamon J.B., Coste J. et al. Ischemic stroke in young women: risk of recurrence during subsequent pregnancies. French Study Group on Stroke in Pregnancy // Neurology. — 2000. — V. 55 (2). — P. 269–274.

Martinelli I., Battaglioli T., Burgo I. et al. Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischemic stroke // Haematologica. — 2006. — V. 91 (6). — P. 844–847.

Mehdi A.A., Uthman I., Khamashta M. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis and a window of treatment opportunities in the future // Europ. J. Clin. Invest. — 2010. — V. 40 (5). — P. 451–464.

Mello G., Parretti E., Fatini C. et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women // Hypertension. — 2005. — V. 45 (1). — P. 86–91.

Ness R.B., Markovic N., Bass D. et al. Family history of hypertension, heart disease, and stroke among women who develop hypertension in pregnancy // Obstet. Gynecol. — 2003. — V. 102 (6). — P. 1366–1371.

Nicolaides A.N., Breddin H.K., Carpenter P. et al. European Genetics Foundation; Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; International Union of Angiology: Mediterranean League on Thromboembolism. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence // Int. Angiol. — 2005. — V. 24 (1). — P. 1–26.

Pezzini A., Grassi M., Iacoviello L. et al. Inherited thrombophilia and stratification of ischaemic stroke risk among users of oral contraceptives // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2007. — V. 78 (3). — P. 271–276.

Ray J.G., Vermeulen M.J., Schull M.J. et al. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study // Lancet. — 2005. — V. 366 (9499). — P. 1797–1803.

Ridker P.M., Vaughan D.E. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction // New Engl. J. Med. — 1995. — V. 333 (6). — P. 389.

Roberts J.M., Cooper D.W. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia // Lancet. — 2001. — V. 357 (9249). — P. 53–56.

Ros H.S., Lichtenstein P., Bellocco R. et al. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2002. — V. 186 (2). — P. 198–203.

Sanson B.J., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review // Thromb. Haemost. — 1999. — V. 81 (5). — P. 668–672.

Segers O., Castoldi E. Factor V Leiden and activated protein C resistance // Adv. Clin. Chem. — 2009. — V. 49. — P. 121–157.

Sibai B.M., Coppage K.H. Diagnosis and management of women with stroke during pregnancy/postpartum // Clin. Perinatol. — 2004. — V. 31 (4). — P. 853–868.

Simioni P., Tormene D., Spiezia L. et al. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism // Semin. Thromb. Hemost. — 2006. — V. 32 (7). — P. 700–708.

Soriano D., Carp H., Seidman D.S. et al. Management and outcome of pregnancy in women with thrombophylic disorders and past cerebrovascular events // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2002. — V. 81 (3). — P. 204–207.

Szolnoki Z., Somogyvári F., Kondacs A. et al. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischaemic stroke // J. Neurol. — 2001. — V. 248 (9). — P. 756–761.

Tang C.H., Wu C.S., Lee T.H. et al. Preeclampsia-eclampsia and the risk of stroke among peripartum in Taiwan // Stroke. — 2009. — V. 40 (4). — P. 1162–1168.

Treadwell S.D., Thanvi B., Robinson T.G. Stroke in pregnancy and the puerperium // Postgrad. Med. J. — 2008. — V. 84 (991). — P. 238–245.

Urbanus R.T., Siegerink B., Roest M. et al. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study // Lancet. Neurol. — 2009. — V. 8 (11). — P. 998–1005.

Voetsch B., Damasceno B.P., Camargo E.C. et al. Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults // Thromb. Haemost. — 2000. — V. 83 (2). — P. 229–233.

Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia // Hematol. Oncol. Clin. North Amer. — 2007. — V. 21 (4). — P. 589–607.

Wiebers D.O. Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy // Arch. Neurol. — 1985. — V. 42 (11). — P. 1106–1113.

Witlin A.G., Mattar F., Sibai B.M. Postpartum stroke: a twenty-year experience // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — V. 183 (1). — P. 83–88.

ГЛАВА 18 БЕРЕМЕННОСТЬ И МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ ДИСПЛАЗИИ (СИНДРОМЫ МАРФАНА, ЭЛЕРСА—ДАНЛОСА, РАНДЮ—ОСЛЕРА—ВЕБЕРА)

18.1. Общее понятие о мезенхимальных дисплазиях

Мезенхимальные дисплазии представляют собой группу заболеваний, характеризующихся врожденным дефектом соединительной ткани. Поскольку при разных патологиях нарушаются те или иные компоненты соединительной ткани, проявления заболеваний различны и включают в себя аномалии скелета, изменения со стороны органа зрения, кожи и подкожной клетчатки и многих других систем. Однако наиболее опасно у таких больных повреждение структуры соединительнотканного компонента стенок сосудов различного калибра, так как именно с этим связаны тяжелые тромбогеморрагические осложнения при данных заболеваниях. Особенно высока вероятность развития таких осложнений во время беременности и в родах в связи с гемодинамическими (увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса) и гормональными (воздействие эстрогенов и прогестерона) эффектами на стенки патологически измененных сосудов. Воздействия на стенку сосудов могут приводить к их дилатации, расслоению, разрывам, увеличению в размерах или формированию новых патологических сосудистых анастомозов (мальформаций).

Характерной особенностью данной группы больных в мире является разрозненность и отсутствие их концентрации в единых медицинских центрах. Поэтому в современной литературе имеются описания лишь отдельных случаев беременности у таких пациенток. До настоящего времени не проводилось исследований по изучению особенностей течения беременности и родов у больных с мезенхимальными дисплазиями, не имеется рекомендаций по поводу ведения беременности и родов, целесообразности использования тех или иных диагностических и лечебных методик данной категории больных.

Большую проблему представляют собой пациентки с т.н. стертыми формами мезенхимальных дисплазий, когда проявляется недостаточно симптомов для установления точного диагноза. У таких женщин заболевание часто протекает субклинически и сразу не диагностируется. Риск возможных осложнений во время беременности, родов и послеродового периода недооценивается, что может приводить к летальным исходам. Единственный способ предотвращения тяжелых осложнений у беременных с мезенхимальными дисплазиями — своевременная диагностика патологии и ведение беременности и родов с учетом специфики того или иного синдрома.

18.2. Патогенез, клиническая картина, диагностика, ведение беременных с мезенхимальными дисплазиями

18.2.1. Синдром Марфана

Синдром Марфана представляет собой аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани, связанное с мутацией в гене фибриллина — одного из основных эластических компонентов соединительной ткани. При этом нарушается синтез микро-

akusherstvo.ru

фибриллярных волокон в стенках сосудов, клапанах сердца, связках, суставах, твердой мозговой оболочке, костях и других органах. Фибриллин представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 350 kDa, синтезирующийся в виде предшественника с массой 375 kDa и секретирующийся в интрацеллюлярный матрикс. Синтез фибриллина 1-го типа кодируется геном, расположенным в хромосоме 15q21.1.

Распространенность синдрома Марфана, по данным различных источников, составляет 1 на 5–10 тыс. населения. Семейный анамнез заболевания прослеживается в 65–75% наблюдений, остальные случаи являются результатом вновь возникших мутаций.

Клиническая картина. Наиболее частые клинические признаки заболевания — прогрессирующая дилатация аорты, пролапс и недостаточность митрального и аортального клапанов, гипермобильность суставов, высокий рост, длинные конечности, арахнодактилия, деформация грудной клетки, сколиоз, подвывих хрусталика, миопия, готическое нёбо, стрии на коже. При рентгенологическом исследовании часто обнаруживаются эктазия твердой мозговой оболочки и протрузия вертлужных впадин. В некоторых случаев в анамнезе отмечаются повторные эпизоды пневмоторакса.

Особое значение имеют проявления со стороны ССС, так как именно с ними связана высокая летальность при этом заболевании. На протяжении последних 30 лет в связи с прогрессом в медикаментозном и хирургическом лечении летальность таких больных значительно снизилась. Большую проблему при синдроме Марфана, как и при других наследственных коллагеновых заболеваниях, представляют собой множественные церебральные аневризмы. По данным аутопсии, их частота у пациентов с синдромом Марфана составляет около 28%.

Диагностика синдрома Марфана. Основные принципы клинической и молекулярной диагностики. Молекулярная диагностика синдрома Марфана проводится редко по двум основным причинам. Во-первых, каждая мутация в гене фибриллина-1 уникальна и вероятность ее повторения чрезвычайно мала. Во-вторых, мутации в гене фибриллина-1 обнаруживаются не только при синдроме Марфана, но и при сходных с ним заболеваниях, не имеющих тяжелых проявлений со стороны ССС, например при MASS-синдроме (*myopia, mitral valve prolapse, aortic dilatation, skin involvement, skeletal involvement*), изолированном подвывихе хрусталика.

В настоящее время диагноз синдрома Марфана устанавливают в соответствии с диагностическими критериями Ghent, которые были предложены в 1996 г. взамен ранее существовавших берлинских критериев 1988 г. (табл. 18.1).

Изменения со стороны скелета можно оценить в соответствии с симптомами Штайнберга (ногтевая фаланга большого пальца выступает за пределы внутренней границы кисти) и Уолкера—Мердока (при обхвате запястья большой палец и мизинец частично перекрывают друг друга) (рис. 18.1). Марфаноидный фенотип характеризуют также такие показатели, как отношение верхнего сегмента к нижнему менее 0,86 и отношение величины размаха рук к росту более 1,05. Длина нижнего сегмента измеряется в положении стоя от лобкового симфиза до пола, длина верхнего сегмента представляет собой разницу между ростом и длиной нижнего сегмента. Рентгенопельвиография (для выявления протрузии вертлужной впадины) и магнитно-резонансная томография (для выявления люмбосакральной эктазии) проводятся только в тех случаях, когда существующих критериев недостаточно для постановки диагноза синдрома Марфана.

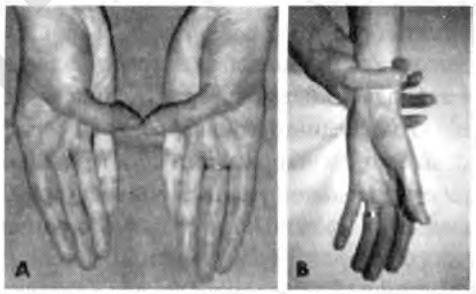


Рис. 18.1. Симптомы Штайнберга (A) и Уолкера—Мердока (B)

Дилатация и разрыв аорты относятся к основным критериям со стороны ССС. Диаметр аорты измеряется при трансторакальной эхографии на уровне синуса Вальсальвы (рис. 18.2) и оценивается в соответствии с возрастом и площадью поверхности тела.

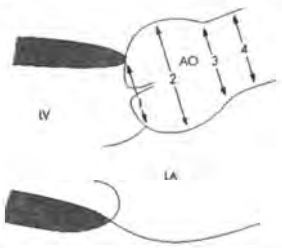


Рис. 18.2. Измерение диаметра аорты при трансторакальной эхографии:
LV — левый желудочек; LA — левое предсердие; AO — аорта

Многие признаки синдрома Марфана, такие как подвывих хрусталика, сколиоз, протрузия вертлужной впадины, изменения со стороны ССС, появляются с возрастом. Поэтому молодым пациентам с подозрением на синдром Марфана необходимо проведение повторных обследований. Это, с одной стороны, позволит не пропустить синдром Марфана, с другой — исключить этот диагноз у людей с различными стигмами дизэмбриогенеза.

Особо следует выделить т.н. марфаноидный фенотип. Он включает в себя неярко выраженные признаки синдрома, такие как высокий рост, арахнодактилию, гипермобильность суставов, высокое готическое нёбо и другие симптомы, когда недостаточно критериев для постановки диагноза. Такие пациенты нуждаются в постоянном наблюдении, так как они имеют высокий риск развития более серьезных проявлений синдрома Марфана.

К основным клиническим показателям синдрома Марфана со стороны сердечно-сосудистой системы относятся пролапс митрального клапана с регургитацией, дилатация левого желудочка с формированием

Таблица 18.1

Диагностические критерии синдрома Марфана*

Система	Критерии	
	основные: ***не менее 4 из следующих признаков***	**дополнительные:** ***2 основных критерия или 1 основной и 2 из следующих***
Аномалии скелета	♦ Килевидная деформация грудной клетки ♦ Выраженное углубление в области грудной клетки, требующее хирургической коррекции ♦ Диспропорционально высокий рост (отношение верхнего сегмента к нижнему менее 0,86 или отношение величины размаха рук к росту более 1,05) ♦ Сколиоз > 20° или спондилолистез ♦ Неполное разгибание в локтевом суставе (< 170°) ♦ Плоскостопие с вальгусной девиацией стопы ♦ Протрузия вертлужной впадины	♦ Углубление в области грудной клетки ♦ Гипермобильность суставов ♦ Высокое нёбо ♦ Характерное лицо
Орган зрения	Подвывих хрусталика	♦ Уплощение роговицы ♦ Увеличение длинной оси глазного яблока, приводящее к миопии ♦ Гипоплазия радужки или ресничной мышцы, приводящая к миозу
Сердечно-сосудистая система	♦ Дилатация корня аорты ♦ Расслоение восходящей аорты	♦ Пролапс митрального клапана ♦ Дилатация легочной артерии в возрасте до 40 лет ♦ Кальциноз митрального клапана в возрасте до 40 лет ♦ Дилатация и расслоение других участков аорты
Легкие	Отсутствуют	Спонтанный пневмоторакс
Кожа	Отсутствуют	♦ Атрофичные стрии ♦ Повторные грыжи
Твердая мозговая оболочка	Люмбосакральная эктазия твердой мозговой оболочки	Отсутствуют
Генетические данные	♦ Наличие среди близких родственников больных синдромом Марфана в соответствии с перечисленными критериями независимо от наличия мутации в гене фибриллина ♦ Наличие среди родственников ДНК-маркеров синдрома Марфана	Отсутствуют

** Для постановки диагноза необходимо по 1 основному критерию со стороны 2 различных систем органов (4 признака со стороны скелета составляют 1 основной критерий) и 1 дополнительный критерий со стороны третьей.*

akusher.ru

сердечной недостаточности, дилатация легочной артерии, дилатация корня аорты — основная причина летальности при данном заболевании. Недостаточность клапана аорты обычно увеличивается в связи с дилатацией ее корня. Риск разрыва аорты значительно возрастает при увеличении ее диаметра на уровне синуса Вальсальвы свыше 5,5 см. Расслоение корня аорты с окклюзией устья коронарных артерий приводит к инфаркту миокарда. В настоящее время в связи с успехами в медикаментозном и хирургическом ведении таких больных значительно уменьшилась летальность от разрыва корня аорты (с 70% в 1972 г. до 48% в 1995 г.) и увеличилась средняя продолжительность жизни (с 32 лет в 1972 г. до 45 в 1998 г.). К факторам риска разрыва аорты относятся увеличение диаметра аорты, протяженность дилатированного участка, скорость дилатации и наличие случаев разрыва аорты среди близких родственников.

Особенности течения беременности у пациенток с синдромом Марфана. При ведении беременных с синдромом Марфана следует учитывать два основных обстоятельства.

1. Беременные с синдромом Марфана имеют высокий риск развития летальных осложнений со стороны ССС (разрыва и расслоения аорты).
2. Заболевание наследуется у детей в 50% случаев.

Среди причин высокого риска расслоения аорты во время беременности у пациенток с синдромом Марфана выделяют физиологическое увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса на фоне врожденной аномалии коллагена. Определенную роль также играют гормональные изменения. Показано ингибирующее воздействие эстрогенов на отложение коллагена и эластина в стенке аорты. Также в опытах на крысах прогестерон стимулирующе действовал на отложение неколлагеновых протеинов в стенке аорты. Гестационная гипертензия и гестозы резко увеличивают риск дилатации, расслоения и разрыва аорты.

В большинстве случаев расслоение аорты начинается с нарушения целостности интимы, затем происходит повреждение медии. Примерно у 70% беременных расслоение аорты наблюдается на участке, расположенном на 2 см выше аортального клапана, или на нисходящем отделе грудной аорты. Обычно повреждение аорты затрагивает лишь половину диаметра аорты, другая половина остается интактной. При расслоении восходящей аорты, как правило, вовлекается правая латеральная стенка, затем процесс распространяется вниз, захватывая дугу и грудной отдел нисходящей аорты, что часто приводит к вовлечению в процесс правой коронарной, левой общей сонной и левой подключичной артерий.

Диагностика развития расслоения аорты при синдроме Марфана. Своевременная диагностика и терапия внезапного расслоения аорты жизненно необходимы, так как около 50% пациентов погибают в течение 48 ч после возникновения осложнения. При беременности этот процент значительно выше.

Основные симптомы расслоения аорты — боль в груди, иррадиирующая в спину, плечи и живот. Среди других ее клинических признаков с осложнениями как наиболее опасные выделяют экстравазальные кровотечения в перикард, плевральную полость, средостение, забрюшинное пространство, стенку легочной артерии, полости сердца. Кроме того, нередко наблюдаются симптомы, связанные с частичной или полной окклюзией различных артерий гематомой средней оболочки аорты. Окклюзия коронарных артерий может привести к внезапной смерти или инфаркту миокарда, общей сонной — к синкопальным состояниям, инсульту или коме, подключичной артерии — ишемии верхних конечностей и парапарезам, межреберных или поясничных артерий—ишемии спинного мозга. Иногда происходит окклюзия чревного ствола, почечной, мезентериальной или общей подвздошной артерий. Вследствие дилатации или расслоения аорты на уровне аортального клапана могут развиться выраженная аортальная недостаточность и отек легких. Обструкция аорты или легочной артерии нередко приводит к циркуляторному коллапсу.

При физическом обследовании часто выявляются дефицит пульса, диастолический шум на аорте, неврологические проявления (цереброваскулярные нарушения, потеря сознания, парапарезы или параплегии).

При рентгенографии грудной клетки обнаруживается расширение средостения. Иногда имеются признаки гемоторакса (в основном левостороннего при расслоении дистального участка аорты). Однако данные рентгенографии неспецифичны и отсутствие патологических изменений на рентгенограммах не позволяет исключить диагноз.

Золотым стандартом диагностики расслоения аорты является аортография. Однако методами выбора во время беременности все-таки служат контрастная высокоразрешающая компьютерная томография, МРТ, трансэзофагеальная эхокардиография и ультразвуковое исследование (УЗИ) в связи с их неинвазивностью и отсутствием отрицательного влияния на плод.

Дифференциальный диагноз расслоения аорты у беременных с синдромом Марфана проводится с такими острыми состояниями, как эмболия околоплодными водами, инфаркт миокарда и аортальная регургитация, вызванные другими причинами, пневмоторакс, инсульт, разрыв матки, отслойка плаценты, тромбоз мезентериальных сосудов. Как правило, диагноз расслоения аорты устанавливается *post mortem*.

Возможность снижения риска угрожающих жизни осложнений у беременных с синдромом Марфана. Для предотвращения и своевременной коррекции угрожающих жизни осложнений на протяжении всей беременности больные с синдром Марфана должны находиться под тщательным наблюдением акушеров и сосудистых хирургов. Всем беременным с синдромом Марфана (даже ранее не имевшим признаков поражения ССС) показано трансторакальное УЗИ или МРТ в динамике.

Во многих работах доказана эффективность β-адреноблокаторов для предотвращения прогрессирующей дилатации аорты, аортальной регургитации, расслоения аорты, развития застойной сердечной недостаточности. При терапии β-адреноблокаторами следует учитывать их возможные побочные эффекты, включающие задержку развития плода, брадикардию, гипогликемию, гипербилирубинемию, повышение тонуса матки, апноэ. В связи с секрецией β-адреноблокаторов в грудное молоко, кормление следует проводить только через 3–4 ч после приема препарата, когда его концентрация в плазме начинает снижаться. Четких рекомендаций о показаниях к профилактическому назначению β-адреноблокаторов во время беременности больным с синдромом Марфана на данный момент не существует.

При расслоении дистального отдела аорты используется внутривенное введение β-адреноблокаторов до достижения уменьшения частоты сердечных сокращений на 20%, снижения АД и сократимости левого желудочка. В последующем переходят на поддерживающую дозу оральных β-адреноблокаторов. Необходимо снижение систолического АД до 100–120 мм рт. ст. или до минимального уровня, необходимого для кровоснабжения жизненно важных органов.

Хирургическое вмешательство при расслоении дистального отдела аорты показано при неэффективности медикаментозной терапии, разрыве или угрозе разрыва аорты, прогрессирующем расслоении аорты.

При расслоении проксимального отдела аорты необходима срочная операция, так как только эта мера способна предотвратить летальный исход.

Неотложное хирургическое вмешательство показано также беременным с синдромом Марфана при увеличении диаметра аорты свыше 45 мм: на ранних сроках рекомендуется прерывание беременности, на поздних — кесарево сечение с последующей реконструктивной операцией на аорте.

К другому частому показанию к неотложному оперативному вмешательству во время беременности у больных с синдромом Марфана относят прогрессирующую аортальную недостаточность.

Часто у беременных с синдромом Марфана наблюдаются интенсивные боли в области тазобедренных суставов (особенно если до беременности имелась протрузия вертлужных впадин) и боли в спине. Таким больным, начиная с 21-й недели беременности, показана физиотерапия.

Особенности родоразрешения пациенток с синдромом Марфана. Оптимальный метод родоразрешения беременных с синдромом Марфана — кесарево сечение, что позволяет минимизировать гемодинамические изменения, связанные с вагинальным родоразрешением. Лишь в немногих случаях при диаметре аорты менее 40 мм, отсутствии сопутствующих проявлений заболевания, адекватном обезболивании и хорошем контроле артериального давления возможны роды через естественные родовые пути. В определенных случаях для укорочения второго периода родов показана операция наложения акушерских щипцов.

Некоторые авторы рекомендуют одновременно с кесаревым сечением производить гистерэктомию, так как в послеродовом периоде у родильниц с синдромом Марфана часто отмечаются массивные маточные кровотечения. Причиной таких кровотечений служит нарушение сократительной способности спиральных артерий, что имеет место и при других заболеваниях соединительной ткани, например, при синдроме Элерса—Данлоса.

18.2.2. Синдром Элерса—Данлоса

Синдром Элерса—Данлоса представляет собой гетерогенную группу заболеваний соединительной ткани, характеризующихся гиперэластичностью кожи, гипермобильностью суставов, плохим заживлением ран с образованием неполноценных атрофичных рубцов и некоторыми другими симптомами. Распространенность этого синдрома варьирует от 1:560 000 до 1:5000.

Классификация как основа диагностики синдрома Элерса—Данлоса. Первая классификация

синдрома Элерса—Данлоса включала в себя 11 подгрупп. Впоследствии в 1986 г. на Всемирном конгрессе по наследственным заболеваниям соединительной ткани подтипы IX и XI были исключены из классификации. С развитием молекулярной биологии стало ясно, что подразделение на подгруппы лишь на основании клинических признаков не вполне корректно, поэтому была предложена новая классификация (1997) (табл. 18.2). Именно на этой классификации в настоящее время основывается клиническая диагностика синдрома Элерса—Данлоса.

Клинические проявления сосудистого типа синдрома Элерса—Данлоса. Наибольшее значение в практике акушера-гинеколога имеет сосудистый тип синдрома Элерса—Данлоса, так как именно он сопровождается различными акушерскими и общемедицинскими проблемами, часто угрожающими жизни. При этом заболевании имеется дефект III типа коллагена, являющегося важнейшим компонентом сосудистой стенки и стенок ЖКТ. Повреждения артерий включают в себя разрывы, расслоения, артериовенозные фистулы. Разрывы артерий часто возникают без какой-то определенной причины. Наиболее опасные осложнения связаны с угрожающими кровотечениями, а также перфорацией кишечника. В виду того что хирургические вмешательства ограничены в связи с ломкостью тканей, эти кровотечения часто приводят к летальному исходу. Риск подобных осложнений увеличивается с возрастом. В детстве их частота невелика, однако до 20 лет они встречаются у 25% больных и более чем у 80% — в возрасте до 40 лет.

Изменения строения лица у больных с синдромом Элерса—Данлоса включают в себя уплощение лицевого черепа с выступающими костями, впалыми щеками, длинным прямым носом, глазами на выкате. Губы обычно тонкие, в особенности верхняя, кожа атрофична. Кроме того, часто имеется пигментация периорбитальной области, телеангиэктазии на веках.

Сосудистый тип синдрома Элерса—Данлоса не сопровождается такими выраженными кожными изменениями, как классический и дерматологический. У многих пациентов наблюдается истончение кожи, особенно выраженное на конечностях и лице. Кожа выглядит прозрачной; мягкая и гладкая на ощупь. Через кожу хорошо виден сосудистый рисунок.

Нередко отмечается гиперэластичность кожи, особенно в области локтей и колен, многочисленные растянутые атрофичные рубцы с отложениями гемосидерина в местах частого травмирования (локтях, коленях), так как малейшее повреждение ведет к образованию обширных ран и плохому их заживлению, однако эти изменения значительно менее выражены, чем при классическом типе синдрома Элерса—Данлоса. Иногда в местах постоянного травмирования у таких пациентов образуются фиброзные узелки размером 2–3 см, т.н. *моллюскоподобные псевдоопухоли.*

Даже незначительные травмы у пациентов с сосудистым типом синдрома Элерса—Данлоса приводят к образованию гематом, иногда довольно обширных. У таких пациентов часто образуются гематомы даже на месте манжетки при измерении артериального давления.

Склонность к кровотечениям и гематомам объясняется нарушением структуры сосудистой стенки, а не какими-либо дефектами в системе свертывания крови, так как по данным многих исследователей, основные показатели гемостаза у таких пациентов, как правило, в норме. Основные осложнения у больных с сосудистым типом синдрома Элерса—Данлоса связаны с вовлечением сосудов.

Около 50% всех сосудистых повреждений составляют артерии груди и живота. Как правило, вовлекаются артерии среднего калибра. Врожденная ломкость сосудистой стенки приводит к повреждениям артерий при малейших травмах, иногда даже без видимых причин. Артериография часто приводит к образованию обширных гематом в месте инъекции, поэтому для диагностики сосудистых осложнений следует использовать такие неинвазивные методики, как ультразвуковое или магнитно-резонансное исследование. Часто кровотечения требуют неотложного хирургического вмешательства. Однако трудность заключается в том, что сама операция может привести к массивным летальным кровотечениям из других артерий. Шансы на успех значительно увеличиваются при своевременной диагностике заболевания, принятии необходимых превентивных мер и использовании наименее травматичной техники при хирургии.

Вовлечение артерий верхних и нижних конечностей составляет около 25% среди различных сосудистых осложнений у пациентов с васкулярным типом синдрома Элерса—Данлоса. Разрывы артерий в анатомически закрытых пространствах приводят к образованию обширных гематом и часто заканчиваются летально. Предпочтительно лигирование артерий, так как более сложные хирургические манипуляции могут привести к дальнейшим повреждениям.

Заподозрить сосудистый тип синдрома Элерса–Данлоса следует при наличии инсультов головного мозга в возрасте до 40 лет у пациентки или ее ближайших

Таблица 18.2

Классификация и диагностические критерии синдрома Элерса—Данлоса

Тип синдрома Элерса—Данлоса	Диагностические критерии	Тип наследования	Молекулярный дефект
Классический (ранее синдром Элерса–Данлоса I и II типов gravis и mitis)	**Основные:** гиперэластичность кожи, широкие атрофичные рубцы, гипермобильность суставов. **Дополнительные:** тонкая гладкая кожа, моллюсковидные псевдоопухоли, гипермобильность суставов, гипотония мышц, кровотечения при малейших травмах, проявления гиперрастяжимости кожи (грыжи, истмико-цервикальная недостаточность и т.д.), семейный анамнез заболевания	AD	Мутации *COL5A1* и *COL5A2*
Гипермобильный (ранее синдром Элерса–Данлоса III гипермобильного типа)	**Основные:** генерализованная гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, тонкая гладкая кожа. **Дополнительные:** рецидивирующие вывихи суставов, хронические боли в области конечностей и суставов, семейный анамнез	AD	Не известен
Сосудистый (ранее синдром Элерса–Данлоса IV артериального или экхимозного типа)	**Основные:** ломкость и разрывы артерий, кишечника, матки; кровотечения при малейших травмах; характерное лицо. **Дополнительные:** гипермобильность мелких суставов, разрывы мышц и сухожилий, косолапость, варикозное расширение вен, семейный анамнез, внезапная смерть у близких родственников	AD	Все типы мутаций *COL3A1*
Кифосколиотический (ранее синдром Элерса–Данлоса VI окулярного или сколиотического типа)	**Основные:** генерализованная гипермобильность суставов, тяжелая мышечная гипотония в детстве; прогрессирующий сколиоз, присутствующий с рождения; истончение и хрупкость склеры. **Дополнительные:** хрупкость тканей, кровотечения при малейших травмах, разрывы артерий, марфаноидный фенотип, остеопения по данным рентгеновского исследования, семейный анамнез среди братьев и сестер	AR	Недостаточноть лизилгидроксилазы, коллагенпревращающего фермента
Артрохалазия (ранее была включена в синдром Элерса–Данлоса VII типа)	**Основные:** выраженная генерализованная гипермобильность суставов с подвывихами, двусторонний врожденный вывих бедра. **Дополнительные:** гиперэластичность кожи, повышенная хрупкость кожи, кровотечения при малейших травмах, мышечная гипотония, кифосколиоз, остеопения по данным рентгеновского исследования, семейный анамнез заболевания	AD	Дефицит про-А1- или про-А2-цепей коллагена в результате делеции 6-го экзона в генах *COL1A1* или *COL1A2*
Дерматологический (ранее был включен в синдром Элерса—Данлоса VII типа)	**Основные:** выраженная хрупкость кожи, провисающая, «излишняя» кожа. **Дополнительные:** мягкая рыхлая кожа, кровотечения при малейших травмах, преждевременный разрыв плодных оболочек, грыжи	AD	Недостаточность 1N-концевой проколлагенпептидазы в коллагене 1-го типа

Примечание: AD — аутосомно-доминантное наследование; AR — аутосомно-рецессивное наследование.

Кроме того, выделены отдельные **редкие типы синдрома Элерса—Данлоса**:
V тип: присутствуют основные клинические признаки классического типа, но менее выраженные. Наследуется по Х-сцепленному типу.
VIII тип (периодонтальный): клинические признаки сходны с симптомами классического типа плюс хрупкость десен. Наследуется аутосомно-доминантно.
X тип: имеются основные признаки классического синдрома, выраженные в меньшей степени. Сопровождается нарушением агрегации тромбоцитов. Предполагается аутосомно-рецессивное наследование.
Из новой классификации исключены **IX** и **XI типы**.
N.B. Основные клинические критерии обладают высокой диагностической специфичностью, поскольку редко встречаются при других заболеваниях. Диагноз устанавливается на основании одного и более основных критериев. При наличии только дополнительных критериев диагноз сомнителен. По возможности, желательно проведение молекулярной диагностики.

akusher.ru

родственников. Одно из наиболее частых проявлений со стороны сосудов головного мозга у больных синдромом Элерса—Данлоса — каротидно-кавернозные фистулы. В общей популяции подобные фистулы встречаются редко и почти всегда выступают как следствие травмы. Низкий уровень коллагена III типа относится к предрасполагающему фактору развития фистул. Среди клинических признаков каротидно-кавернозных фистул выделяются звон в ушах, тремор, головные боли, пульсирующий экзофтальм. Средний возраст появления каротидно-кавернозных фистул у пациентов с синдромом Элерса—Данлоса составляет 31 год по сравнению с 58 годами среди общей популяции. Проведение артериографии у таких больных сопряжено с высоким риском смертельных исходов. При отсутствии жизненных показаний рекомендуется лишь консервативное лечение, так как послеоперационная летальность чрезвычайно высока. Частота внутричерепных кровоизлияний у больных с синдромом Элерса—Данлоса составляет около 4%. В половине случаев происходит разрыв ранее существовавших аневризм. Как можно более раннее установление диагноза у таких пациентов имеет первостепенную важность для выбора тактики дальнейшего обследования и хирургического вмешательства. Стандартная ангиография противопоказана в связи с высоким риском массивных гематом и расслоения стенки артерий. Методами выбора являются доплеровское исследование и МРТ. Хирургическое лечение в большинстве случаев заканчивается летально. Антикоагулянтную терапию также следует проводить с большой осторожностью.

Другое частое осложнение у пациентов с синдромом Элерса—Данлоса — расслоение интра- или экстракраниального сегментов позвоночной и сонной артерий.

Поскольку коллаген III типа является одним из основных компонентов стенок ЖКТ, у пациентов с синдромом Элерса—Данлоса часто встречается перфорация кишечника. В большинстве случаев в процесс вовлекается сигмовидная кишка, однако описаны также перфорации тонкой кишки и желудка. Хирургическое лечение, включающее сегментарную резекцию и формирование анастомоза конец в конец, сопряжено с высоким риском рецидивов и несостоятельности швов. Методом выбора является колостомия с последующим восстановлением проходимости кишечника. Так как риск перфорации тонкого кишечника значительно ниже по сравнению с толстым, альтернативной методикой может быть тотальная колэктомия с формированием илеостомы или илеоректального анастомоза. Летальность от перфорации кишечника у пациентов с синдромом Элерса—Данлоса относительно низка и составляет около 2%.

Гипермобильность суставов у больных сосудистым типом синдрома Элерса—Данлоса выражена в меньшей степени, чем при других типах заболевания. Как правило, имеется гипермобильность пястно-фаланговых, плюснефаланговых и плечевых суставов. Часто наблюдаются врожденные вывих бедра и косолапость.

Дифференциальный диагноз сосудистого типа синдрома Элерса—Данлоса в первую очередь следует проводить с различными нарушениями системы гемостаза. Часто данный тип синдрома исключают после ненахождения всевозможных дефектов свертывающей системы крови. Кроме того, обязательно дифференцируют синдром Элерса—Данлоса с другими видами врожденных заболеваний соединительной ткани, в частности с синдромом Марфана.

Молекулярная диагностика сосудистого типа синдрома Элерса—Данлоса основана на определении маркеров полиморфизма в локусе гена, расположенного в длинном плече 2-й хромосомы (2q24.3-q31) и кодирующего III тип коллагена (COL3A1). Анализ этой последовательности позволяет идентифицировать генные аномалии и лежит в основе генетического консультирования и пренатальной диагностики заболевания. Однако данное исследование проводится лишь в ограниченном числе лабораторий.

Особенность ведения беременных с синдромом Элерса—Данлоса. При планировании беременности у больных с синдромом Элерса—Данлоса следует учитывать подтип синдрома и присущие ему осложнения, а также риск передачи заболевания плоду (тип наследования). В связи с аутосомно-доминантным типом наследования риск передачи васкулярного типа синдрома Элерса—Данлоса плоду при наличии заболевания у одного из родителей составляет 50%, поэтому на этапе планирования беременности необходимо генетическое консультирование.

Особую опасность представляет беременность у женщин с сосудистым вариантом синдрома в связи с высокой вероятностью фатальных кровотечений, инсультов, разрыва матки. При наличии этого варианта синдрома необходимо тщательное обследование, обязательное МРТ головного мозга. Большинству таких женщин беременность противопоказана.

В связи с гемодинамическими и гормональными изменениями у беременных с сосудистым вариантом синдрома Элерса—Данлоса значительно увеличивает-

ся риск разрыва артерий различного калибра, а следовательно, массивных кровотечений, кровоизлияний и инсультов. Наиболее опасный в плане сосудистых осложнений — последний триместр беременности. Большую проблему представляет также внезапный разрыв матки. Материнская летальность при синдроме Элерса—Данлоса составляет, по данным разных авторов, 10–25%. Риск осложнений также чрезвычайно высок во время родов и раннем послеродовом периоде. У таких женщин часто наблюдаются массивные ранние послеродовые кровотечения, в основе которых лежит нарушение структуры спиральных артерий матки. Единственным способом остановки подобных кровотечений является гистерэктомия.

Некоторые авторы рекомендуют дородовую госпитализацию беременных с синдромом Элерса—Данлоса со срока 32 нед. беременности для пристального наблюдения и немедленных мер в случае осложнений.

Терапия геморрагических осложнений зависит от калибра сосуда и тяжести кровотечения. Как уже упоминалось, инвазивные методы диагностики и лечения таким беременным не показаны, так как часто приводят лишь к усугублению ситуации. В некоторых случаях показано использование 1-деамино-8-D-аргинин вазопрессина (DDAVP).

Ввиду врожденной слабости стенок вен и дополнительного гормонального воздействия у беременных с синдромом Элерса—Данлоса часто наблюдается выраженная варикозная болезнь. Хирургическое лечение таким больным противопоказано.

Для выявления передачи заболевания плоду используется генетический анализ мутации. Теоретически пренатальная диагностика возможна, однако в связи с высоким риском проведения самой процедуры для матери ее применение ограничено.

Вопрос о родоразрешении беременных с синдромом Элерса—Данлоса дискутабелен. С одной стороны, плановое кесарево сечение позволяет уменьшить риск осложнений, связанных с физической нагрузкой в родах (разрывы сосудов, инсульты) и маточными сокращениями (разрыв матки), а также обеспечить лучший контроль гемостаза. С другой — любое хирургическое вмешательство у таких больных сопряжено с высоким риском повреждения сосудов и массивного кровотечения, а также осложнениями послеоперационного периода в связи с плохой заживляемостью ран и формированием неполноценного рубца. Все же, по данным литературы, большинство авторов отдают предпочтение операции кесарево сечение. Длительность послеоперационного наблюдения в этом случае должна быть увеличена в связи с возможными осложнениями.

18.2.3. Врожденная геморрагическая телеангиэктазия (синдром Рандю—Ослера—Вебера)

Врожденная геморрагическая телеангиэктазия (синдром Рандю—Ослера—Вебера) представляет собой группу аутосомно-доминантных заболеваний. Распространенность заболевания, по различным данным, составляет от 5 до 8 на 1 тыс. населения.

Выделяют две формы синдрома Рандю—Ослера—Вебера (HHT 1 и HHT 2) в зависимости от мутации в гене эндолгина (9-я хромосома) или *ALK-1* (12-я хромосома). Эти гены отвечают за синтез рецепторов к трансформирующему фактору роста-альфа и активину на эндотелии сосудов. При недостатке или изменении структуры этих рецепторов происходит нарушение формирования эластического и гладкомышечного компонентов сосудистой стенки.

Основные клинические проявления. Последствия наследственной геморрагической телеангиэктазии связаны с нарушением структуры стенки сосудов (рис. 18.3). Наиболее частые клинические проявления, а также основные подходы к их диагностике и лечению представлены в табл. 18.3.

Большая опасность при врожденной геморрагической телеангиэктазии возникает из-за артериовенозных мальформаций в легких (PAVM — *pulmonary arteriovenous malformations*), представляющих собой прямые анастомозы между легочным артериальным и венозным руслом, минуя капилляры.

В отличие от системных артериовенозных мальформаций, PAVM не изменяют основные гемодинамические показатели. Сердечные выброс и индекс, давление заклинивания легочных капилляров, частота сердечных сокращений, артериальное давление, электрокардиограмма, как правило, остаются в пределах нормы.

Существуют три основных патогенетических механизма развития осложнений, связанных с формированием шунта справа налево.

1. Недоразвитие капиллярного русла приводит к шунтированию неоксигенированной крови справа налево, вызывая гипоксемию.
2. Отсутствие фильтрационной функции капилляров способствует попаданию в системный кровоток (в частности, в сосудистую сеть головного мозга) токсичных веществ, которые в норме не достигают системного кровотока.

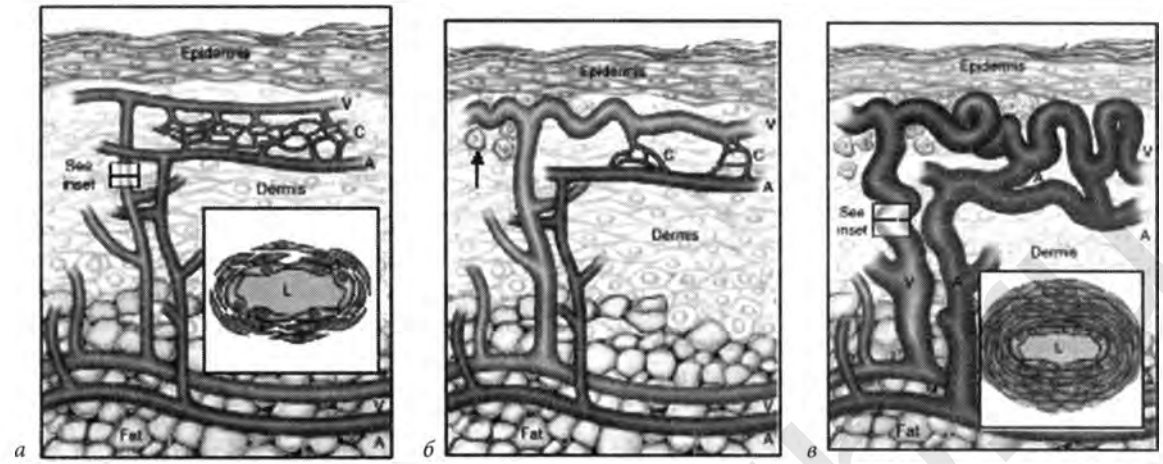


Рис. 18.3. Изменение структуры сосудов при врожденной геморрагической телеангиэктазии:
а — структура неизмененных сосудов. В толще дермы артериолы (А) анастомозируют с венулами (V) посредством капилляров (С). На разрезе структура нормальной посткапиллярной венулы: просвет венулы (L) выстлан эндотелиальными клетками, окруженными 2–3 слоями перицитов; *б* — на ранних стадиях заболевания происходит дилатация венул, однако они все еще связаны с артериальным руслом посредством капилляров. В периваскулярном пространстве появляются лимфоциты; *в* — при прогрессировании телеангиэктазии венулы значительно удлиняются, дилатируются, становятся извитыми. Формируются непосредственные артериоловенулярные анастомозы (капиллярное русло отсутствует). Происходит инфильтрация периваскулярного пространства лимфоцитами. Стенка сосудов значительно утолщается (показано на поперечном разрезе) и состоит примерно из 11 слоев гладкомышечных клеток

3. В связи с повышенной ломкостью сосудов часто происходят кровотечения в бронхи и плевральную полость.

Степень проявлений клинической картины зависит от величины шунта между легочной артерией и веной. При незначительном шунтировании симптомы могут быть слабыми или отсутствовать. При размере шунта, составляющего более 20% от сердечного выброса, имеются выраженный цианоз, признаки гипоксии, анемия, полицитемия. Сатурация периферической крови кислородом значительно ниже нормы и не восстанавливается при вдыхании 100% кислорода.

PAVM могут вызывать ряд серьезных осложнений, которые можно предотвратить своевременной диагностикой и лечением. К наиболее встречающимся неврологическим патологиям относятся инсульты (18%), транзиторные ишемические атаки (37%), абсцессы мозга (9%), мигрени (43%). Среди самой частой причины ишемических осложнений выделяют парадоксальные эмболии, в других случаях — полицитемию и артериовенозные мальформации головного мозга. Более редкими, но крайне опасными осложнениями считаются гемоторакс и легочное кровотечение.

В качестве основных методов диагностики PAVM отмечают рентгенологическое исследование грудной клетки, методику со 100% кислородом, контрастную эхокардиографию, радионуклидное исследование, КТ, МРТ, ангиографию легочной артерии.

Вопрос о целесообразности скрининга на наличие легочных мальформаций у всех пациентов с наследственной геморрагической телеангиэктазией остается дискутабельным. Не все авторы рекомендуют проводить скрининг ввиду высоких экономических затрат.

В связи с тем что во время беременности у больных наследственной геморрагической телеангиэктазией резко увеличиваются рост легочных мальформаций, а также риск возникновения связанных с этим осложнений, скрининг в данной группе больных обязателен.

При отсутствии лечения летальность у больных с наследственной геморрагической телеангиэктазией и легочными мальформациями составляет 50% по сравнению с 3% у больных, получивших какую-либо терапию. Поэтому в настоящее время считается необходимым проведение терапии при выявлении на рентгенограмме легких мальформации диаметром более 2 см, даже при отсутствии каких-либо симптомов заболевания. Цель лечения сводится к предотвращению неврологических осложнений, прогрессирующей гипоксемии и ее последствий, а также увеличению сердечного выброса. Основной метод лечения — чрескожная эмболотерапия под контролем ангиографии легочной артерии.

У части больных с синдромом Рандю—Ослера—Вебера обнаруживаются дефекты в системе гемостаза — нарушение функции тромбоцитов и системы

Таблица 18.3

Клинические проявления наследственной геморрагической телеангиэктазии

Пораженный орган или система органов	Частота	Тип поражения	Локализация	Симптомы	Особенности	Скрининг	Диагностика	Лечение
Носовая полость	> 90%	Телеангиоэктазии	Слизистая носовой полости	Носовые кровотечения	Являются наиболее ранним признаком ВГТ, часто встречаются в раннем детском возрасте	Анамнез	Визуальный осмотр полости носа	Увлажнение слизистой, тампонада, трансфузии, терапия эстрогенами, пластика перегородки носа, лазерная каутеризация, эмболотерапия
Кожа	50—80%	Телеангиоэктазии	Губы, язык, мягкое нёбо, лицо, конъюнктивы, туловище, ногтевые ложа, подушечки пальцев	Кровотечения (обычно небольшие)	Имеют тенденцию увеличиваться с возрастом. Доставляют в основном косметические неудобства	Визуальный осмотр	Визуальный осмотр	Местная терапия, лазерная абляция
Легкие	> 20%	Артериовенозные мальформации	В основном в нижних долях	Цианоз, кашель, хрипы, мигрень, абсцесс головного мозга, ишемический инсульт		Анамнез, в т.ч. семейный (дефект в хромосоме 9q3), измерение газов крови, рентгенография грудной клетки	КТ, ангиография	Эмболотерапия, резекция доли легкого, лигирование артерий
ЦНС	15%	Артериовенозные мальформации	Головной и спинной мозг	Головные боли, субарахноидальные кровоизлияния		Анамнез	МРТ, магнитно-резонансная ангиография	Нейроваскулярные хирургические методики, эмболотерапия, стереотаксическая радиохирургия

Продолжение

akusher-lp.ru

Окончание табл. 18.3

Пораженный орган или система органов	Частота	Тип поражения	Локализация	Симптомы	Особенности	Скрининг	Диагностика	Лечение
ЖКТ	8—16%	Артериовенозные мальформации, телеангиэктазии, ангиодисплазии	Желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкий и толстый кишечник, печень	Кровотечения, железодефицитная анемия; при вовлечении печени сердечная недостаточность	Манифестирует обычно после 30 лет, поражение печени в основном протекает бессимптомно. При мальформациях печеночных артерий и вен — гипердинамический тип кровообращения. При наличии портокавальных шунтов — асцит и энцефалопатия	Анамнез	Эндоскопия, ангиография, КТ, МРТ, доплерография	Препараты железа, трансфузионная терапия, эстрогенгестагенная терапия, лазеротерапия. Обсуждается применение антифибринолитиков. При поражении печени — эмболотерапия, трансплантация печени

Примечание: ВГТ — вспомогательные репродуктивные технологии; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография.

akusher-lib.ru

фибринолиза. Примерно у 50% пациентов имеется нерезко выраженный ДВС-синдром, редко переходящий в фульминантную форму.

Диагностика синдрома Рандю—Ослера—Вебера. Для стандартизации подходов к диагностике и предотвращения случаев гипердиагностики синдрома Рандю—Ослера—Вебера (врожденной геморрагической телеангиэктазии) на последнем Международном конгрессе в 2000 г. были выработаны основные параметры, приведенные ниже.

Критерии диагностики врожденной геморрагической телеангиэктазии (*по Curaçao*)

1. Спонтанные рецидивирующие носовые кровотечения
2. Телеангиэктазия в характерных местах:
   - губы;
   - слизистая рта;
   - пальцы;
   - слизистая носа.
3. Висцеральные проявления:
   - телангиэктазии на слизистой ЖКТ (при наличии или отсутствии кровотечений);
   - артериовенозные мальформации в легких;
   - Артериовенозные мальформации в печени;
   - артериовенозные мальформации в головном мозге;
   - артериовенозные мальформации в спинном мозге.
4. Наличие среди родственников первой степени родства данного заболевания (в соответствии с перечисленными выше критериями).

Диагноз врожденной геморрагической телеангиэктазии считается:

- достоверным, если имеется по крайней мере 3 критерия;
- вероятным или возможным, если имеется 2 критерия;
- сомнительным, если имеется один критерий.

Все потомство больных наследственной геморрагической телеангиэктазией имеет потенциальный риск манифестации заболевания в более позднем возрасте.

При постановке диагноза следует исключить дефекты гемостаза. При наличии висцеральных проявлений заболевания у детей следует тщательно проверить остальных членов семьи.

В будущем, вероятнее всего, клинический диагноз в соответствии с вышеперечисленными критериями будет заменен молекулярными тестами, которые станут общедоступными.

Основные риски при ведении беременности у пациенток с синдромом Рандю—Ослера—Вебера. Беременность у пациенток с данным синдромом связана с чрезвычайно высоким риском осложнений. Вопрос о беременности должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае, однако благоприятный исход беременности следует ожидать лишь при правильном ее ведении, включающем своевременную диагностику и терапию осложнений заболевания.

Имеются многочисленные данные о том, что во время беременности значительно усиливаются носовые кровотечения, телеангиэктазии на коже и слизистых становятся более выраженными. Однако наибольшую опасность представляют осложнения, связанные с наличием легочных артериовенозных мальформаций, в частности массивные легочные кровотечения.

Изменение гемодинамики и гормонального статуса беременных приводит к ухудшению состояния ранее существовавших мальформаций и росту новых. Во время беременности ОЦК увеличивается на 40%, сердечный выброс — на 30–50%, что способствует значительному повышению кровотока в легких и, как следствие, дилатации или разрыву тонкостенных сосудов артериовенозных мальформаций. Чаще подобные осложнения имеют место во II–III триместрах беременности, когда увеличение ОЦК и сердечного выброса достигает максимума. Кроме того, высокий уровень прогестерона во время беременности способствует ослаблению стенок венозных сосудов, что также приводит к росту артериовенозных мальформаций.

Существует теория о том, что высокий уровень эстрогенов во время беременности способен непосредственно влиять на процесс васкуляризации. В экспериментах было доказано стимулирующее воздействие эстрогенов и прогестерона на синтез и секрецию TGF-α, что вызывает усиленный рост, дилатацию сосудов и формирование новых артериовенозных мальформаций в самых разнообразных участках сосудистого русла.

Вопрос о проведении эмболотерапии легочных мальформаций у беременных, страдающих наследственной геморрагической телеангиэктазией, остается дискутабельным. С одной стороны, гемодинамические и гормональные изменения при беременности приводят к образованию новых мальформаций и росту ранее существующих, что способствует усугублению вызванных ими нарушений и увеличению вероятности возникновения угрожающих жизни осложнений. С другой стороны, при проведении эмболотерапии имеется неблагоприятное воздействие на плод радиации. Это воздействие зависит от срока беременности и воздействующей дозы радиоактивного излучения.

Для уменьшения неблагоприятного воздействия на плод существуют различные модификации метода.

akusher.ru

В целом риск осложнений, связанных с воздействием радиации на плод, ничтожно мал по сравнению с риском угрожающих жизни осложнений артериовенозных мальформаций.

Родоразрешение пациенток с синдромом Рандю—Ослера—Вебера. На данный момент не существует четких рекомендаций о наиболее целесообразном методе родоразрешения беременных с синдромом Рандю—Ослера—Вебера. Отсутствуют исследования о сравнительной безопасности консервативного и оперативного родоразрешения.

В большинстве наблюдений различных авторов беременность у женщин с синдромом Рандю—Ослера—Вебера завершилась плановым или экстренным кесаревым сечением. Случаи экстренного оперативного родоразрешения были связаны в основном с несвоевременной диагностикой и коррекцией угрожающих жизни осложнений, в частности легочных кровотечений и гемоторакса, причем исход для плода в подобных случаях был не всегда благоприятным и зависел в основном от срока родоразрешения. Плановое оперативное родоразрешение, по-видимому, показано беременным с имеющимися легочными или церебральными мальформациями (или подозрением на их наличие) для уменьшения риска разрыва мальформаций и кровотечений во время родов через естественные родовые пути.

При отсутствии церебральных и легочных мальформаций или при их полноценной коррекции до беременности некоторые авторы сообщают о возможности родов через естественные родовые пути.

В связи с возможными артериовенозными мальформациями спинного мозга таким беременным не рекомендуется проведение эпидуральной анестезии. Для исключения мальформаций спинного мозга показано МРТ.

Таким образом, наиболее безопасной стратегией для женщин с наследственной геморрагической телеангиэктазией является планирование беременности с тщательным обследованием до беременности, в частности на предмет наличия артериовенозных мальформаций в легких и головном мозге (ангиография, МРТ, КТ) и при необходимости их хирургической коррекции. Кроме того, следует учитывать, что риск наследования заболевания ребенком составляет 50%.

* * *

Таким образом, беременность у больных с мезенхимальными дисплазиями сопряжена с высоким риском осложнений со стороны матери и плода. Поэтому для успешного исхода беременности у таких больных следует рекомендовать мультидисциплинарный подход, а также тщательное динамическое наблюдение с широким спектром лабораторно-инструментальных исследований, начиная с момента планирования беременности и заканчивая послеродовым периодом. В связи с высокой частотой обнаружения дефектов в системе гемостаза беременным с мезенхимальными дисплазиями (синдромами Марфана, Элерса—Данлоса, Рандю—Ослера—Вебера) необходимы развернутое гемостазиологическое исследование в динамике и дифференцированная терапия в зависимости от типа нарушения.

Ввиду высокого риска угрожающих жизни осложнений при родоразрешении через естественные родовые пути таким пациенткам показано родоразрешение путем операции кесарево сечение. Также из-за высокой частоты осложнений послеродового периода у больных с мезенхимальными дисплазиями целесообразно увеличение длительности наблюдения за такими пациентками в послеродовом периоде. Все новорожденные от матерей с мезенхимальными дисплазиями должны быть тщательно обследованы в связи с высокой вероятностью наследования заболевания ребенком.

Беременные со стертыми формами заболеваний (марфаноидный фенотип, пролапс митрального клапана III степени, миопия высокой степени или подвывих хрусталика, гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, многочисленные атрофичные рубцы, телеангиэктазии на коже и слизистых, склонность к частым носовым кровотечениям и другие симптомы), когда недостаточно критериев для установления диагноза, согласно современным критериям диагностики, составляют группу повышенного риска и требуют такого же подхода, как и беременные с достоверным диагнозом мезенхимальных дисплазий.

Литература

Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов Н.И. и др. Физиология системы гемостаза. — М.: Медицина, 1995. — 243 с.

Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина, 1988. — 526 с.

Баркаган З.С. и др. Руководство по гематологии: В 2 т. — М., 1985.

Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед-АО, 1999. — 224 с.

Бейлин А.Л. Беременность и роды у больных врожденными пороками сердца и крупных сосудов: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1975. — 192 с.

Ванина Л.В. Беременность и сердечно-сосудистая патология. — М., 1991. — 224 с.

Зильбер А.П., Шифман Е.М. Синдром Марфана и беременность: аспекты интенсивной терапии, анестезии и реанимации // Вестн. интенс. тер. — 1999. — № 2. — С. 19–22.

Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. и др. Акушерские кровотечения. — М.: Триада-Х, 1998.

Макацария А.Д., Беленков Ю.Н., Бейлин А.Л. Беременность и врожденные пороки сердца. — М., 2001. — 416 с.

Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. — М.: Медицина, 1987. — 288 с.

Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. — М., 1997. — С. 106–150.

Суханова Г.А. Выявление и коррекция нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях: Дис. ... канд. мед. наук. — Барнаул, 1993.

Фомина И.Г., Макаров И.Э., Прокофьева Е.Б. О своевременной диагностике синдрома Марфана // Клин. мед. — 2001. — Т. 79. — № 6. — С. 52–55.

Abdalla S.A., Geithoff U.W., Bonneau D. et al. Visceral manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2 // J. Med. Genet. — 2003. — V. 40. — P. 494–502.

Abdalla S.A., Pece-Barbara N., Vera S. et al. Analysis of ALK-1 and endoglin in newborns from families with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2 // Hum. Mol. Genet. — 2000. — V. 9 (8). — P. 1227–1237.

Aburawi E.H., O'Sullivan J., Hasan A. Marfan's syndrome: a review // Hosp. Med. — 2001. — V. 62 (3). — P. 153–157.

Adam H., Radow L. Anesthesia for section caesarean with aortic dissection in Marfan Syndrome // Anasthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. — 2002. — V. 37 (10). — P. 630–635.

Akashi H., Tayama K., Fujino T. et al. Surgical treatment for acute type A aortic dissection in pregnancy: a case of aortic root replacement just after Cesarean section // Jpn. Circ. J. — 2000. — V. 64 (9). — P. 729–730.

Andelfinger G., Shirali G.S., Raunikar R.A. et al. Functional pulmonary atresia in neonatal Marfan's syndrome: successful treatment with inhaled nitric oxide // Pediatr. Cardiol. — 2001. — V. 22 (6). — P. 525–526.

Assouline-Dayan Y., Chang C., Greenspan A. et al. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis // Semin. Arthritis. Rheum. — 2002. — V. 32 (2). — P. 94–124.

Barbui T. Indications for lowering platelet numbers in essential thrombocythemia // Semin. Hematol. — 2003. — V. 40 (1). — P. 22–25.

Begbie M.E., Wallace G.M., Shovlin C.L. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler–Weber–Rendu syndrome): a view from the 21st century // Postgrad. Med. J. — 2003. — V. 79 (927). — P. 18–24.

Ben Letaifa D., Slama A., Methamem M. et al. Anesthesia for cesarean section in a Marfan patient with complicated aortic dissection // Ann. Fr. Anesth. Reanim. — 2002. — V. 21 (8). — P. 672–675.

Bick R. Vascular thrombohemorrhagic disorders: hereditary and acquired // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2001. — V. 7 (3). — P. 178–194.

Blaszczyk A., Tang Y.X., Dietz H.C. et al. Preimplantation genetic diagnosis of human embryos for Marfan's syndrome // J. Assist. Reprod. Genet. — 1998. — V. 15 (5). — P. 281–284.

Bletry O., Molina V., Somogyi A. Biological monitoring of autoimmune diseases during pregnancy // Gynecol. Obstet. Fertil. — 2003. — V. 31 (2). — P. 151–156.

Blum K., Kambich M.P. Maternal genetic disease and pregnancy // Clin. Perinatol. — 1997. — V. 24 (2). — P. 451–465.

Brar H.B. Anaesthetic management of a caesarean section in a patient with Marfan's syndrome and aortic dissection // Anaesth. Intensive Care. — 2001. — V. 29 (1). — P. 67–70.

Burrows N.P. The molecular genetics of the Ehlers–Danlos Syndrome // Clin. Experim. Dermatol. — 1999. — V. 24. — P. 99–106.

Child A.H. Marfan syndrome — current medical and genetic knowledge: how to treat and when // J. Card. Surg. — 1997. — V. 12 (2). — P. 131–136.

Colman J.M., Sermer M., Seaward P.G. et al. Congenital heart disease in pregnancy // Cardiol. Rev. — 2000. — V. 8 (3). — P. 166–173.

Courtens W., Tjalma W., Messiaen L. et al. Prenatal diagnosis of a constitutional interstitial deletion of chromosome 5 (q15q31.1) presenting with features of congenital contractural arachnodactyly // Amer. J. Med. Genet. — 1998. — V. 77 (3). — P. 188–197.

de Valk H.W., Banga J.D., Wester J.W.J. et al. Comparing subcutaneous danaparoid with intravenous unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism: a randomized controlled trial // Ann. Intern. Med. — 1995. — V. 123. — P. 1–9.

Dean J.C. Management of Marfan syndrome // Heart. — 2002. — V. 88 (1). — P. 97–103.

Draca S. Is pregnancy a model how we should control some autoimmune diseases? // Autoimmunity. — 2002. — V. 35 (5). — P. 307–312.

Dulitzki M., Pauzner R., Langevitz P. et al. Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery:

preliminary experience with 41 pregnancies // Obstet. Gynecol. — 1996. — V. 87. — P. 380–383.

Duroux P. A collaborative European multicentre study: a randomized trial of subcutaneous LMWH (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis // Thromb. Haemost. — 1991. — V. 65. — P. 251–256.

Dyamenahalli U., Smallhorn J.F., Geva T. et al. Isolated ductus arteriosus aneurysm in the fetus and infant: a multi-institutional experience // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2000. — V. 36 (1). — P. 262–269.

Fabricius A.M., Autschbach R., Doll N. et al. Acute aortic dissection during pregnancy // Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2001. — V. 49 (1). — P. 56–57.

Faussett M.B., Branch D.W. Autoimmunity and pregnancy loss // Semin. Reprod. Med. — 2000. — V. 18 (4). — P. 379–392.

Felblinger D.M., Akers M.C. Marfan's syndrome in pregnancy: implications for advanced practice nurses // AACN Clin. Issues. — 1998. — V. 9 (4). — P. 563–568.

Figueiredo S., Martins E., Lima M.R. et al. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome // Rev. Port. Cardiol. — 2001. — V. 20 (12). — P. 1203–1218.

Frenkel E.P., Bick R.L. Prothrombin G20210A gene mutation, heparin cofactor II defects, primary (essential) thrombocythemia, and thrombohemorrhagic manifestations // Semin. Thromb. Hemost. — 1999. — V. 25 (4). — P. 375–386.

Friedman R.A., Fenrich A.L., Kertesz N.J. Congenital complete atrioventricular block // Pacing. Clin. Electrophysiol. — 2001. — V. 24 (11). — P. 1681–1688.

Galeazzi M., Morozzi G., Piccini M. et al. Dosage and characterization of circulating DNA: present usage and possible applications in systemic autoimmune disorders // Autoimmun. Rev. — 2003. — V. 2 (1). — P. 50–55.

Gershon A.S., Faughnan M.E., Chon K.S. et al. Transcatheter embolotherapy of maternal pulmonary arteriovenous malformations during pregnancy // Chest. — 2001. — V. 119 (2). — P. 470–477.

Gould H.K., Dembitzer A.D., Sanders G.O. et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute venous thrombosis: A cost-effectiveness analysis // Ann. Intern. Med. — 1999. — V. 130 (10). — P. 789–799.

Guttmaher A.E., Marchuk D.A., White R. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Current concepts // New Engl. J. Med. — 1995. — V. 333 (14). — P. 918–925.

Heather N.Y., Walker L.C. Mutations in the lysil hydroxylase 1 gene that result in enzyme deficiency and the clinical phenotype of Ehlers–Danlos syndrome type VI // Molec. Gen. Metabol. — 2002. — V. 71. — P. 212–224.

Heling K.S., Tennstedt C., Goldner B. et al. Prenatal diagnosis of intrapulmonary arteriovenous malformation: sonographic and pathomorphological findings // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2002. — V. 19 (5). — P. 514–517.

Hirsh I., Raschke R., Warkentin T.E. et al. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety // Chest. — 1995. — V. 108 (4). — P. 258–275.

Hirsh J., Arkentin T.E., Raschke R. et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety // Chest. — 1998. — V. 114. — P. 489–510.

Hughes G. Materno-fetal transmission of autoimmune disease // Vaccine. — 2003. — V. 21 (24). — P. 3426–3427.

Immer F.F., Bansi A.G., Immer-Bansi A.S. et al. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome // Ann. Thorac. Surg. — 2003. — V. 76 (1). — P. 309–314.

Iserin L., Jondeau G., Sidi D. et al. Marfan's syndrome. Cardiovascular manifestations and therapeutic indications // Arch. Mal. Coeur Vaiss. — 1997. — V. 90 (12). — P. 1701–1705.

Jakobi P., Weiner Z., Best L. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia with pulmonary arteriovenous malformations // Obstet. Gynecol. — 2001. — V. 97 (2). — P. 813–814.

Jerez M.A.L., Sahagun de la L.J., Diaz J.J. Epidural anesthesia for cesarean section in a patient with Marfan syndrome // Rev. Esp Anestesiol. Reanim. — 2000. — V. 47 (3). — P. 134.

Jondeau G., Nataf P., Belarbi A. et al. Aortic dissection at 6 months gestation in a women with Marfan's syndrome // Masui. — 2002. — V. 51 (8). — P. 916–920.

Khurshid I., Downie G.H. Pulmonary arteriovenous malformation // Postgrad Med. J. — 2002. — V. 78. — P. 191–197.

Koh M.B., Hunt B.J. The management of perioperative bleeding // Blood Rev. — 2003. — V. 17 (3). — P. 179–185.

Kohler F., Fotuhi P., Baumann G. Pregnancy and congenital heart defects // Z. Kardiol. — 2001. — V. 90 (4). — P. 30–35.

Lambaudie E., Depret-Mosser S., Occelli B. et al. Marfan syndrome and pregnancy. Apropos of 4 cases // Gynecol. Obstet. Fertil. — 2002. — V. 30 (7–8). — P. 567–575.

Levy J.H. Hemostatic agents // Transfusion. — 2004. — V. 44 (12). — P. 58–62.

Lind J., Wallenburg H.C. The Marfan syndrome and pregnancy: a retrospective study in a Dutch population //

Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2001. — V. 98 (1). — P. 28–35.

Loeys B., Nuytinck L., Van Acker P. et al. Strategies for prenatal and preimplantation genetic diagnosis in Marfan syndrome (MFS) // Prenat. Diagn. — 2002. — V. 22 (1). — P. 22–28.

Loscalyo J., Schafer A.I. Thrombosis and hemmorage. — 2nd ed. — USA: Williams & Wilkins, 1998. — P. 1135–1157.

Mannucci P.M. Treatment of von Willebrand's Disease // New Engl. J. Med. — 2004. — V. 351 (7). — P. 683–694.

Marwaha R.K., Mitra S., Marwaha N. Disseminated intravascular coagulation: pathophysiology and principles of management // Indian. Pediatr. — 1998. — V. 35 (3). — P. 243–251.

Matsubara S. et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia // Amer. J. Neuradiol. — 2000. — V. 21. — P. 1016–1020.

Mayet J., Steer P., Somerville J. Marfan syndrome, aortic dilatation, and pregnancy // Obstet. Gynecol. — 1998. — V. 92 (2). — P. 713.

Milewicz D.M. Molecular genetics of Marfan syndrome and Ehlers–Danlos type IV // Curr. Opin. Cardiol. — 1998. — V. 13 (3). — P. 198–204.

Mobeen I., Rossoff L.J. Pulmonary arteriovenous malformations: a clinical review // Postgrad. Med J. — 2000. — V. 76. — P. 390–394.

Moodie D.S. Diagnosing Marfan syndrome is still based on clinical characteristics // Cleve. Clin. J. Med. — 1998. — V. 65 (4). — P. 176, 179–181.

Nelson J.L. Microchimerism and HLA relationships of pregnancy: implications for autoimmune diseases // Curr. Rheumatol. Rep. — 2001. — V. 3 (3). — P. 222–229.

Nelson-Piercy C. Heart disease in pregnancy // Acta Anaesthesiol. Belg. — 2002. — V. 53 (4). — P. 321–326.

Nemeth J.S., Marxen T.L., Piltz G.W. Weight-based protocol for improving heparin therapy // Amer. J. Health-Syst. Pharm. — 1996. — V. 53. — P. 1164–1166.

Nurmohamed M.T., ten Cate H., ten Cate J.W. Low molecular weight heparin (oid)s. Clinical investigations and practical recommendations // Drugs. — 1997. — V. 53. — P. 736–751.

Oakley C.M. Pregnancy and congenital heart disease // Heart. — 1997. — V. 78 (1). — P. 12–14.

O'Connell N.M. Factor XI deficiency // Semin. Hematol. — 2004. — V. 41 (Suppl. 1). — P. 76–81.

Oechslin E., Turina J., Lauper U. et al. Cardiovascular disease in pregnancy // Ther. Umsch. — 1999. — V. 56 (10). — P. 551–560.

Okamoto M., Hayatsu K., Tomita M. et al. Continuous epidural analgesia with intensive monitoring of cardiovascular system for vaginal delivery in a patient with Marfan's syndrome // Masui. — 2002. — V. 51 (8). — P. 916–920.

Paternoster D.M., De Fusco D., Santarossa C., Laureti E. Congenital heart disease in pregnancy // Minerva Ginecol. — 1999. — V. 51 (7–8). — P. 299–302.

Paternoster D.M., Santarossa C., Vettore N. et al. Obstetric complications in Marfan's syndrome pregnancy // Minerva Ginecol. — 1998. — V. 50 (10). — P. 441–443.

Preiss M., Hosli I., Holzgreve W. et al. Aortic dissection in pregnancy in Marfan syndrome-case report and treatment concept // Z. Geburtshilfe Neonatol. — 2001. — V. 205 (3). — P. 110–113.

Quondamatteo F., Reinhardt D.P., Charbonneau N.L. et al. Fibrillin-1 and fibrillin-2 in human embryonic and early fetal development // Matrix Biol. — 2002. — V. 21 (8). — P. 637–646.

Rahman J., Rahman F.Z., Rahman W. et al. Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome // J. Reprod. Med. — 2003. — V. 48 (9). — P. 723–728.

Rantamaki T., Kaitila I., Syvanen A.C. et al. Recurrence of Marfan syndrome as a result of parental germ-line mosaicism for an FBN1 mutation // Amer. J. Hum. Genet. — 1999. — V. 64 (4). — P. 993–1001.

Roy S.N., Bhattacharya S. Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia // Drug. Saf. — 2004. — V. 27 (2). — P. 75–90.

Sermon K., Lissens W., Messiaen L. et al. Preimplantation genetic diagnosis of Marfan syndrome with the use of fluorescent polymerase chain reaction and the Automated Laser Fluorescence DNA Sequencer // Fertil. Steril. — 1999. — V. 71 (1). — P. 163–166.

Shovlin C.L., Leterte M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management end review of pathogenic mechanisms // Thorax. — 1999. — V. 54. — P. 714–729.

Shovlin C.L., Winstock A.R., Peters A.M. et al. Medical complications of pregnancy in hereditary haemorrhagic telangiectasia // Q.J.M. — 1995. — V. 88 (12). — P. 879–887.

Simpson L.L., Athanassious A.M., D'Alton M.E. Marfan syndrome in pregnancy // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 1997. — V. 9 (5). — P. 337–341.

Simpson L.L. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death // Semin. Perinatol. — 2002. — V. 26 (1). — P. 42–50.

Siu S.C., Colman J.M. Heart disease and pregnancy // Heart. — 2001. — V. 85 (6). — P. 710–715.

Steensma D.P., Tefferi A. Cytogenetic and molecular genetic aspects of essential thrombocythemia // Acta Haematol. — 2002. — V. 108 (2). — P. 55–65.

Swinburne A.J. Pregnancy and pulmonary arteriovenous fistula // New York State J. Med. — 1992. — V. 92 (12). — P. 515–516.

Titova G.P., Tikhomirova N.I. Thrombohemorrhagic syndrome in emergency gynecology // Arkh. Patol. — 1995. — V. 57 (2). — P. 46–52.

Toudjarska I., Kilpatrick M.W., Lembessis P. et al. Novel approach to the molecular diagnosis of Marfan syndrome: application to sporadic cases and in prenatal diagnosis // Amer. J. Med. Genet. — 2001. — V. 99 (4). — P. 294–302.

Uchida T., Ogino H., Ando M. et al. Aortic dissection in pregnant woman with the Marfan syndrome // Kyobu Geka. — 2002. — V. 55 (8). — P. 693–696.

van Genderen P.J., Leenknegt H., Michiels J.J. The paradox of bleeding and thrombosis in thrombocythemia: is von Willebrand factor the link? // Semin. Thromb. Hemost. — 1997. — V. 23 (4). — P. 385–389.

Velez L.L., Toal K., Goodwin S.A. Two lives on the line: a case study in obstetric critical care // Crit. Care Nurse. — 2002. — V. 22 (6). — P. 20–26.

von Kodolitsch Y., Raghunath M., Karck M. et al. Marfan syndrome: therapy of cardiovascular manifestations // Z. Kardiol. — 1998. — V. 87 (3). — P. 173–184.

von Kodolitsch Y., Raghunath M., Nienaber CA. Marfan syndrome: prevalence and natural course of cardiovascular manifestations // Z. Kardiol. — 1998. — V. 87 (3). — P. 150–160.

von Kodolitsch Y., Raghunath M., Nienaber C.A. Marfan syndrome: strategies of interdisciplinary care // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1998. — V. 123 (1–2). — P. 21–25.

Wallace G.M., Shovlin C.L. A hereditary haemorrhagic telangiectasia family with pulmonary involvement is unlinked to the known HHT genes, endoglin and ALK-1 // Thorax. — 2000. — V. 55 (8). — P. 685–690.

Waring P.H., Shaw D.B., Brumfield C.G. Anesthetic management of a parturient with Osler–Weber–Rendu syndrome and rheumatic heart disease // Anesth. Analg. — 1990. — V. 71 (1). — P. 96–99.

Williams A., Child A., Rowntree J. et al. Marfan's syndrome: successful pregnancy after aortic root and arch replacement // B.J.O.G. — 2002. — V. 109 (10). — P. 1187–1188.

Wordsworth P., Halliday D. The real connective tissue diseases // Clin. Med. IRCPL. — 2001. — V. 1. — P. 21–24.

Yeowell H.N., Walker L.C. Mutations in the lysil hydroxylase 1 gene that result in enzyme deficiency and the clinical phenotype of Ehlers-Danlos syndrome type VI // Molecul. Gen. Metabolism. — 2000. — V. 71. — P. 212–224.

Zuber M., Jenni R. Heart valve disease in women in the reproductive age // Ther. Umsch. — 1998. — V. 55 (12). — P. 762–766.

akusherstvo.ru

ГЛАВА 19 ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

19.1. Основные положения о сочетании рака и беременности

Злокачественные новообразования являются главной причиной смерти среди женщин в возрасте 35–54 лет. С учетом того, что в настоящее время отмечается тенденция к более позднему рождению ребенка, все это ведет к увеличению частоты сочетания рака и беременности. Ведение таких пациенток представляет определенные сложности, связанные с тем, что риск и польза лечения злокачественного заболевания (или отказа от него) должны учитывать потенциальное состояние плода. Отсюда перед акушерами-гинекологами встают определенные вопросы.

- Как наличие злокачественного новообразования, диагностированного до беременности, может повлиять на предполагаемую в будущем беременность и роды?
- Насколько беременность безопасна после лечения злокачественного новообразования?
- По окончании беременности существуют ли факторы, препятствующие назначению радикального и эффективного лечения?
- Оказывает ли влияние беременность на развитие злокачественных заболеваний?
- Какую угрозу рак или его лечение представляют для развивающегося плода?

Прежде всего эти вопросы касаются новообразований женских половых органов, но также и ЖКТ, меланомы, рака молочной железы и в целом тромбогеморрагических осложнений злокачественных заболеваний.

Большая проблема состоит в назначении хирургического лечения рака, что в меньшей степени относится к экстрагенитальным локализациям. Необходимость применения лучевых методов в диагностике, как правило, не приводит к серьезным последствиям со стороны матери и плода, однако же воздействие лучевой терапии может приводить к тяжелым осложнениям, таким как прерывание беременности, тератогенное влияние, различные эмбриопатии. Также неоднозначные мнения высказываются по поводу химиотерапии: зачастую химиотерапевтическое лечение лимфопролиферативных заболеваний не оказывает значительного влияния на беременность, однако риск прерывания беременности, хромосомных аномалий, эмбриопатий, нарушения внутриутробного развития и задержка роста наблюдаются и в этом случае. На сегодняшний день стало известно о существовании факторов генетической предрасположенности будущего потомства к злокачественным новообразованиям.

Безусловно, важным вопросом является проблема влияния беременности на процесс онкогенеза и развития опухоли, особенно для гормонозависимых форм рака. Для большинства форм рака, действительно, беременность относится к дополнительному фактору риска, однако нет однозначных данных о непоследственной причинной связи между беременностью и поздней стадией рака или плохими результатами лечения.

Биологическая уникальность проблемы заключается в сочетании неуправляемого клеточного роста злокачественной опухоли и управляемого роста

akusher.lip.ru

фетоплацентарного комплекса. В клиническом плане проблема «рак и беременность» представляется как сложная и разветвленная, многие аспекты сочетания рака и беременности остаются спорными. В каждом таком наблюдении приходится решать ряд сложных медицинских и этических вопросов, касающихся ведения беременности и планирования лечения рака.

На опухоли органов репродуктивной системы (рак шейки матки, молочной железы и яичника (РШМ, РМЖ и РЯ)) приходится 67,5% всех сочетаний с беременностью, что подчеркивает актуальность и большое клиническое значение этой проблемы. Один из ее наиболее спорных аспектов: как влияет опухоль на беременность и, с другой стороны, беременность на клиническое течение рака органов репродуктивной системы? Однозначного ответа на этот вопрос быть не может, поэтому в каждой конкретной клинической ситуации необходимо оценивать целесообразность продолжения или прерывания беременности и выбрать адекватный метод лечения рака, ставя на первый план здоровье женщины и учитывая возможности благополучного родоразрешения. В целом ситуация определяется локализацией опухоли, ее гистоструктурой, стадией заболевания и сроком беременности.

Наиболее распространенными формами опухолей, связанных с беременностью, являются новообразования женских половых органов, РМЖ и злокачественная форма меланомы.

Сводные данные о частоте злокачественных опухолей среди беременных свидетельствуют, что на 1-м месте находится РШМ (0,17%), далее — РМЖ (0,07%), желудка (0,05%), прямой кишки (0,02%) и РЯ (0,01%).

Таким образом, рак шейки матки — наиболее частая форма злокачественной опухоли при беременности. При цитологическом скрининге у беременных выявить РШМ можно с еще большей частотой. Так, в исследовании, проведенном в 14 клиниках, при цитологическом обследовании 176 317 беременных у 593 (0,3%) был диагностирован РШМ: у 530 — преинвазивный и у 63 — инвазивный.

Анализируя в целом все случаи выявления новообразований у беременных женщин, РШМ отмечен в 44,2%, РМЖ — в 17,8%, рак желудка и прямой кишки — в 10,8%, саркомы костей и мягких тканей — в 10,8%, РЯ — в 5,5%, злокачественные лимфомы — в 5,9%, рак щитовидной железы — в 2,4%, злокачественная меланома кожи — в 1,9%, другие опухоли — в 5,4% случаев. Следовательно, на 8 наиболее частых форм злокачественных опухолей приходится около 95% всех сочетаний с беременностью. Также немаловажной проблемой остается хориокарцинома.

Возможно ли метастазирование в плаценту и плод? Подобное осложнение встречается крайне редко, поражение плаценты и/или плода особенно тяжело протекает и чаще встречается при злокачественной меланоме, примечательно, что наиболее близко расположенные яичники, при раке не метастазируют в плаценту и плод. Исключительная редкость таких метастатических поражений обусловлена противоопухолевой защитой фетоплацентарного комплекса, осуществляемой с помощью иммунных механизмов.

Влияют ли злокачественные опухоли на течение беременности? Возникновение, рост и распространение рака связаны с многообразными метаболическими и иммунологическими нарушениями, которые могут оказывать неблагоприятное влияние на беременность. Установлена обратная зависимость между прогнозом для будущего ребенка и матери в зависимости от срока беременности, при котором диагностируется опухоль. Прогноз для ребенка более благоприятен при выявлении опухоли в III триместре, а для матери — в I. Указанные особенности отражают противоречивую ситуацию для беременной и плода к моменту выявления опухоли. Неблагоприятное значение обнаружения опухоли в конце беременности или после родов для больной раком свидетельствует о негативном влиянии присущих беременности гормонально-метаболических и иммунологических изменений на клиническое течение опухоли. Более благоприятный прогноз для плода в III триместре показывает, что растущая опухоль обычно не влияет на вынашивание беременности и развитие плода.

Следует считаться с возможностью невынашивания беременности (около 25%) и септических осложнении в родах, особенно при локализации опухоли в области таза (РШМ, РЯ, рак прямой кишки). При феохромоцитоме надпочечников возможны гипертонические кризы, острые нарушения мозгового кровообращения, шок. У больных раком печени описаны смертельные внутренние кровотечения. Особенно опасны роды у больных острым лейкозом: профузные маточные коагулопатические кровотечения в послеродовом периоде, септические осложнения.

Таким образом, злокачественные опухоли у ряда больных неблагоприятно влияют на течение беременности и родов. Однако в большинстве клинических ситуаций, особенно при I и II стадиях, такое влияние не прослеживается.

Повышает ли беременность риск возникновения злокачественных опухолей? Беременность с присущи-

ми ей глубокими и многообразными гормонально-метаболическими и иммунологическими изменениями может предрасполагать к развитию или клиническому проявлению рака. Изменения гормонального гомеостаза касаются практически всей эндокринной системы и направлены на сохранение беременности и нормальное развитие плода. Повышенная секреция ряда гормонов, особенно глюкокортикоидов и инсулина, способствует развитию относительной депрессии Т-системы лимфоцитов, что предупреждает феномен отторжения плода, являющегося по отношению к организму беременной аллотрансплантатом. Изложенные факты позволили сделать теоретическое допущение о том, что беременность может увеличить риск возникновения рака. Однако изучение статистических и эпидемиологических данных позволило заключить, что не известно ни одной злокачественной опухоли (в т.ч. и РШМ), частота которой увеличивается во время беременности или связана с высокой фертильностью. Наоборот, бесплодие или низкая фертильность — хорошо доказанные факторы риска рака эндометрия, яичников и молочной железы. Следовательно, беременность не повышает риска возникновения злокачественных опухолей, а их сочетание объясняется простым совпадением.

Влияет ли беременность на клиническое течение рака? Отсутствие воздействия беременности на возникновение рака еще не означает, что гормонально-метаболические и иммунологические изменения, присущие беременности, не стимулируют прогрессию и метастазирование рака. Беременность ухудшает клиническое течение и прогноз многих злокачественных опухолей, особенно РШМ и РМЖ, а также рака желудка, прямой кишки, надпочечников, меланомы кожи, лимфосаркомы. Общая закономерность состоит в том, что ухудшение прогноза начинается со II триместра, усугубляется в III и после родов. Это частично объясняется более поздней диагностикой рака в конце беременности, но зависит и от суммации иммунодепрессивных влияний развивающейся опухоли и прогрессирующей беременности. Вместе с тем положение, согласно которому беременность всегда ухудшает течение рака, не следует канонизировать.

Беременность нельзя однозначно и схематично представлять как иммунодепрессивное состояние, сопоставимое с таковым у онкологических больных. Кроме того, роль иммунодепрессантов в возникновении и прогрессии различных злокачественных опухолей неодинакова. Это позволяет приблизиться к пониманию того очевидного факта, что беременность может ухудшить клиническое течение и прогноз при одних локализациях опухоли и не оказать такого влияния при других.

Надежны результаты исследований об отсутствии ускорения роста опухоли при беременности у больных лимфогранулематозом и высокодифференцированным раком щитовидной железы. Нет прямых доказательств ухудшения прогноза при беременности у больных гипернефромой, раком легкого, саркомой мягких тканей и отсутствуют данные об улучшении клинического течения опухолей, сочетающихся с беременностью или выявленных после родов. Таким образом, более чем в 80% наблюдений беременность, начиная со II триместра, ускоряет темпы роста и распространения опухолей, заметно ухудшая их прогноз.

Как планировать лечение опухоли и ведение беременности? На этом ответственном этапе нередко конкурируют акушерские, онкологические и этические аспекты проблемы. При выборе лечебной стратегии необходимо учесть интересы беременной и развивающегося плода, что возможно главным образом при выявлении опухоли в III триместре.

В I и II триместрах на первое место должно быть поставлено сохранение здоровья женщины, и только на 2-е — обеспечение возможности донашивания беременности и рождения жизнеспособного ребенка. Исключение составляют критические ситуации, когда в связи с широкой диссеминацией опухоли и безнадежным прогнозом для беременной интересы будущего ребенка выступают на 1-е место.

Существует точка зрения, как бы снимающая конкурирующие акушерские и онкологические проблемы: сразу после выявления опухоли приступать к ее лечению (в соответствии со стадией), игнорируя беременность. Такой подход, при всей его кажущейся простоте, далеко не всегда оправдан. Он может быть правомерен у больных с экстрагенитальными опухолями, течение которых не ухудшается беременностью, и при использовании методов лечения, не связанных с большим риском повреждения плода.

Беременность в I триместре должна быть прервана, если женщина не заинтересована в ее сохранении. Такая же тактика правомерна и в ситуациях, когда хирургическое лечение (РШМ) исключает сохранение беременности или показаны лучевые и химиотерапевтические методы. Сказанное, однако, не означает, что во всех случаях следует начинать с аборта. Последний не показан у больных РШМ, а у пациенток РМЖ чаще всего проводится после основного этапа лечения первичной опухоли.

Таблица 19.1

Возможное влияние злокачественных опухолей половых органов на беременность и беременности — на клиническое течение и прогноз опухолей

Влияние	
рака на беременность	**беременности на рак**
♦ Невынашивание беременности ♦ Разрыв кисты или перекрут ножки кисты ♦ Кровотечение из поврежденной кисты ♦ Сдавление опухолевыми массами ♦ Аномалии развития плода ♦ Преждевременные роды ♦ Внутриутробная гибель плода ♦ Аномалии родовой деятельности или невозможность родов через естественные родовые пути	♦ Рост опухоли и ее метастазирование при отсутствии своевременного лечения ♦ Ускорение прогрессирования опухолевого процесса ♦ Осложнения течения заболевания, связанные с наличием беременности и ее осложнений

Во II и особенно III триместрах осуществляется принцип незамедлительного хирургического лечения экстрагениталъной опухоли. Лактация у больных со злокачественными опухолями не рекомендуется.

Следует ли ограничивать фертильность после лечения злокачественных опухолей? В ближайшие годы после лечения рака беременность нежелательна, так как она может способствовать прекращению ремиссии и проявлению скрытых метастазов. Поэтому в комплекс мер по реабилитации этих больных должна входить контрацепция. Стероидные препараты, содержащие эстрогены и прогестагены, онкологическим больным (за исключением хориокарциномы матки) не рекомендуются. У женщин репродуктивного возраста, леченых по поводу экстрагенитальных злокачественных опухолей, оправданно применение внутриматочной контрацепции. Она высокоэффективна, не связана с большой частотой осложнений и не снижает фертильности после извлечения контрацептива.

После излечения с помощью органосохраняющих операций преинвазивного РШМ, после гормонотерапии преинвазивного рака эндометрия беременность не противопоказана. Безрецидивный 5-летний период после радикального лечения экстрагенитальных злокачественных опухолей с благоприятным набором прогностических признаков может быть принят в качестве срока, после которого можно не запрещать беременность. Исключение может составить РМЖ, так как нередко одной из особенностей этой опухоли является клиническое выражение поздних метастазов.

Злокачественные заболевания женских половых органов во время беременности представляют собой большую проблему, поскольку затрагивают органы, непосредственно связанные с зачатием, вынашиванием беременности и родами. Сочетание рака и беременности создает клиническую ситуацию в плане решения жизни матери и ребенка. С одной стороны, жизнь матери зависит от наличия своевременного и радикального лечения злокачественной опухоли, которая создает угрозу прерывания беременности или вредного воздействия противоопухолевых агентов на плод. С другой стороны, беременность способна неблагоприятно влиять на рост опухоли и ухудшить и без того сомнительный прогноз для матери. Сама опухоль может оказать плохое действие на развитие и исход беременности, а при ее сохранении нанести вред будущему ребенку (табл. 19.1).

19.2. Репродуктивная и иммунная системы при беременности и опухоли

Гестационные измененения органов репродуктивной системы. Влагалищная часть шейки матки (эктоцервикс) покрыта неороговевающим многослойным плоским эпителием (МПЭ). При беременности изменения происходят во всех структурах шейки матки. В начале беременности шейка матки сохраняет обычную плотную консистенцию. В дальнейшем, благодаря усилению кровообращения, в ней развиваются застойные явления, вызывающие отек, что приводит к увеличению и размягчению шейки матки.

Многослойный плоский эпителий гиперплазируется, появляется большое количество делящихся клеток, нередко с нарушением дифференцировки. В клетках содержится большое количество гликогена и возрастает концентрация глюкозаминогликанов, во многих случаях происходит утолщение базального слоя. Слизистая оболочка цервикального канала (эндоцервикс) также утолщается (за счет увеличения размеров клетки), клетки цилиндрического эпителия

akusher.ru

становятся выше, ядра их перемещаются в середину, усиливается секреция. Резервные клетки (субпризматические) гиперплазируются, при этом образуя полиповидные выросты в железах. В эндоцервиксе встречаются многочисленные железы и сосуды. Железистые компоненты увеличиваются как в размере, так и в количестве, железы приобретают выраженную извилистость.

В третьем триместре беременности эндоцервикс трансформируется в губкообразную массу, просветы желез заполняются слизью. Из-за деструкции коллагеновых волокон и накопления внеклеточной гликопротеиновой субстанции шейка матки увеличивается и размягчается. Строма шейки матки при беременности становится отечной и обильно васкуляризированной. В ней отмечается децидуаподобная реакция, т.е. появляются клетки, морфологически не отличающиеся от децидуальных клеток в полости матки.

Увеличенное количество сосудов в соединительной ткани создает впечатление, что они располагаются у самой поверхности, образуя сети и сосудистые петли. При этом наблюдаются отек, гиперемия и лейкоцитарная инфильтрация. Во второй половине беременности кровеносные сосуды еще больше расширяются и располагаются в виде сетей, вследствие чего кольпоскопическая картина влагалищной части шейки матки приобретает «мраморный оттенок».

На фоне увеличенной в размерах шейки матки четко выявляется цианотичная окраска экзоцервикса, связанная с выраженным полнокровием субэпителиальных сосудов. Многослойный плоский эпителий из-за гиперплазии выглядит утолщенным, рыхлым и отечным.

Вследствие увеличения шейки матки в размерах и изменения ее структур возникает физиологическая эктопия (*ectopia gravidarum*). Последняя при беременности сопровождается выраженной гипертрофией, отеком и васкуляризацией сосочков, в которых наблюдаются извитые терминальные сосуды, что при кольпоскопии может симулировать малигнизацию. Достаточно часто у беременных встречается децидуоз шейки матки. Макроскопически децидуальная реакция шейки матки представлена появлением децидуальной ткани, которая спонтанно исчезает в течение нескольких недель после родов. Выделяют две формы децидуоза: опухолевидную и полиповидную. Опухолевидный децидуоз характеризуется одиночными или множественными возвышениями на шейке матки желтоватого или светло-розового цвета с множеством разветвленных сосудов. Полиповидный децидуоз исходит из цервикального канала и напоминает полип, имеющий белесоватый цвет и обильную васкуляризацию мелкими анастомозирующими сосудами.

Крайне важно помнить о физиологических изменениях слизистой оболочки шейки матки во время беременности. В I триместре шейке матки присуща синюшность, а кольпоскопически отмечается наличие белесоватых точечных возвышений, обусловленных физиологической гипертрофией, и обширной сети сосудов. Во II и III триместрах визуально может определяться физиологическая эктопия призматического эпителия, а кольпоскопически — белые пятна метаплазированного эпителия на фоне сосудистого рисунка. Изменения регрессируют в течение 2–4 мес. после родов [Урманчеева А.Ф., 2002]. Для своевременной диагностики патологии шейки матки всем беременным при постановке на диспансерный учет необходимо проведение цитологического исследования под контролем кольпоскопии.

Особенности функционирования иммунной системы при беременности и злокачественном росте. Иммунная система — система, объединяющая лимфоидные органы и отдельные скопления иммунокомпетентных клеток (лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы), которые участвуют в выполнении иммунной защиты в основном в форме иммунного ответа, который представляет собой комплекс реакций на внедрение чужеродных антигенов с целью их элиминации. Не вызывает сомнений участие иммунной системы в контроле злокачественного роста, доказательством чему служат следующие факты:

- развитие специфического иммунного ответа против опухоли при наличии специфических опухолеассоциированных антигенов;
- иммуносупрессия повышает частоту возникновения злокачественных опухолей (применение иммунодепрессантов приводит к повышению частоты развития рака печени, неходжкинских лимфом, РШМ, саркомы Капоши и других злокачественных новообразований);
- согласно экспериментальным данным, отсутствие тимуса приводит к увеличению частоты спонтанных и индуцированных канцерогенами опухолей.

Если опухоль представляет собой генетически измененный, чужеродный для организма объект, с которым необходимо бороться, то эмбрион в организме матери, также генетически чужеродный, напротив, должен быть сохранен. Выживание плода в организме матери можно рассматривать как иммунологический

парадокс, поскольку он является аллогенным трансплантатом, несущим 50% генетически чужеродной информации. С развитием физиологической беременности иммунная система женщины претерпевает значительные изменения, в основе которых лежит формирование гестационной иммуносупрессии. В настоящее время не вызывает сомнений ведущая роль иммунной системы фетоплацентарного комплекса во взаимоотношениях мать–плод, успешном развитии беременности или преждевременном ее прерывании. Подавление пролиферации и цитотоксических реакций лимфоцитов в значительной мере определяется продуктами фетоплацентарного комплекса. Концентрация многих из них многократно увеличивается в организме матери.

Сохранение плода при физиологической беременности обеспечивается целым рядом механизмов: нарушение распознавания чужеродных генетических детерминант на клетках эмбриона связано с тем, что, с одной стороны, продукты главного комплекса гистосовместимости (MHC/ГКГС) содержатся на всех клетках плода за исключением ворсинчатого трофобласта и эритроцитов, что и обеспечивает защиту от антигенспецифических Т-киллеров. С другой стороны, показано, что продукт MHC I класса HLA-G не участвует в представлении чужеродных антигенов Т-клеткам, но обеспечивает защиту от естественных киллеров.

Угнетение гуморального и клеточного иммунитета матери происходит под действием стероидных гормонов, продуцируемых плацентой (эстроген, прогестерон) и корой надпочечников матери (кортизол); протеинов неплацентарного происхождения (блокаторы рецепторов лимфоцитов, фактор ранней беременности, связанный с беременностью α_2-гликопротеин). Усиливается продукция иммуносупрессорных цитокинов — трансформирующего фактора роста (TGF), интерлейкина-10 (IL-10) и др. Трофобласт продуцирует иммунодепрессивные белки: плацентарный лактоген, хорионический гонадотропин, трофобластический β-гликопротеин, α-фетопротеин. Под влиянием многообразных факторов, вырабатывающихся материнскими и эмбриональными клетками, происходит регуляция деятельности иммунокомпетентных клеток, обеспечивающая переключение с Th_1 (клеточного) на Th_2 (гуморальный) иммунный ответ, активацию супрессорных клеток иммунной системы, снижение порога чувствительности к активирующим стимулам, регуляцию продукции цитокинов макрофагами и лимфоцитами.

Нарушение иммунологической толерантности — это важное патогенетическое звено невынашивания беременности. В качестве сигнальных молекул, запускающих каскад патофизиологических реакций, определяющих невынашивание, могут выступать цитокины фетоплацентарного комплекса. В частности, при гестозах происходит увеличение продукции провоспалительных цитокинов. В инициации срочной родовой деятельности или при преждевременном завершении беременности важную роль играют фетоплацентарные макрофаги. Макрофаги являются главными регуляторными клетками фетоплацентарного комплекса.

В связи с большим значением системы иммунитета в противоопухолевой защите и обеспечении нормальной физиологической беременности не вызывает сомнений эффективность использования иммунотерапевтических подходов в качестве одного из компонентов терапии злокачественных новообразований и невынашивания беременности.

На основании сопоставления особенностей функционирования иммунной системы при злокачественных новообразованиях и беременности и выявления иммунологических параллелей при этих процессах *академиком Н.В. Васильевым было предложено свое определение иммунитета:* иммунитет — совокупность эволюционно сложившихся механизмов, обеспечивающих распознавание «своего» и «чужого» и формирование соответствующих реакций организма. Эти реакции направлены либо на уничтожение (отторжение «чужого»), что происходит при заражении инфекционными возбудителями и пересадке чужеродного трансплантата, либо на охрану «чужого» в «своем», что происходит в норме при физиологической беременности, в случае патологии при злокачественном росте.

19.3. Полипы цервикального канала. Рак шейки матки и беременность

Полиповидные образования цервикального канала у беременных

Около 70% полипов цервикального канала выявляется во время I триместра беременности и примерно 30% во II.

Анализ анамнестических данных пациенток позволяет выделить факторы риска для развития полиповидных образований цервикального канала во время беременности: наиболее часто полиповидные образования эндоцервикса встречаются у повторно-

беременных (75%) и одинаково — у первородящих (50%) и повторнородящих (50%). Обращает внимание высокая встречаемость ранних репродуктивных потерь в анамнезе у каждой 3-й пациентки. Также в сборе данных у большинства беременных наблюдаются хронические воспалительные заболевания органов малого таза, в т.ч. хронический цервицит. Характерна высокая частота гормональных нарушений и гормонозависимых заболеваний: дисфункция яичников около 40%, миома матки — 25%, кисты яичников — 12,5% пациенток. Значительную часть составляют рецедивы полипов цервикального канала (около 25%), удаленных за 1–6 лет до настоящей беременности. Отсюда столь отягощенный акушерский и гинекологический анамнез уже способствовал возникновению полиповидных образований шейки матки в период беременности.

Беременные с полиповидными образованиями цервикального канала в 80% предъявляют жалобы на тянущие боли внизу живота и поясничной области и мажущие кровянистые выделения из половых путей. Лишь у 20% беременных наличие полипов цервикального канала протекает бессимптомно.

К особенностям течения беременности у пациенток с полиповидными образованиями цервикального канала относят угрозу невынашивания беременности с ранних сроков, истмико-цервикальную недостаточность, низкую локализацию плаценты. Фоном для развития гестационных осложнений служит гилопрогестеронемия у каждой 3-й пациентки и гиперандрогения — у 10% женщин.

Бактериологическое и ПЦР-исследование соскобов из цервикального канала выявляет нарушение микробиоценоза влагалища у всех беременных с полиповидными образованиями эндоцервикса, и у большинства из них отмечается высокая частота инфекций, передаваемых половым путем: ВИЧ (до 40%), вирус простого герпеса — ВПГ (до 30%), цитомегаловирус — ЦМВ (до 20%), хламидиоз, уреаплазмоз (до 30%), гарднереллез (до 30%), кандидоз (до 45%). Чаще всего наблюдаются ассоциации вирусов, бактерий и грибов, моноинфекция выявляется примерно в 20% случаев.

В большинстве случаев полиповидным образованиям сопутствуют признаки хронического эндоцервицита (90%), эктропиона (35%), эктопии цилиндрического эпителия (30%), остроконечных кондилом вульвы и влагалища (40%).

На основании данных расширенной кольпоскопии, комплексного ультразвукового и гистологического исследований было выявлено, что у беременных полиповидные образования эндоцервикса представлены истинными полипами эндоцервикса (60%) и децидуальными псевдополипами (40%). В большинстве случаев их размеры варьируются от 1 до 3 см. Примерно в половине случаев на поверхности полиповидных образований наблюдаются истинные эрозии и некротические изменения. В 15% случаев отмечаются множественные полипы.

Истинные полипы имеют ножку с сосудами разного калибра, их особенностью во время беременности является наличие очагов децидуализации в строме, выраженной пролиферацией и гиперплазией, и расширенных желез с повышенной секреторной активностью. Гестационным изменениям подвергаются и сосуды в виде утолщения и дезорганизации мышечного слоя, истончения и потери эластических структур, что приводит к гемоциркуляторным расстройствам разной степени.

В отличие от истинных полипов, децидуальные псевдополипы не имеют сосудистой ножки и состоят преимущественно из децидуальной ткани, в составе которой определяются узкие железы эндометриального типа с незначительным содержанием секрета.

Преимущественная локализация псевдополипов в средней и нижней трети цервикального канала и отсутствие их связи с децидуальной тканью эндометрия опровергают мнение о пролабировании последней в цервикальный канал.

Учитывая клинико-морфологические особенности полиповидных образований цервикального канала у беременных, а также особенности течения беременности: наличие угрозы невынашивания на фоне инфекций, передающихся половым путем, гипопрогестронемии, разумная тактика лечения должна включать гормональную коррекцию, лечение урогенитальной инфекции и полипэктомию.

На основании проведенных исследований определены показания к полипэктомии во время беременности:

- величина истинных полипов более 1 см;
- продолженный рост полиповидного образования;
- кровоточивость;
- наличие деструктивных и некротических изменений, сопровождающихся выраженной воспалительной реакцией,
- наличие дискариоза;
- децидуальные полипы подлежат удалению при их величине более 2 см и наличии деструктивных изменений.

Адекватность предлагаемого подхода подтверждена отсутствием негативного влияния полипэктомии на течение беременности.

Рак шейки матки и беременность. РШМ наиболее распространенное злокачественное заболевание, диагностируемое во время беременности, его частота составляет 0,45%. Достаточно часто РШМ обнаруживается на прединвазивной или ранней инвазивной стадии, так как во время беременности появляются дополнительные возможности для раннего обнаружения, связанные с более тщательным обследованием беременных. Средний возраст больных — 30 лет, причем среди женщин до 35 лет такое сочетание наблюдается в 30% случаев, а до 45 лет — в 23% [Бохман Я.В., 1981].

К основным симптомам РШМ во время беременности относятся влагалищное кровотечение — 68%, которое чаще всего расценивается в I триместре как угрожающий выкидыш, во II и III триместрах — как предлежание или преждевременная отслойка плаценты, а после родов — осложнение послеродового периода; лейкорея — 10,2%; боли — 7,1%, в 14,5% жалобы отсутствуют.

Традиционные признаки и симптомы инвазивного РШМ могут часто трактоваться как общие симптомы беременности: выделения из влагалища, особенно кровянистые, связь их с половым актом, боли внизу живота. Также достаточно часто происходит недооценка онкологического риска, и ставится диагноз цервикального эктропиона, цервикального децидуального полипа. В редких случаях невыявленный инвазивный РШМ является причиной массивного кровотечения, заканчивающегося родоразрешением путем кесарева сечения и удалением матки.

Подходы к лечению зависят от того, в каком триместре диагностирован РШМ, и необходимости балансирования с учетом интересов матери и плода. Дополнительный, немаловажный фактор — морально-этический конфликт между пациентом и его семьей и медицинскими работниками после постановки диагноза злокачественного новообразования.

В целом тактика лечения РШМ незначительно отличается при наличии беременности, кроме того, беременность, вероятнее всего, не изменяет биологию опухоли.

Папилломавирусная инфекция во время беременности. Пиковая заболеваемость папилломавирусной инфекцией встречается после начала половой жизни во время максимального репродуктивного потенциала, что приводит к повышенной частоте сочетания с беременностью. Высокоонкогенные типы папилломавируса могут привести к патологической цервикальной цитологии, определенной во время беременности. Неонкогенные типы способны вызвать кондиломы, которые обладают относительно быстрой пролиферацией во время беременности, что, в свою очередь, может обусловить заражение плода.

Однако же до настоящего времени нет данных, что папилломавирусная инфекция становится более агрессивной во время беременности, соответственно, беременность не изменяет инвазивный потенциал. Интерпретация мазка по Папаниколау во время беременности имеет свои особенности, связанные с гестационными изменениями цервикального эпителия, которые описаны выше. Однако дальнейший диагностический процесс представляет определенные трудности, что связано с тем, что эндоцервикальный кюретаж противопоказан во время беременности, в таком случае предпочтительно выполнение кольпоскопии и прицельной биопсии.

При выполнении кольпоскопии у беременной женщины имеется ряд особенностей, связанных с гестационным изменением цервикального эпителия: кольпоскопическая картина может значительно меняться ко II триместру беременности, при недостаточной визуализации имеет смысл взять прицельную биопсию с этого участка, что, в свою очередь, может привести к более выраженному кровотечению. При обнаружении патологических изменений повторная кольпоскопия проводится каждые 8–12 нед.

При обнаружении цервикальной дисплазии при беременности принципы лечения не отличаются от таковых вне беременности. С учетом того что, как правило, прогрессия от CIN1 до CIN3 составляет 1% ежегодно и от CIN2 до CIN3 — 16% в год, риск развития рака в пределах гестационного периода незначителен. Конизация цервикального канала во время беременности выполняется только при подозрении на инвазивный рак, что, в свою очередь, может обусловить повышенный риск массивного кровотечения, самопроизвольного аборта и увеличение перинатальной смертности. Риск значительного кровотечения увеличивается с каждым триместром беременности от 1% в I триместре до 10% в III. Конизация цервикального канала в I триместре ведет к самопроизвольному прерыванию беременности в 20% случаев, что в 2 раза больше среднего уровня абортов в I триместре. Проведение подобной процедуры в III триместе в 10% случаев приводит к развитию хорионамнионита. Оптимальный срок для выполнения конизации цервикального канала — II триместр беременности.

При выявлении инвазивного рака возможно консервативное ведение его с целью пролонгирования беременности, и отложенное, вплоть до 24 нед., оперативное вмешательство не ухудшает прогноза для матери. При выборе метода родоразрешения предпочтение отдается абдоминальному родоразрешению с последующей гистерэктомией, иногда с лимфонодэктомией. Эта стратегия минимизирует эмбриональную заболеваемость и летальность.

Также имеет значение желание матери сохранить беременность, что особенно важно при обнаружении инвазивного рака до 20 нед. беременности. Вопрос применения химиолучевой терапии во время беременности до настоящего времени остается открытым, что связано с тем, что при отсутствии лечения прогноз ухудшается лишь незначительно. Однако облучение в дозе 30–40 Гр не приводит к значительным изменениям состояния плода.

Прогрессирующий РШМ редко встречается во время беременности, однако связан со значительным риском для матери, многие из которых предпочитают сохранение беременности в ущерб собственному здоровью, однако в целом мы должны стремиться в большей степени сохранить здоровье матери, нежели потенциального ребенка. Такая же проблема стоит и в отношении радикальности хирургического лечения после окончания текущей беременности: насколько необходимо проведение гистерэктомии или же возможно сохранение матки для следующей беременности? В настоящее время может быть выполнена операция высокой ножевой ампутации шейки матки с тазовой лимфонодэктомией при раке шейки матки стадии IA, некоторые авторы говорят о возможности проведения подобной процедуры и при стадии IB, при этом отмечен 5% уровень рецидива. Однако последующие беременности связаны с дополнительным риском самопроизвольного прерывания, особенно во II триместре (до 12%), и преждевременных родов (до 45%).

Таким образом, РШМ и цервикальная дисплазия, выявленные во время беременности, в целом не относятся к противопоказаниям для ее пролонгирования, и назначаемое лечение лишь незначительно отличается от лечения у небеременных с РШМ. Однако при стадиях РШМ IA и IB предпочтительно выполнять органосохраняющие операции.

Важным вопросом является влияние беременности и родов на течение основного онкологического процесса. Частота рецидивов после функционального лечения начальных форм РШМ составляет 3,5%. Щадящий характер хирургического лечения позволяет сохранить специфические функции женского организма — как менструальную, так и генеративную. Беременность и роды не оказывают отрицательного влияния на течение основного онкологического процесса. Так, частота рецидивов после органосохраняющего хирургического лечения начальных форм злокачественной патологии шейки матки (3,5%) и яичников (9%) не превышает таковых в популяции. В группе пациенток, перенесших функционально-щадящее лечение патологии шейки матки, по сравнению с группой женщин без онкопатологии увеличивается частота невынашивания и недонашивания беременности. Наиболее опасным по возможному прогрессированию злокачественного процесса (возникновение рецидивов и метастазов) считается 2-летний срок. Целесообразно наступление беременности не ранее этого срока. В последующем необходим адекватный мониторинг данной категории женщин для своевременного обнаружения прогрессирования и начала его лечения.

Время установления диагноза РШМ при беременности от появления первых симптомов варьирует от 1 до 12 мес. Средняя длительность заболевания составляет 4–6 мес. Во время беременности в 53,6% встречается экзофитный вариант РШМ, в 25,7% — эндофитный, в 20,7% — смешанный рост опухоли. По гистологическому строению чаще всего диагностируется плоскоклеточный ороговевающий рак — 52,7%, затем плоскоклеточный неороговевающий — 31%, плоскоклеточный рак без дифференцировки — 7,3%, аденокарцинома — 3,6%. У беременных I стадия РШМ выявляется в 47,2–50% случаев, II стадия — в 33%, III–IV стадия — в 47–50%.

Существуют причины запущенности РШМ у беременных. К ним относятся:

- отсутствие цитологического исследования при взятии на диспансерный учет беременных или при подготовке их к искусственному прерыванию беременности;
- отсутствие осмотра шейки матки и забора мазков на цитологическое исследование по причине наличия кровянистых выделений из половых путей;
- неправильная трактовка клинических проявлений РШМ на фоне беременности;
- боязнь проведения биопсии из эрозированной влагалищной части шейки матки при беременности;
- неправильный забор материала без кольпоскопического контроля;

akusher-lib.ru

- отсутствие онкологической настороженности у больных с предопухолевыми изменениями шейки матки.

Выбор метода лечения РШМ при сочетании с беременностью определяется стадией заболевания, сроком беременности и решением матери в отношении сохранения беременности. При этом для планирования тактики лечения решаются следующие вопросы: влияние беременности на РШМ, возможна ли отсрочка в лечении РШМ до момента жизнеспособности плода, влияние вида родовспоможения на опухолевый рост, воздействие РШМ на развитие беременности и плода.

На основании обобщенных данных Российской школой онкологов в 2002 г. предложены следующие схемы лечения РШМ во время беременности:

Лечение внутриэпителиального рака шейки матки (CIN III)

I триместр

1. При нежелании сохранить беременность — медицинский аборт, через 4–8 нед. — конизация шейки матки.
2. При желании сохранить беременность — сохранение беременности, через 4–8 нед. после влагалищных родов — конизация шейки матки.
3. При подозрении на инвазивный рост — медицинский аборт, через 4–8 нед. — конизация шейки матки; при настойчивом желании сохранить беременность — атипичная конизация или клиновидная биопсия, через 6–8 нед. после влагалищных родов — конизация шейки матки.

II, III триместры

1. Сохранение беременности, через 6–8 нед. после влагалищных родов — конизация шейки матки.

Лечение микроинвазивного рака шейки матки стадии IA

I триместр

1. При нежелании сохранить беременность, но при желании сохранить фертильность — медицинский аборт, через 4–8 нед. — конизация шейки матки.
2. При нежелании сохранить беременность и репродуктивную функцию — простая гистерэктомия.
3. При желании сохранить беременность и фертильность — сохранение беременности, через 6–8 нед. после срочных родов (абдоминальных или влагалищных) — конизация шейки матки.
4. При желании сохранить беременность, но нежелании сохранить репродуктивную функцию в будущем — кесарево сечение в срок с одномоментной простой гистерэктомией.

II, III триместры

1. При нежелании сохранить беременность и репродуктивную функцию — простая гистерэктомия.
2. При желании сохранить беременность и фертильность — сохранение беременности, через 6–8 нед. после срочных родов (абдоминальных или влагалищных) — конизация шейки матки.
3. При желании сохранить беременность, но нежелании сохранить репродуктивную функцию в будущем — кесарево сечение в срок с одномоментной простой гистерэктомией.

Лечение рака шейки матки стадии IB, II

I триместр

1. Радикальная гистерэктомия с подвздошной лимфаденэктомией, через 2–3 нед. — адъювантная лучевая терапия.

II, III триместры

1. При сроке до 20 нед. — радикальная гистерэктомия с подвздошной лимфаденэктомией, через 2–3 нед. — адъювантная лучевая терапия.
2. При сроке более 20 нед. возможно пролонгирование беременности при мониторинге каждые 2 нед., после достижения жизнеспособности плода — выполнение кесарева сечения с одномоментной радикальной гистерэктомией с подвздошной лимфаденэктомией, через 2–3 нед. — адъювантная лучевая терапия.

Лечение рака шейки матки стадии III, IV

I триместр

1. Наружное облучение, после спонтанного аборта (при 4000 сГр) — продолжение сочетанной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией.

II, III триместры

1. До 20 нед. — наружное облучение, после спонтанного выкидыша (при 4000 сГр) — химиолучевая терапия.
2. Более 20 нед. — кесарево сечение с субтотальной гистерэктомией, химиолучевая терапия

19.4. Рак молочной железы и беременность

По определению ВОЗ, рак молочной железы (РМЖ), ассоциированный с беременностью, предполагает возникновение злокачественной опухоли на фоне беременности или лактации в течение одного года после завершения беременности.

akusher-ld.ru

Среди онкологической патологии беременных РМЖ занимает 2-е место, составляя 5–17%. Развитию такой ситуации способствует ряд факторов: с одной стороны, отмечается неуклонный рост заболеваемости, в т.ч. и за счет женщин фертильного возраста — рак «молодеет», а с другой — социальные аспекты современной жизни не всегда позволяют спланировать беременность в молодом возрасте, поэтому все чаще женщины рожают в 30–40 лет, что приближает их к группе риска по РМЖ. Частота РМЖ во время беременности составляет порядка 0,07%, при этом среди всех случаев РМЖ, по данным разных авторов, от 0,2 до 3,8% связаны с беременностью. Однако следует учитывать, что в статистические данные не входит анализ связи скрытого и длительно невыявляемого РМЖ с беременностью.

Гестационные изменения молочной железы могут маскировать развивающуюся злокачественную опухоль и обусловливать значительную задержку постановки диагноза. Повышенные уровни гормонов во время беременности, преимущественно эстрогена и прогестерона, могут иметь стимулирующий эффект на развитие РМЖ, особенно у женщин до 35 лет. В то же время беременность и кормление грудью уменьшают риск РМЖ у женщин позднего репродуктивного возраста. Неблагоприятным прогностическим фактором также является три или более родов.

В случае если женщина — носительница гена-супрессора опухоли *BRCA1* или *BRCA2,* пожизненный риск РМЖ составляет 80%, при этом многобеременные и многорожавшие женщины — носители этого гена представляют собой группу антириска по РМЖ.

Молекулярные маркеры рака молочной железы

Также для диагностики и прогнозирования вероятности развития рака молочной железы имеет значение определение экспрессии других молекулярных маркеров рака молочной железы, в частности онкогенов: рецептора эпидермального фактора роста HER2 (также известного как ERBB2), CCND1, C-MYC. Значимыми предикторами рака молочной железы также являются и факторы, снижающие экспрессию супрессорных генов, что связано с метилированием промоторов. Наиболее частым и клинически значимым примером работы этого механизма можно назвать гиперметилирование промотора опухолевого супрессора RASSF1A, в результате чего в 60–77% карцином молочной железы этот белок не продуцируется. Этот же механизм часто приводит к «умолканию» ключевых генов, задействованных в регуляции роста опухоли (*ERα, PGR*), репарации и клеточного старения (CCND2, p16, BRCA1, RARβ), инвазии и метастазирования (CDH1).

Все карциномы молочной железы разделены на несколько молекулярных подтипов:

- две группы с положительным статусом эстрогеновых рецепторов (ER);
- группу, в избытке экспрессирующую рецепторы HER2;
- группу, в которой экспрессия генов молочной железы остается в норме;
- базальные или «трижды негативные» опухоли.

Впоследствии существование этих молекулярных подтипов неоднократно было подтверждено в независимых исследованиях. Жизнеспособность экспрессионной классификации и повсеместное ее признание обеспечил тот факт, что разные подтипы РМЖ не просто имели отличные друг от друга наборы молекулярных маркеров. Оказалось, что они характеризуются специфической биологией, прогнозом и требуют особых терапевтических подходов. Пациенты с опухолями люминального А типа имеют самое длительное время выживаемости. Базальные и HER2-позитивные РМЖ характеризуются наихудшим прогнозом и наименьшей выживаемостью. Люминальные В опухоли занимают промежуточное место. Обнаружено, что молекулярный подтип является независимым прогностическим признаком и с высокой аккуратностью предсказывает эффективность терапии.

Характеристики молекулярных подтипов РМЖ.

а) Люминальный А (*luminal A*).

Частота: 30–45%.

Кластер генов, высокоэкспрессированных в опухолях: эстрогеновый рецептор (ESR1), XBP1, FOXA1, GATA3, TTF3, LIV3, HER4, PIK3RI, люминальные цитокератины (KRT8/18).

IHC-маркеры: ER/PR$^+$, HER2, KRT8/18$^+$.

Активированные пути и процессы: ER-сигнальный путь, метаболизм жирных кислот.

Клинико-патологические и прогностические особенности: эстрогензависимые опухоли, характерен более поздний возраст на момент диагноза, высокая степень дифференцировки, низкий пролиферативный индекс. Опухоли этого типа менее агрессивны, характеризуются лучшим прогнозом по сравнению с рецепторнегативными раками. У таких пациентов существенно снижен риск развития рецидивов в течение первых 2 лет; увеличена общая выживаемость. Отмечают высокую эффективность гормональной терапии и неоадъювантной химиотерапии. Значительное количество BRCA2-ассоциированных раков относится к этому типу.

Высокий тотальный уровень метилирования генома; специфически метилированы гены RASSF1, GSTP1, MMP7, PEG10, APC.

б) Люминальный B (*luminal B*).

Частота: 14–18%.

Кластер генов, высокоэкспрессированных в опухолях: ESR1, CCNB1, MKI67 (Ki"67), MYBL, CCNE1, ERBB2, GRB7, HRAS.

IHC-маркеры: ER/PR^{+}; HER^{+}; Ki-67.

Активированные пути и процессы: HER2-сигнальный путь, пролиферация.

Клинико-патологические и прогностические особенности: эстрогензависимые агрессивные опухоли; характерен ранний возраст диагноза, низкая дифференцировка, высокий пролиферативный индекс, большой размер опухоли, вовлечение лимфатических узлов. Опухоли этого типа имеют значительно худший прогноз и большую вероятность рецидивов, чем другие рецепторпозитивные опухоли. Они часто не чувствительны с тамоксифену и ингибиторам ароматазы, но обладают чувствительностью к трастузумабу.

Наивысший тотальный уровень метилирования генома среди всех подтипов; специфически метилированы гены RASSF1, GSTP1, CHI3L2.

в) Базальный, или «трижды негативный» (*basal like, triple negative*).

Частота: 27–39%.

Кластер генов, высокоэкспрессированных в опухолях: онкогены NRAS, KRAS, C-KIT, кадхерин P (CDH3), ламинин-альфа/гамма (LAMA5, LAMC1), MCM3/4/7, базальные цитокератины (KRT5/6/17).

IHC-маркеры: ER^{-}/PR^{-}; HER2^{-}; CK5/6^{+}, EFGR (HER1)$^{+}$, cadherin-P^{+}; виментин$^{+}$; c-kit^{+}.

Клинико-патологические и прогностические особенности: эстрогеннезависимые агрессивные опухоли. Характерен ранний возраст диагноза, протоковый или метапластический гистологический тип, низкая дифференцировка, высокий пролиферативный индекс, большой размер опухоли, вовлечение лимфатических узлов, ядерный плеоморфизм, некрозы, стромальный лимфатический ответ. Базальные опухоли отличаются высокой агрессивностью, большой вероятностью развития местнораспространенных и метастатических форм. У пациенток с базальным РМЖ очень плохие перспективы выздоровления независимо от поражения лимфатических узлов. Выживаемость в этой группе ниже, чем для любого другого молекулярного подтипа, включая HER2-позитивный. Несмотря на удручающий прогноз, «трижды негативные» опухоли чувствительны к стандартным химиотерапевтическим схемам.

Большинство BRCA1-ассоциированных раков относится к этому типу. Дисфункция репаративных систем делает раковые клетки уязвимыми для таких агентов, как препараты платины, ингибиторы топоизомеразы I и полиADP-рибополимераз (PARP).

Молекулярно-генетические особенности: высокая частота соматических p53-мутаций. Высокий уровень геномной нестабильности, LOH BRCA1; +3q, -3p, -4p, 4q, -5q; PTEN-аберрации; инактивация RB; повышенная экспрессия теломеразы. Низкий тотальный уровень метилирования генома; специфически метилированы гены ARHGDIB, GRB7, SEMA3B.

г) ERBB2 (HER2) позитивный.

Частота: 8–15%.

Кластер генов, высокоэкспрессированных в опухолях: ERBB2 (HER2), GRB7, HRAS, MEK1/MEK2, AKT1.

IHC-маркеры: ER^{-}/PR^{-}; HER2^{+}; Ki-67> 13%.

Клинико-патологические и прогностические особенности: эстрогеннезависимые агрессивные опухоли с высоким пролиферативным индексом. Характерна низкая дифференцировка, больший размер опухоли, вовлечение лимфатических узлов. Эффективно адъювантное назначение трастузумаба; не чувствительны к гормонотерапии. Высокая вероятность негативного исхода заболевания.

На сегодняшний день «золотым стандартом» признают использование панели из следующих суррогатных иммуногистохимических маркеров: ER, PR, HER2, Ki-67, CK5/6, EGFR или виментин (VIM).

Таким образом, анализ этиологической и молекулярной гетерогенности РМЖ служит основой для лучшего понимания механизмов канцерогенеза и опухолевой прогрессии. Оживленные дискуссии вокруг молекулярной таксономии РМЖ направлены на то, чтобы оптимальным образом внедрить достижения молекулярной таксономии в стандарты лечения больных.

Гестационные изменения молочной железы. Ткань молочной железы во время беременности подвергается значительной гипертрофии эпителиальных клеток. В течение беременности эпителиальные клетки подвергаются быстрой пролиферации, которая изменяет отношение эпителиальных к мезенхимальным клеткам, лимфатические и кровеносные сосуды также значительно увеличиваются в размере и числе. Гипертрофия молочной железы связана с гормональными изменениями во время беременности: повышением эстрадиола, эстриола, фолликулина, прогестерона, пролактина. Каждый из этих гормонов вовлекается в увеличение ткани молочных желез и созревания

протоков и долек, которые требуются для кормления грудью. Концентрация прогестерона поднимается более чем в 1 тыс. раз по сравнению с уровнями небеременных, эстрогены повышаются более чем в 100 раз, кортикостероиды увеличиваются в 2–3 раза.

Эстрогены обусловливают рост и удлинение протоковых структур, тогда как прогестерон требуется для формирования и роста дольковых альвеол. Под влиянием прогестерона также происходит продукция факторов роста, в особенности инсулиноподобного.

Гипертрофия эпителиальных структур затрудняет диагностику РМЖ во время беременности, поэтому необходимо обследование молочных желез проводить начиная с ранних сроков: в начале I триместра. Из-за трудностей в физикальном обследовании и проведении маммографии во время беременности постановка диагноза откладывается вплоть до 9–15 мес., при этом размер обнаруживаемых очагов в 1,5 раза больше по сравнению с небеременными.

Существуют отличительные черты РМЖ, связанного с беременностью. К ним, как правило, относятся агрессивность течения, поздняя диагностика и плохой прогноз. От проявления первых симптомов до постановки диагноза РМЖ проходит в среднем от 2 до 15 мес., что сводится к фактору, предопределяющему запущенность процесса. Трудности диагностики вполне объективны и обусловлены физиологическими процессами, протекающими в ткани молочной железы на фоне беременности: увеличением размеров, изменением плотности, консистенции органа. Нередки ошибки при проведении дифференциальной диагностики опухоли с маститами, галактоцеле. Но не менее важным фактором является низкая онкологическая настороженность акушеров-гинекологов.

Алгоритм обследования молочных желез у беременной женщины мало чем отличается от такового у небеременной и основан на принципе безопасности для плода. Так, обязательны осмотр и пальпация органа. При обнаружении уплотнения целесообразно проведение сонографии молочных желез, которая позволяет оценить характер новообразования (солидное или кистозное) и состояние регионарных лимфоузлов. Также необходимо выполнить совершенно безопасную тонкоигольную пункционную биопсию опухоли. По показаниям выполняется маммография, однако следует помнить о том, что она не всегда информативна из-за рентгенплотного фона, обусловленного активными пролиферативными процессами в железистой ткани, и может привести к высокой частоте ложноотрицательных результатов. Кроме этого, в I триместре беременности маммография возможна только на низкодозных аппаратах с обязательным экранированием плода. Наиболее распространенные симптомы у женщин с РМЖ во время беременности — появление очаговых уплотнений и выделения из соска кровянистого или гнойного характера.

Маммография, относящаяся к золотому стандарту диагностики, во время беременности имеет меньшую диагностическую ценность, что связано с гестационными изменениями молочной железы, хотя и не служит противопоказанием со стороны плода. Также интерпретация данных биопсии затруднена в связи с гестационными изменениями молочной железы. Таким образом, пункционная биопсия или даже секторальная диагностическая резекция относятся к наиболее точным методам диагностики РМЖ во время беременности.

Принципы лечения РМЖ во время беременности. В случае обнаружения РМЖ, ассоциированного с беременностью, при определении тактики лечения ключевым моментом является вопрос о сохранении плода, который определяется стадией и сроком беременности. Как правило, в I триместре аборт практически неизбежен, поскольку даже при небольших опухолях проведение полноценного обследования и лечения может оказать тератогенное влияние на плод, а при распространенных процессах значительно увеличивается риск прогрессирования заболевания. Во II и III триместрах возможен выбор с учетом желания пациентки.

Показание к прерыванию беременности — высокая агрессивность опухоли. При более благоприятном течении РМЖ и непосредственно перед родами плод сохраняется и тактика лечения складывается с учетом тератогенности воздействующих факторов.

В целом лечение РМЖ у беременных не отличается от таковой при беременности, т.е. радикальная мастэктомия — все еще стандарт для РМЖ, хотя недавние сообщения о консервативных операциях, включая секторальную резекцию с биопсией лимфоузлов, описаны в литературе. Секторальная резекция обычно применяется совместно с лучевой терапией, однако с учетом негативного влияния на плод проводится в два этапа: 10% облучения во время беременности и оставшаяся доза после родов.

Оперативное лечение показано независимо от сроков беременности, поскольку современные возможности анестезиологического пособия позволяют исключить токсическое влияние наркозных препаратов на плод. Объем операции, как и у небеременной женщины, определяется распространенностью

процесса. Однако и на ранних стадиях РМЖ целесообразно выполнение радикальной мастэктомии, что позволит исключить проведение обязательной лучевой терапии на оставшуюся часть молочной железы после выполнения органосохранной операции.

Также в послеоперационном периоде может применяться химиотерапия, включающая монотерапию циклофосфамидом, которая более предпочтительна, чем в сочетании с адриамицином и 5-фторурацилом, применение метотрексата во время беременности не рекомендуется. Частота пороков развития на фоне применения метотрексата 17–25% не может считаться приемлемой по сравнению с 6% при применении циклофосфамида.

Химиотерапия не проводится лишь в I триместре, так как практически все препараты проникают через плаценту и оказывают негативное влияние на плод. Введение цитостатических препаратов отменяется за 1 мес. до родоразрешения из-за существующего риска возникновения у новорожденного панцитопении (патологического состояния, характеризующегося снижением всех элементов циркулирующей крови) и токсического гепатита. Поскольку химиопрепараты поступают в молоко, после родов целесообразно прекращение лактации.

Последующая беременность рекомендуется не ранее 2–5 лет после лечения с целью профилактики рецидивов. Прогноз для матери в целом не отличается от небеременных женщин, имеющих ту же стадию заболевания, однако следует учитывать, что в сочетании с беременностью РМЖ выявляется, как правило, на более поздних стадиях, также высок уровень метастазирования — 65%.

Лечение беременных женщин с РМЖ представляет собой большую проблему, поскольку затрагивает не только организм матери, но и организм плода. Взгляды акушеров, хирургов и специалистов по поводу лучевой терапии относительно лечения и прогноза заболевания существенно различаются. Кроме того, на выбор метода лечения таких больных могут влиять религиозные, психологические и социально-экономические факторы. При выборе тактики лечения РМЖ во время беременности следует учитывать следующие факторы.

1. Желание женщины пролонгировать беременность.
2. Срок беременности на момент установки диагноза.
3. Стадию рака молочной железы.

Лучевая терапия в предимплантационный период (в течение 10–14 дней после зачатия) приводит к гибели эмбриона, а в период органогенеза (со 2-й по 8-ю неделю после зачатия) оказывает сильное тератогенное воздействие. В опытах на мышах обнаружено возникновение тяжелых пороков развития при воздействии дозы облучения 18 cGy в 20%, а при облучении дозой 200 cGy пороки развития возникали в 100% случаев [Hall E.J., 1973]. Пороки развития плода возникают при воздействии дозы 10 cGy или более в течение I триместра беременности. Допустимые дозы при лечении РМЖ во время беременности составляют от 3,6 до 3,8 cGy (суммарная доза 46 Gy) после 6-й недели беременности. Согласно рекомендациям Американской коллегии радиологов, прерывание беременности не является обязательным, если доза радиоактивного облучения составляет менее 5 cGy.

В связи с высоким тератогенным эффектом и риском возникновения злокачественных заболеваний у новорожденного лучевая терапия на фоне беременности не проводится. В послеродовом периоде показания к ее назначению стандартны.

В связи с тем что большинство клиницистов предпочитают не использовать лучевую терапию РМЖ во время беременности, информация об эффективности данного метода довольно ограничена. Riberto и Palmer получили следующие результаты. Эффективность лучевой терапии РМЖ и прогноз заболевания зависят от срока беременности: 5-летняя выживаемость в группе, где лечение было начато в III триместре, составила 11%, в то время как в группе женщин, лучевая терапии которым проводилась с I триместра, — 36%. В то же время многие клиницисты, основываясь на своем опыте, рекомендуют начинать лучевую терапию РМЖ только после родов.

Большинство химиотерапевтических препаратов оказывает сильный тератогенный эффект, который зависит от срока беременности и синергичного действия различных препаратов. Многие из них обладают способностью проникать через плаценту. Помимо пороков развития плода к осложнениям химиотерапии во время беременности относятся также самопроизвольные аборты, антенатальная гибель плода, задержка развития плода.

Гормональная терапия также противопоказана на протяжении всей беременности в связи с частыми случаями костных анаплазий у новорожденных, после родов она назначается в соответствии с рецепторным статусом опухоли.

По наблюдениям Lipschultz и соавт. (1991, 1993), при терапии доксирубицином у 65% новорожденных отмечались изменения на ЭКГ. Другие исследования

[Berry et al., 1999; Moore et al., 2000] показали относительную безопасность использования доксирубицина, циклофосфамида и 5-фторурацила на протяжении II и III триместров беременности. Абсолютно противопоказано во время беременности лишь использование метотрексата.

Таким образом, основываясь на имеющихся наблюдениях о многочисленных неблагоприятных эффектах химиотерапии на плод, наиболее целесообразно начало химиотерапевтического лечения после родов.

При начальных стадиях рака возможно выполнение оперативного вмешательства в качестве 1-го этапа лечения. По данным многих исследователей, радикальная мастэктомия или органосохраняющие операции во время беременности относительно безопасны, не несут в себе риска в отношении плода и не приводят к развитию самопроизвольного аборта. Также общая анестезия во время операции считается, по мнению ряда авторов, безопасной как для организма матери, так и плода.

Продолжаются споры относительно целесообразности проведения профилактической кастрации у пациенток, перенесших РМЖ на фоне беременности. Считается, что пока нет основания утверждать, что эта мера удлиняет срок безрецидивного течения и предупреждает метастазирование. Есть данные, что отдаленные результаты лечения у больных РМЖ, забеременевших впоследствии, лучше по сравнению с таковым у больных, перенесших овариоэктомию.

Многочисленные исследования не показали улучшения прогноза РМЖ после прерывания беременности, а в некоторых исследованиях [King et al., 1985] даже были получены худшие результаты 5-летней выживаемости среди женщин, которым было произведено прерывание беременности, по сравнению с теми, чья беременность закончилась своевременными родами.

Рекомендации относительно прерывания беременности при РМЖ во многом зависят от стадии заболевания на момент установления диагноза. Так, при I стадии РМЖ и отсутствии метастазов в лимфоузлы прерывание беременности не показано, в то время как при многочисленных метастазах в лимфоузлы или анапластической опухоли рекомендуется прерывание беременности. Кроме того, аборт рекомендуется при выявлении аномалий развития плода в результате лучевой или химиотерапии.

Многочисленные исследования, факты и наблюдения позволили Американской коллегии хирургов *определить следующую тактику лечения* РМЖ во время беременности.

1. Выбор метода лечения проводится в зависимости от стадии заболевания. При начальных стадиях (T1ab, N0, M0) рекомендуется модифицированная радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц с отсроченной реконструкцией. Органосохраняющие операции, требующие послеоперационной лучевой терапии, противопоказаны во время I триместра беременности. Лучевая терапия может быть отложена до послеродового периода. Адъювантная химиотерапия при ранних стадиях рака и благоприятных прогностических факторах не рекомендуется, поскольку выживаемость в таких случаях достигает 100%, а рецидивы опухоли не возникают.

2. При неблагоприятных прогностических факторах (недифференцированные, анапластические опухоли, отрицательные гормональные рецепторы опухоли) пациенткам с начальными стадиями заболевания рекомендуется назначение после родов адъювантной химиотерапии. В случае рецепторопоположительной опухоли после проведения химиотерапии назначаются антиэстрогены.

3. При IIA (T1, N1, M0) — IIB (T2, N1, M0) стадиях РМЖ рекомендуется модифицированная радикальная мастэктомия с отсроченной пластикой. При решении пациентки прервать беременность химиотерапия назначается после операции. Секторальная резекция с подмышечной лимфаденэктомией и последующей лучевой терапией предусматривает необходимость прерывания беременности в I триместре. Соответственно, если беременность сохраняется и выполняется на ее фоне органосохраняющая операция, то лучевую терапию следует отложить до послеродового периода. В случаях, когда больная полностью информирована о возможном риске для плода и отказывается от лекарственной терапии после операции, дополнительное лечение может быть отсрочено до момента раннего родоразрешения. Тамоксифен (при наличии в опухоли рецепторов к эстрогенам) назначается после завершения беременности и проведения адъювантной химиотерапии.

4. При местнораспространенном РМЖ стадии IIIA (T1–2, N2, M0; N3, N1–2, M0), IIIB (T4, Any N, M0; Any T, N3, M0) и при отечно-инфильтративных формах РМЖ рекомендуется прерывание беременности в качестве 1-го этапа лечения. При диагностировании заболевания в III триместре и желании иметь ребенка лечение начинают после родоразрешения.

Во II и III триместрах беременности при желании пациентки сохранить ребенка и одновременно начать

лечение используется неоадъювантная химиотерапия по схеме АС (адриамицин, циклофосфан). После окончания химиотерапии выполняется модифицированная радикальная мастэктомия. После родов при эстрогенположительных рецепторах назначается гормонотерапия.

Предложенная тактика лечения с использованием химиотерапии требует дальнейшего изучения, поскольку не имеется четких данных о дальнейшей судьбе и здоровье детей, родившихся от матерей, подвергшихся химиотерапии. Таким образом, этот вопрос остается открытым, и выводы о применении этого метода будут зависеть как от числа, так и от сроков наблюдений.

Ранние исследования показали неблагоприятный прогноз РМЖ, диагностированного во время беременности. По данным Peters (1962), основанным на анализе 221 случая РМЖ во время беременности, 5-летняя выживаемость от заболевания составила 33%. В более поздних исследованиях [Wallack et al., 1983; Anderson et al., 1996] не было обнаружено различий в прогнозе заболевания у беременных и небеременных женщин, а 5-летняя выживаемость зависела главным образом от стадии заболевания на момент установления диагноза. Так, по данным Ribeiro и соавт. (1997), 5-летняя выживаемость от РМЖ, диагностированного во время беременности, составила 90, 37, 15 и 0% при I, II, III и IV стадиях заболевания соответственно. Похожие данные получил Zemlickis и соавт. (1992).

Что касается метастазов в региональные лимфоузлы, исследование, проведенное Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, 1960—1980), показало, что вовлечение лимфоузлов отмечается у 61% беременных с РМЖ по сравнению с 38% у небеременных [Petrek et al., 1991]. Количество случаев заболевания с размером опухоли менее 2 см в группе беременных составило 31% по сравнению с 50% в группе небеременных. Пятилетняя выживаемость при наличии метастазов в регионарные лимфоузлы отмечается, по разным данным, от 36 [King et al., 1985] до 50% [Nugent et al., 1985], при отсутствии метастазов — от 82 до 100%.

Таким образом, на основании многочисленных исследований, можно полагать, что прогноз РМЖ, диагностированного во время беременности, не отличается от такового у небеременных женщин и зависит в основном от стадии заболевания (размера опухоли и метастазов в лимфоузлы).

Метастазы в плаценту и плод. Наличие метастазов в плаценту отмечено при различных злокачественных заболеваниях, включая РМЖ, однако во всех описанных случаях не отмечалось наличие метастазов у плода [Dildy et al., 1989; Fox, 1978; Salamon et al., 1994; Dunn et al., 1999]. Для обнаружения метастазов РМЖ в плаценту обязательно проведение гистологического исследования, поскольку видимые метастазы были обнаружены лишь в половине случаев.

Воздействие РМЖ на плод до сих пор остается неизученным. Имеются наблюдения о возможности метастазов у плода в результате таких заболеваний матери, как меланома, лейкемия, лимфома, гепатома, хориокарцинома, однако не описано ни одного случая метастазов у плода в результате РМЖ во время беременности [Potter et al., 1970; Rohman et al., 1973].

По данным Hemminki и соавт. (2000), проанализировавших 4734 случая РМЖ во время беременности, дети, рожденные от таких матерей, имеют впоследствии более высокий риск развития таких онкологических заболеваний, как РМЖ, РЯ, рак прямой кишки и детской саркомы.

РМЖ, диагностированный в периоде лактации и послеродовом периоде. Серия наблюдений [Layde et al., 1989; Chilvers et al., 1993; Katsouyanni et al., 1996] показала протективное действие лактации на рак молочной железы. Возможными механизмами подобного эффекта лактации являются следующие.

1. Во время беременности и лактации происходит дифференцировка клеток молочной железы, что делает их более устойчивыми к процессам канцерогенеза.
2. В период лактации наблюдается аменорея, и, следовательно, отсутствуют циклические гормональные воздействия на ткань молочной железы, имеющие место при нормальном менструальном цикле.
3. В молоке содержится большое количество протективных веществ, включая каротиноиды.
4. Ключевым моментом канцерогенеза, вероятнее всего, является дисбаланс между стромальным компонентом и эпителием молочной железы [Sonnenschein et al., 2000].

Многочисленные исследования показали, что выживаемость после РМЖ зависит главным образом от стадии заболевания и времени, прошедшего после лечения заболевания до наступления беременности. Имеются данные, что риск рецидива РМЖ чрезвычайно высок при наступлении беременности в течение первых 2 лет после окончания терапии. Далее риск значительно снижается, приближаясь к таковому среди небеременных женщин. В связи с этим бе-

ременность следует рекомендовать не ранее чем через 2–3 года после окончания терапии РМЖ.

Таким образом, при постановке на учет по беременности каждой женщине в обязательном порядке должна проводиться пальпация молочных желез. В случае обнаружения уплотнения необходима консультация онколога-маммолога с проведением полного комплекса диагностических мероприятий. При выявлении РМЖ показано лечение в специализированном онкологическом стационаре.

Существует еще одна, не менее важная проблема: беременность после радикально пролеченного РМЖ. И она предполагает ответ на два основных вопроса: *возможна ли беременность и не увеличится ли при этом риск прогрессирования основного онкологического заболевания.* Анализ литературных данных и собственный опыт свидетельствуют о том, что развитие аменореи на фоне проводимого лечения по поводу РМЖ определяется в первую очередь возрастом пациентки. У молодых женщин менструальный цикл, как правило, сохраняется независимо от объема лечения. В интервале от 30 до 40 лет аменорея наступает только по достижении большой кумулятивной дозы химиопрепаратов, через 2–4 мес., и чаще бывает обратимой. В связи с этим у молодых пациенток, перенесших лечение по поводу РМЖ и сохранивших фертильность, может возникнуть желание родить ребенка. В этом случае необходимо оценить риск развития рецидива опухоли. Имеются данные, свидетельствующие об отсутствии неблагоприятного воздействия беременности на прогноз заболевания у больных, получавших лечение по поводу раннего РМЖ. Так, по данным Gelber и соавт. (2001), опубликовавших результаты исследования International Breast Cancer Study Group (IBCSG), 5- и 10-летняя выживаемость в группе больных, родивших после лечения РМЖ T1-2N0M0, была 92 и 86%, тогда как в контрольной группе (небеременных) эти показатели составили соответственно 86 и 74%. Однако не все онкологи согласны с таким утверждением, поскольку количество пациенток, включенных в исследование, не столь велико (94) и более вероятно, что имела место селекция более здорового контингента больных с последующей беременностью. Безусловно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

В настоящее время принято считать, что беременность крайне нежелательна в течение первых 6 мес. после проведения химиотерапии, что связано с ее выраженным тератогенным эффектом, 3–5 лет по окончании лечения по поводу даже раннего РМЖ, поскольку прогноз не ясен, а также в любые сроки у больных, пролеченных по поводу местнораспространенного опухолевого процесса.

Таким образом, беременность после лечения РМЖ возможна при ранних стадиях заболевания в случае сохранения фертильной функции, но не ранее чем через 5 лет после завершения лечения. В более ранние сроки она нежелательна, а при агрессивных вариантах течения и запущенных стадиях противопоказана.

19.5. Рак яичников во время беременности

Овариальные опухоли во время беременности редки (0,01%), однако они крайне опасны для жизни матери. Низкий уровень овариальной неоплазии во время беременности отражает низкую распространенность инвазивного эпителиального овариального рака в молодом возрасте в целом. Рак яичников при беременности — одна из редко встречаемых патологий у женщин. Подобное сочетание у больных опухолями яичников встречается от 1,5 до 5,5% [Вишневская Е.Е. и др., 1994]. По мере увеличения числа беременностей риск развития рака яичников уменьшается. Вопрос о взаимоотношении беременности и опухолей яичников рассматривается в нескольких аспектах: возможность влияния состояния репродуктивной функции на возникновение опухолей яичников, особенности течения опухолевого процесса на фоне беременности и возможности сохранения репродуктивной функции после проведенного лечения по поводу опухолей яичников.

Эпителиальные опухоли яичников при беременности не отличаются от таковых, распространенных у больных с такой же патологией в популяции. Среди них различают доброкачественные, злокачественные и промежуточные. У беременных с пограничными опухолями применяют как функционально щадящие, так и расширенные хирургические вмешательства. Опухоль на ранних этапах развития характеризуется минимальным инвазивным ростом и отличается активной защитной тканевой реакцией стромы. Удаление первичного очага на этом этапе может привести к полному излечению больных. Использование функционально щадящего метода лечения при начальной форме рака обеспечивает надежное излечение с сохранением специфических функций женского организма.

Большинство выявляемых во время беременности образований яичников доброкачественные. Процент злокачественных опухолей составляет 2–5%. Наиболее часто обнаруживаются функциональные кисты

яичников (фолликулярные или кисты желтого тела), которые обычно исчезают ко II триместру беременности и не представляют серьезной проблемы. Среди удаленных во время беременности образований яичников 60% составляют цистаденомы и дермоидные кисты. К наиболее частым злокачественным опухолям яичников, выявляемым во время беременности, относятся герминогенные опухоли, опухоли стромы полового тяжа и рак яичников. В отличие от рака яичников, возникающего в постменопаузе, рак яичников во время беременности обладает, как правило, низким потенциалом злокачественности.

Злокачественные эпителиальные опухоли в соответствии со степенью дифференцировки подразделяются на высоко-, умеренно- и низкодифференцированные. На прогноз заболевания у беременных, помимо стадии злокачественности, оказывают влияние распространенность опухолевого процесса и общее исходное состояние больной. Беременные во время патронажного наблюдения гораздо чаще осматриваются и обследуются, чем небеременные, что способствует выявлению рака на ранних стадиях, а это, в свою очередь, сказывается на результатах лечения и безрецидивной 5-летней выживаемости больных.

Анализ литературы, касающейся оценки влияния беременности на особенность течения опухолевого процесса, показал, что нет достоверных данных о неблагоприятном влиянии беременности на опухолевый процесс. В то же время ряд авторов свидетельствуют о прогрессировании опухолевого поражения на фоне беременности. При адекватном лечении больных раком яичников ускорения роста опухолей не отмечается.

Своевременная диагностика опухолей яичников остается нерешенной проблемой. Особое значение имеет раннее взятие на учет беременных и их обследование, когда при небольших размерах матки можно пальпаторно выявить опухоль придатков. В I триместре высокой диагностической информативностью обладает УЗИ. Использование этого метода на ранних этапах развития беременности позволяет увеличить частоту выявления опухолей яичников, в то время как на больших сроках беременности матка с околоплодными водами может создать объективные трудности для обнаружения изменений в придатках. С помощью УЗИ важно убедиться в наличии или отсутствии папиллярных разрастаний на поверхности капсулы, обнаружить неоднородность структуры, инфильтрацию окружающих тканей. Информативность повышается с использованием трансвагинального датчика. КТ малого таза, являющаяся одним из достоверных методов диагностики, может быть использована только в отдельных случаях у беременных из-за высокой лучевой нагрузки на плод.

Наиболее часто встречающиеся злокачественные опухоли яичников — эпителиальные опухоли. На их долю, по данным разных авторов, приходится 60–90%. Герминогенные опухоли составляют 15%, опухоли стромы полового тяжа — 7%. Однако во время беременности отмечается другая структура заболеваемости злокачественными опухолями яичников — чаще встречаются герминогенные опухоли и опухоли стромы полового тяжа. Среди возможных причин частого сочетания редких (неэпителиальных) форм рака яичников с беременностью рассматриваются возрастные особенности распределения различных типов злокачественных опухолей яичников и патогенетическая связь между развитием неэпителиальных метастазов опухолей и беременностью.

Действительно, сравнение частоты возникновения различных гистологических типов рака яичников в зависимости от возраста обнаруживает значительно более частое поражение женщин репродуктивного возраста неэпителиальными опухолями яичников, среди которых преобладают герминогенные и стромально-клеточные опухоли.

В исследовании G. Albreksten и соавт., посвященном изучению патогенетической связи между развитием неэпителиальных злокачественных опухолей и беременностью, не обнаружено корреляции между возникновением опухолей стромы полового тяжа и беременностью. В то же время частота формирования герминогенных опухолей коррелировала с поздними родами и коротким интервалом между родами.

Гранулезоклеточные опухоли занимают 2-е место после герминогенных опухолей яичников по частоте сочетания с беременностью. Исследования последних лет в области генетики позволили предположить связь между развитием гранулезоклеточных опухолей яичников и регуляторами клеточного цикла — D-циклинами. В пролиферирующих тканях экспрессируется три типа циклинов (D1, D2, D3). В стерильных яичниках отмечается дефицит циклина D2. Нормальная стимуляция фолликулостимулирующим гормоном клеток гранулезы яичника с дефицитом циклина D2 приводит к мутации. Не исключено, что подобный механизм может приводить к развитию гранулезоклеточных опухолей на фоне беременности, и беременность стимулирует прогрессирование гранулезоклеточной опухоли, возникшей на ее фоне.

akusher-lib.ru

Низкая частота сочетания беременности с эпителиальными опухолями, напротив, скорее всего, связана с защитным эффектом беременности в отношении риска развития рака яичников. У женщин, рожавших более четырех раз, риск заболеваемости наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью яичников — эпителиальным раком яичников — снижается в 2 раза по сравнению с нерожавшими женщинами.

Из эпителиальных опухолей яичников чаще всего с беременностью сочетаются пограничные опухоли или т.н. *опухоли «низкой степени злокачественности»*. Вероятнее всего, это объясняется связью с репродуктивным возрастом. Пик заболеваемости пограничными эпителиальными опухолями приходится на возраст 40 лет. Доказана связь между возникновением таких опухолей и лечением бесплодия некоторыми препаратами, стимулирующими овуляцию.

Клинические признаки образований яичников могут быть различными, начиная от отсутствия каких-либо клинических проявлений до острых тазовых болей. Основными методами диагностики здесь служат влагалищное исследование и рутинное УЗИ. Наличие острых тазовых болей при перекруте, разрыве кисты или кровотечении создает необходимость в проведении лапаротомии, что повышает риск неблагоприятных исходов беременности (невынашивания и преждевременных родов). Частота лапаратомий во время беременности в связи с опухолями и опухолевидными образованиями яичников составляет от 1 до 27%.

Значительное количество случаев рака яичников протекают бессимптомно. Как правило, опухолевые массы обнаруживаются при УЗИ или проведении операции кесарева сечения. При УЗИ к диагностическим значимым критериям относятся обнаружение образования более 5 см, двусторонние образования, любые образования в яичниках во II триместре, а также массы, имеющие неоднородную эхоструктуру. Также высокую диагностическую информацию можно получить и при МРТ. Оценка уровня опухолевого маркера СА-125 не имеет значительной диагностической ценности во время беременности. Наиболее часто во время беременности выявляются дисгерминогенные опухоли.

Опухолевые маркеры во время беременности. Использования опухолевых маркеров, таких как СА-125, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), α-фетопротеин (AFP), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), во время беременности представляет собой определенные сложности, поскольку их уровень возрастает во время нормально протекающей беременности. Определение онкомаркера СА-125, согласно ряду исследований [Bower M. et al., 1996], не имеет практического значения.

Пик уровня СА-125 отмечается на сроке 10 нед. беременности и составляет 1250 ЕД/мл, а затем падает до 35 ЕД/мл к концу беременности. Во время родов его уровень вновь транзиторно повышается с последующим снижением до нормального уровня. Таким образом, использование этого маркера в I триместре беременности малоинформативно, в то время как значительный его рост во II и III триместрах беременности имеет определенную диагностическую ценность.

ЛДГ можно учитывать как маркер дисгермином во время беременности, поскольку его уровень мало изменяется во время беременности (за исключением случаев тяжелого гестоза и HELLP-синдрома).

AFP представляет собой маркер герминогенных опухолей. Однако его использование в диагностических целях во время беременности ограничено в связи со значительным повышением при нормально протекающей беременности.

ХГЧ — маркер эмбриональных опухолей яичников, который также не подходит для этих целей во время беременности в связи с физиологическим повышением его уровня.

При подозрении на опухоль или опухолевидное образование яичников во время беременности встает вопрос о выборе наиболее информативного и безопасного метода диагностики.

Во время I триместра беременности, особенно в течение предимплантационного периода (с 1-го по 9-й день после зачатия) и периода органогенеза (с 15-го по 50-й дни эмбрионального развития), следует избегать методов с использованием ионизирующей радиации, к которым относятся *рентгенография и КТ*. При наличии серьезных показаний возможно проведение рентгенографии грудной клетки, при этом на живот беременной надевается защитный фартук.

Среди методов диагностики опухолей и опухолевидных образований яичников во время беременности выбирают *УЗИ*. При его проведении не отмечено неблагоприятного воздействия на плод. УЗИ позволяет определить структуру и локализацию образования, наличие в нем асцита и кровотока (*доплеровское исследование*). Иначе говоря, доброкачественные и злокачественные опухоли имеют различные УЗ-характеристики, отсюда метод позволяет с определенной точностью судить о характере образования.

В многочисленных исследованиях не обнаружено неблагоприятного воздействия МРТ на плод, поэтому Американская коллегия радиологов считает безопасным использование данного метода во время беременности. В то же время Американская коллегия акушеров-гинекологов рекомендует воздержаться от использования МРТ во время I триместра беременности. При проведении исследования не используется ионизирующая радиация; теоретически возможные неблагоприятные эффекты могут быть связаны с воздействием электромагнитного поля и тепловым эффектом. Данный метод высокоинформативен, его результаты сопоставимы с данными высокоразрешающей контрастной КТ.

Принципы лечения новообразований яичников при беременности. Как уже говорилось, основной процент яичниковых образований во время беременности составляют функциональные кисты. При обнаружении таких кист рекомендуется выжидательная тактика с повторным УЗИ на сроке 12–14 нед. беременности. Как правило, к этому времени кисты исчезают.

При персистирующих кистах необходимо выяснить характер образования (кистозное, солидное, сложное, имеются ли капсулы, внутренние перегородки, сосочки), наличие или отсутствие роста образования, асцита. При простых кистах размером менее 5 см рекомендуется консервативное ведение с УЗИ в динамике. Риск озлокачествления таких кист минимален. Хирургическое лечение показано лишь при появлении клинической симптоматики, связанной с перекрутом, разрывом кисты или кровотечением. По данным Platek и соавт., встречаемость подобных осложнений при персистирующих простых кистах размером более 10 см наблюдается в 10–15% случаев. Другие исследователи отмечают частоту неотложных операций (27%) при простых кистах размером 5–9 см, в связи с чем многие авторы рекомендуют их хирургическое удаление в сроках 16–18 нед. беременности.

Яичниковые образования комплексной структуры, обнаруженные в III триместре беременности, при отсутствии острой клинической симптоматики следует вести консервативно до родов и лишь после родоразрешения (или одновременно с кесаревым сечением) производить хирургическое вмешательство. Процент злокачественных опухолей среди таких образований составляет 2–5%.

По вопросу лечения беременных с опухолями яичников в настоящее время существует единое мнение. Больные подлежат хирургическому вмешательству в ближайшие сроки после установления диагноза независимо от размеров опухоли. Основание к этому — необходимость морфологического исследования, без которого нельзя точно определить злокачественный или доброкачественный характер новообразования. Это обязательно и потому, что сочетание беременности и подвижных кист чревато перекрутом ножки, некрозом, перфорацией. Опухоль, фиксированная спайками, может оказаться причиной неправильного положения плода, а при значительных по размеру новообразованиях существует риск прерывания беременности либо аномалий развития плода.

При выявлении опухоли яичника не все беременные соглашаются на оперативное лечение в связи с боязнью прерывания беременности. По данным литературы, после операции в ранние сроки беременности последняя осложняется прерыванием в 30% случаев. Учитывая, что необходимое количество гормонов выделяется желтым телом яичника до 5-й недели, с 5–8-й недели основной синтез гормонов осуществляет трофобласт, а к концу I триместра формируется фетоплацентарная система (клетки ее активно синтезируют ХГЧ, снижающий иммунологическую активность материнского организма), наименее рискованно проводить хирургическое лечение на 15–16-й неделе.

Оперировать беременных с опухолями яичников наиболее рационально в плановом порядке, определив посредством срочного цитологического и гистологического исследований характер последних. В условиях экстренной лапаротомии установить степень злокачественности опухоли гораздо труднее. Помимо гистологической структуры опухоли, оперативное вмешательство позволит уточнить степень распространения процесса при ревизии органов брюшной полости.

При доброкачественном процессе яичников у беременных возможным объемом операции становятся резекция яичника, или иссечение опухоли, или односторонняя аднексэктомия. При пограничных опухолях выбор объема оперативного лечения так же ответственен. Целесообразно применять функционально щадящее лечение, обеспечивающее в то же время необходимый уровень радикализма. При морфологически доказанной интактности второго яичника, отрицательных результатах мазков-отпечатков, взятых с поверхности брюшины малого таза, матки, труб, допустимо выполнение односторонней аднексэктомии и удаление большого сальника. У беременных со злокачественной эпителиальной опухолью, локализованной в одном яичнике Ia стадии, до-

пустимо выполнение односторонней аднексэктомии или удаление яичника с резекцией второго яичника и удалением большого сальника. Поскольку при опухолях эпителиальной природы даже в ранней стадии в 36,2–45,7% наблюдается поражение второго яичника, сохранные вмешательства у этих больных должны быть строго обоснованы. При распространенном процессе — расширенные вмешательства, предусматривающие удаление матки, придатков с обеих сторон и оментэктомию. В I и II триместрах беременность игнорируется, в III — незамедлительное родоразрешение с помощью кесарева сечения.

Хирургический метод в щадящем объеме у беременных может применяться и при неэпителиальных опухолях, если размеры ее не превышают 8–10 см и нет признаков нарушения целостности капсулы опухоли. В случае нарушения целостности капсулы, наличия асцита, при многокомпонентных смешанных герминоклеточных образованиях, больших размерах дисгермином, саркоматозных тератомах, опухолях с низкой степенью дифференцировки показано хирургическое лечение в расширенном объеме с последующей химиотерапией в послеродовом периоде. При распознавании герминоклеточной опухоли в I триместре беременность лучше прервать, при диагностировании во II или III триместрах после хирургического лечения допускают сохранение беременности до развития жизнеспособного плода.

Методом выбора хирургического вмешательства при образованиях яичников во время беременности является лапаротомия. Для оперативного доступа наиболее часто используются срединная лапаротомия или нижний поперечный разрез. Объем операции, как правило, ограничивается цистэктомией или односторонней сальпинго-овариоэктомией с экстренным интраоперационным гистологическим исследованием. При наличии инвазии необходимо расширение объема операции (удаление большого сальника, лимфоузлов, биопсия брюшины и диафрагмы и др.).

Лапароскопические методы применяются довольно редко, что объясняется высоким риском таких осложнений, как повреждение матки, разрыв кисты (особенно во II триместре беременности), что способствует развитию перитонита, и отсутствием достаточного опыта проведения подобных вмешательств. Кроме того, углекислый газ, используемый для создания превмоперитонеума, может приводить к снижению маточного кровотока и развитию ацидоза у плода. Показаниями к лапароскопии, по-видимому, могут быть предполагаемый доброкачественный характер и небольшие размеры образования. К наиболее благоприятным срокам для ее проведения относят начало II триместра. Стандартом лечения образования яичников считается хирургическое лечение, предпочтительно проводимое на 16–18-й неделе беременности. На начальных стадиях (IA, IB) операция может быть выполнена в объеме односторонней сальпингоофорэктомии с биопсией коллатерального яичника, параметрии и большого сальника. Химиотерапевтическое лечение пролонгируется до послеродового периода. Однако на более поздних стадиях применение только хирургического метода связано с высоким риском последующего рецидива (до 13%).

Клинические симптомы заболевания (неприятные ощущения и боль в области живота, тошнота, рвота) неспецифичны и могут быть расценены как признаки беременности.

По данным E.D. Jubb, у 25% больных злокачественными опухолями яичников в сочетании с беременностью были острые боли в животе. Отсутствие специфических симптомов приводит к тому, что большая часть таких больных попадает в гинекологические и хирургические стационары с картиной «острого живота».

Ранняя диагностика злокачественных опухолей яичников представляет одну из наиболее трудных задач современной онкогинекологии. Отсутствие эффективного скрининга рака яичников и специфических для ранних стадий симптомов заболевания приводит к тому, что примерно 75% случаев заболевания вне беременности диагностируется на поздних стадиях. Однако в связи с широким использованием ультразвуковых методов во время беременности основной процент диагностируемых опухолей составляют ранние стадии заболевания.

Чаще всего диагноз устанавливается при первом посещении беременной при гинекологическом исследовании и УЗИ. Однако иногда опухоль обнаруживается лишь при проведении кесарева сечения.

Для дифференциации доброкачественных и злокачественных опухолей яичников применяются стандартные методы ультразвуковой диагностики с различными модификациями. Так, P.D. De Priest и соавт. предложили морфологический индекс для оценки результатов УЗИ и соответствия их гистологическому диагнозу. Эти данные включают объем яичника, структуру стенок и эхогенность кисты, наличие папиллярных разрастаний и перегородок. В проведенном исследовании все гистологически верифицированные злокачественные опухоли имели ненормальную

структуру стенки и объем яичника более 10 см^3. По мнению других авторов, наиболее типичный признак рака яичников — это образовавшиеся папиллярные разрастания, в то время как размер кисты и существующие перегородки не имеют выраженной корреляции с наличием злокачественного поражения яичников.

В других работах стандартные способы ультразвуковой диагностики были дополнены цветным доплеровским картированием. Применение метода основано на том, что быстрорастущие опухоли содержат много кровеносных сосудов, стенки которых содержат относительно небольшое количество гладкомышечных волокон. Сопротивление кровотоку в этих сосудах ниже такового в неповрежденных сосудах, что позволяет дифференцировать кровоток в злокачественном новообразовании от физиологического.

Возможности распознавания злокачественных опухолей яичников при помощи стандартных опухолевых маркеров ограничены, в связи с тем, что уровень большинства из них возрастает при физиологически протекающей беременности (см. ранее п. «Опухолевые маркеры при беременности»).

На сегодняшний день разрабатывается два перспективных направления поиска опухолевых маркеров. Первое — идентификация неспецифических маркеров неопластической трансформации, независимо от ее тканевого происхождения. Например, опухолевый прокоагулянт цистеинпротеиназа, способная активировать X фактор свертывания, обнаруживается только в клетках злокачественных опухолей. Второе направление — поиск генетических маркеров.

Таким образом, отсутствие «надежных» маркеров дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей яичников позволяет рекомендовать выполнение диагностической лапаротомии или лапароскопии во всех случаях подозрения на злокачественную опухоль яичников во время беременности.

Методы хирургического вмешательства при раке яичников у беременных практически не отличаются от таковых вне беременности. Операцию лучше производить во II триместре беременности. При I стадии рака яичников производится односторонняя аднексэктомия, резекция большого сальника, биопсия брюшины и удаление тазовых и парааортальных лимфоузлов. При поздних стадиях рака тактика зависит от срока беременности, стадии заболевания, квалификации хирурга и желания женщины. При желании сохранить беременность и наличии диссеминации опухоли выполняется консервативная циторедукция (как наименее длительная и травматичная процедура для избежания неблагоприятного воздействия на плод) с последующей адъювантной химиотерапией. Во время кесарева сечения или непосредственно после родов производится радикальная операция.

Значительная часть препаратов, используемых для химиотерапии, оказывает тератогенное действие, что было показано в многочисленных опытах на животных. Большинство химиотерапевтических агентов, согласно классификации Американской ассоциации по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами, основанной на их безопасности использования во время беременности, относится к категориям C и D.

Опыт использования химиотерапевтических препаратов во время беременности у больных с лейкемией и лимфомами показывает высокую частоту врожденных пороков развития плода, особенно при назначении их в I триместре беременности в период органогенеза. Использование химиотерапии во II и III триместрах беременности не приводит к порокам развития плода, однако может вызывать другие осложнения беременности, включая задержку развития плода, антенатальную гибель плода и преждевременные роды, а также супрессию костного мозга у новорожденных. Поэтому при назначении химиотерапии во время беременности следует тщательно взвесить пользу и риск от назначения препаратов и обязательно обсудить эти вопросы с пациенткой.

В литературе описано не более 10 случаев использования химиотерапевтических препаратов для лечения рака яичников во время беременности. Применялись те же режимы терапии, что и у небеременных женщин: этопозид и цисплатин, цисплатин/винбластин/блеомицин, цисплатин/этопозид/блеомицин, винкристин/адриамицин/циклофосфамид. В большинстве случаев беременность завершалась кесаревым сечением с последующей пангистерэктомией, лимфаденэктомией и удалением сальника. Во всех случаях родились живые дети без видимых аномалий развития.

Оценка эффективности проведенного лечения основывается на данных клинического обследования, результатах УЗИ, КТ, рентгенологического исследования органов грудной клетки, определении уровня онкомаркеров, повышение которых свидетельствует о прогрессировании процесса.

С внедрением в клиническую практику новых схем химиотерапии получена возможность даже при распространенном процессе при герминогенных опухолях достичь 80% излеченности больных.

Однако информации о воздействии цитостатиков на плод в достаточном количестве пока не имеется. Не исключается риск тератогенности плода при их применении. Целесообразно не допускать проведения химиотерапии в I триместре. Риск побочных эффектов типа миелосупрессии от химиотерапии, проводимой во II и III триместрах, у плода сохраняется в течение длительного времени.

Ведение беременности, родов и лечение больных с опухолями яичников должны согласовываться на консилиуме с участием акушера-гинеколога, онкогинеколога и неонатолога. В каждом случае тактика решается индивидуально с учетом возраста пациентки, срока беременности, распространенности процесса, а также при условии согласия беременной и ее мужа с данной тактикой.

19.6. Рак эндометрия и беременность

Рак эндометрия — наиболее часто встречающееся новообразование женских половых органов, однако сочетание рака эндометрия с беременностью исключительно редкое явление. Редкость сочетания заболевания с беременностью объясняется низкой частотой возникновения рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста (не более 5%) и патогенетическими особенностями рака эндометрия у молодых женщин (ановуляцией, бесплодием, относительной гиперэстрогенией на фоне прогестероновой недостаточности). Сопоставление состояния генеративной функции с возрастом больных к моменту выявления опухоли показало, что частота бесплодия у больных моложе 30 лет составляет 92,3%, у пациенток от 30 до 39 лет — 70,3%, от 40 до 49 лет — 22,4%.

В литературе описано около 15 хорошо документированных случаев сочетания рака эндометрия с беременностью. У двух больных, в анамнезе которых отмечалось бесплодие, рак эндометрия наблюдался с эпителиальным раком яичников и беременностью, что указывает на общность патогенеза опухолей, возникающих у больных, страдающих бесплодием.

Основным симптомом рака эндометрия на фоне беременности во всех описанных случаях было маточное кровотечение, возникшее в I – начале II триместрах беременности. Диагноз опухоли при этом устанавливался при выскабливании полости матки. Все авторы описанных наблюдений отмечают, что рак эндометрия на фоне беременности имеет высокую дифференцировку и поверхностную инвазию.

Наиболее часто встречающиеся гистологические типы — эндометриоидная карцинома и аденоакантома. В представленных случаях анамнестические сведения указывали на то, что рак эндометрия возник на фоне беременности.

Более вероятно, что нидация оплодотворенной яйцеклетки может произойти при минимальной карциноме эндометрия, не превышающей 2 см в диаметре, когда в полости матки имеется достаточный участок неизмененного эндометрия. Подтверждением этого может быть случай рака эндометрия в сочетании с беременностью, наблюдавшийся J. Mitsushita и соавт. (2000) у 28-летней пациентки после органосохраняющего лечения рака эндометрия только гормонами без проведения операции. Больная подвергалась искусственному оплодотворению после гормонотерапии медроксипрогестерона ацетатом. После родов при выскабливании полости матки были обнаружены элементы рака эндометрия, и женщине была выполнена гистерэктомия. В удаленной матке обнаружили эндометриоидную аденокарциному с минимальной инвазией миометрия. Авторы полагают, что при гормонотерапии не было достигнуто полное излечение первичной опухоли, которая оставалась и во время беременности.

Наблюдения подтверждают предположение о том, что прогестероновый эффект беременности может замедлить рост карциномы эндометрия.

Трофобластическая болезнь (в т.ч. ее злокачественная форма) (подробнее см. гл. 21). Рассмотрим только диагностику и лечение.

Диагностика и лечение опухолей трофобласта — одна из важных проблем онкогинекологии. Значение тазовой ангиографии, гистероскопии, гистерографии в связи с их инвазивностью и невозможностью частого применения в слежении за эффективностью лечения в последнее время пересматривается. Широко используемый метод определения опухолевых маркеров трофобластической болезни (хориогонический гонадотропин и трофобластический глобулин) не всегда коррелирует с формой заболевания. Гистологическая диагностика также сопряжена с некоторыми трудностями. Это связано с тем, что традиционно используемые критерии для установления злокачественности клеточных структур (полиморфизм, способность к инвазивному росту и др.) к хориальному эпителию не применимы, так как названные признаки присущи ему и в норме. Это вызывает исследовательские затруднения при изучении материала, полученного при выскабливании полости матки. Поэтому установление трофобластических опухолей матки и определение степени распространенности процесса основываются

на комплексе современных диагностических методов, среди которых эхография в настоящее время относится к одному из ведущих [Митьков В.В., 1997].

УЗИ и доплерография отличаются информативностью, надежностью, простотой использования, отсутствием инвазивности и широкими возможностями неоднократного применения для динамического наблюдения за течением заболевания в процессе противоопухолевой терапии и при дальнейшем наблюдении за больной [Толкнов Б.О., 2000]. Для определения распространенности процесса проводится УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. УЗИ выполняется по общепринятой методике полипроекционно при помощи трансабдоминального датчика частотой 3,5 МГц с наполненным мочевым пузырем, а также трансвагинальным доступом с использованием датчиков 5, 6 и 6,5 МГц. С целью определения состояния сосудов матки и выявления очагов патологической васкуляризации используются цветовое доплеровское картирование и доплерометрия.

Диагностика пузырного заноса, как правило, не представляет особых трудностей: матка увеличена в размерах, не соответствует сроку беременности; контуры матки ровные, четкие; структура миометрия неоднородная за счет диффузно расширенных сосудов матки; полость матки расширена равномерно, граница с миометрием определяется отчетливо, в полости — множественные мелкие (4–6 мм) ячеистые структуры на фоне отражений повышенной интенсивности (эффект «снежной бури», «губки»). Данная картина соответствует полному пузырному заносу. При выявлении в полости матки плода и локально расположенной ячеистой структуры следует говорить о частичном пузырном заносе. Преобладание в структуре пузырного заноса солидного компонента с отражениями повышенной эхогенности и ячеистых структур размером до 4 мм свидетельствует о более выраженной пролиферации хориального эпителия. Для пузырного заноса характерно наличие одно- или двусторонних текалютеиновых кист яичников [Митьков В.В., 1997].

В настоящее время не разработаны дифференциально-диагностические критерии инвазивного пузырного заноса и хориокарциномы. Опухоли трофобласта могут быть представлены двумя вариантами УЗ-изображения: солидной и смешанной кистозно-солидной структуры. Вариант солидной структуры — повышенная интенсивность с гипоэхогенным ободком по периферии; смешанной структуры — на фоне отражений повышенной интенсивности визуализируются неравномерно расположенные ячеистые структуры.

Опухоли могут определяться в виде единичных (от 0,5 до 3–4 см в диаметре) либо множественных сливающихся (до 6–12 см в диаметре) узлов. Локализация различна: область дна, трубных углов, стенки, шейка матки. Узлы могут быть в полости матки, располагаться интерстициально и субсерозно. Сосуды матки при размерах новообразования более 2 см расширены диффузно или со стороны опухоли, ход их выпрямлен.

При доплерографии — высокие уровень кровотока и диастолический компонент. Наличие текалютеиновых кист нетипично [Митьков В.В., 1997]. УЗИ также используется с целью оценки эффективности проводимого лечения. Основной критерий излеченности трофобластической болезни по данным УЗИ — визуализация неизмененной структуры матки и отсутствие метастазов [Толкнов Б.О., 2000].

Таким образом, УЗИ, относясь к надежному, доступному и неинвазивному методу, играет важную роль в своевременной диагностике трофобластической болезни, мониторинге эффективности специфического противоопухолевого лечения, профилактике рецидивов.

19.7. Беременность и рак желудочно-кишечного тракта

Рак желудка. Каждый год в литературе появляются новые описания сочетания рака желудка и беременности. В 1962 г. Molinie обобщил 33 наблюдения, Verhagen в 1974 г. — 84 описания, Querleu в 1978 г. сообщил уже о 127 наблюдениях. По данным Zacche, Respi (1980), имеются случаи рака желудка у 86 беременных. Средний возраст составляет 29 лет, с вариациями от 20 до 44 лет. Это связано с тем, что у больных раком желудка в репродуктивном возрасте фертильность не снижена. Сходство ранних симптомов рака желудка и признаков токсикоза первой половины беременности приводит к тому, что диагноз устанавливается поздно и часто уже на стадии пальпируемых метастазов в эпигастральных лимфатических узлах. Метастазы в яичники, по данным Molinie (1962), встречались в отношении 1:3.

В клинической картине отмечаются отсутствие аппетита, боли, тошнота, рвота, чувство тяжести в эпигастрии. Боли похожи на таковые при язвенной болезни. Однако почти все симптомы нечеткие, смазанные, а диагностика возможна только в тяжелых, далеко зашедших случаях. Кроме того, рак может проявляться кровавой рвотой, меленой, анемией. Заболевание определяют на основании фолликулости-

мулирующего гормона с прицельной биопсией. Почти в 90% случаев диагноз рака желудка ставится во II и III триместрах беременности [Verhagen, 1974]. Поздняя диагностика, возможность материнской смерти до конца беременности и высокая частота прерывания беременности ухудшают прогноз для матери и плода. По данным Molinie (1962), только 38% детей рождаются живыми. Наблюдали метастазы рака желудка в плаценте и у новорожденного. Прогноз для матери плохой: 5-летняя выживаемость при сочетании рака желудка и беременности составляет всего 2,9%. Таким образом, можно говорить о неблагоприятном влиянии беременности на клиническое течение рака желудка.

Лечение только оперативное. Акушерская тактика зависит как от степени распространения процесса, так и от срока беременности.

Если опухоль операбельна, в I триместре показаны хирургическое лечение рака желудка и прерывание беременности. Во II триместре возможна одномоментная резекция желудка и кесарево сечение. В III триместре тактика определяется в зависимости от индивидуальных особенностей: при жизнеспособном плоде резекция желудка сочетается с кесаревым сечением или беременность сохраняется.

Если опухоль неоперабельна, возможно только паллиативное вмешательство. Метастазы в яичники не являются противопоказанием для вмешательства на желудке.

Нельзя согласиться с рекомендациями длительной выжидательной тактики при операбельном раке желудка, так как трудно учесть темпы роста и распространения опухоли. При далеко зашедшем раке желудка, когда прогноз для матери безнадежен, на 1-е место ставятся интересы будущего ребенка. Zacche, Respi (1980) обращают внимание на тот факт, что беременность была психологическим препятствием для правильной диагностики рака желудка, и рекомендуют женщинам, страдающим язвенной болезнью желудка, «закончить» медикаментозное или хирургическое лечение до зачатия, иначе необходим постоянный эндоскопический контроль с прицельной биопсией на протяжении всей беременности.

Рак толстой кишки (РТК). Одна из частых форм злокачественных опухолей человека, она возникает преимущественно в пожилом возрасте. Средний возраст пациенток ко времени распознавания заболевания составляет 60 лет. Из числа заболевших 2,5–3,6% находятся в возрасте 40 лет [Armentand, 1988]. Среди больных РТК количество женщин в 1,5 раза превышает число мужчин. Следует отметить, что 5,1% больных были моложе 30 лет. Молодой возраст больных, находящихся в репродуктивном периоде, предопределяет возможность возникновения РТК на фоне беременности или развития беременности при существующем раке этой локализации. Средний возраст больных РТК, сочетающийся с беременностью, составляет 32 года. Возникновению рака этой локализации предшествует диффузный полипоз, типичный для пациенток молодого возраста. Колоректальный рак при беременности встречается редко и составляет 1 случай на 50 тыс. беременных [Warren, 1995]. Своевременно поставленный диагноз РТК (выявление I стадии в I триместре беременности) позволяет у 70% больных достичь показателя 5-летней выживаемости. Однако приходится констатировать, что значительно чаще ректальная карцинома диагностируется в далеко зашедшей стадии. С одной стороны, это связано с редкостью заболевания, а с другой — с недостаточным информированием акушеров-гинекологов о такой патологии.

Неблагоприятное влияние беременности на клиническое течение РТК подтверждает мнение клиницистов, считающих, что длительная выжидательная тактика у операбельных беременных при этой локализации опухоли недопустима, особенно в случаях, диагностируемых в I и II триместрах. В целом прогноз при колоректальном раке у беременных неблагоприятный, что бывает связано с несвоевременностью диагностики, обусловленной схожестью некоторых клинических симптомов РТК и токсикоза беременных.

Диагноз чаще ставится в III триместре беременности и раннем послеродовом периоде (54,5%), реже во II триместре (28,5%) и только в 17% в начале беременности [Querleu, 1978]. РТК определяют на основании результатов клинического, рентгенологического и эндоскопического методов исследования.

Опухоль правой половины правой кишки можно прощупать в сравнительно ранней стадии. Опухоль же левой половины продолжительное время не доступна пальпаторному определению. Новообразование же прямой кишки в 80% случаев можно выявить методом пальцевого ректального исследования.

Несмотря на наличие довольно широкого арсенала доступных и высокоинформативных средств для распознавания РТК, диагноз у значительного числа беременных устанавливается в далеко зашедшей стадии заболевания. По материалам В.И. Чиссова и Т.А. Панкова (1993), у 40% больных диагноз злокачественной опухоли толстой кишки ставят только спустя

несколько месяцев после их первого обращения к врачу. У 58,5% больных раком ободочной кишки к моменту госпитализации истинное заболевание вообще не устанавливается, в связи с чем почти каждая вторая пациентка, обратившаяся с жалобами к врачу, на протяжении многих месяцев не получает специализированной медицинской помощи.

По данным Verhagen (1974), имеется зависимость между триместром беременности, в котором был поставлен диагноз РТК, и материнской смертностью. Так, при постановке диагноза во II триместре материнская смертность выше в 2 раза (чем в I), а в III — увеличена в 4 раза (чем в I).

Вопросы, касающиеся тактики ведения беременности и выбора метода лечения злокачественной опухоли, сочетающейся с беременностью, трудно разрешимы. Стандартных схем родоразрешения и специальной терапии при столь сложной клинической ситуации, к которой относятся сочетание РТК и беременности, не существует. Точка зрения о том, что сразу после выявления опухоли следует приступать к лечению больной, игнорируя беременность, у больных РТК не всегда оправданна [Бохман Я.В., 1989]. Она может быть правомерна у пациенток с экстрагенитальными опухолями, течение которых не ухудшается беременностью, и при использовании методов лечения, не связанных с большим риском повреждения плода. Применительно же к беременным, страдающим РТК, такая тактика мало приемлема в связи с затруднением резекции или низведением кишки ввиду наличия больших размеров беременной матки и опасности повреждения плода при длительном хирургическом вмешательстве.

Психологическая реакция беременной на диагноз рака любой локализации почти всегда пессимистична, но наиболее тяжело больная переносит рекомендации об операции с выведением противоестественного заднего прохода при раке ректосигмоидного отдела толстой кишки. В таких случаях, невзирая на срок беременности, многие больные не соглашаются с диагнозом, категорически отказываются от предложенного лечения по поводу рака до тех пор, пока плод не станет жизнеспособным. Тяжелая психологическая атмосфера требует от врача выработки четкой тактики ведения беременности и составления плана родоразрешения с последующей разработкой схемы лечения. Особенно это касается тех клинических ситуаций, когда у беременной нет ощущения болезни, в связи с чем она стремится психологически «отгородиться». В таком случае врач не всегда может убедить пациентку в необходимости незамедлительного лечения, поскольку на 1-е место она ставит интересы плода.

Лечение больных РТК должно определяться сроком беременности ко времени распознавания заболевания, стадией распространенности опухолевого процесса, прогнозом для матери и плода. На выбор метода лечения и время его проведения оказывают влияние моральные соображения и установка самой больной в отношении беременности.

Принимая во внимание угрозу риска раннего метастазирования, необходимо убедить женщину в целесообразности начать лечение с момента диагностирования рака, а беременность в I и II триместрах (до 20 нед.) лучше прервать. Если женщина в этот срок не заинтересована в сохранении беременности, а опухоль операбельна, то осуществляется резекция толстой кишки с наложением анастомоза. После 20-й недели беременности наиболее приемлем принцип незамедлительного хирургического лечения РТК с одновременным родоразрешением при помощи кесарева сечения. Оно показано при наличии «вколоченной» опухоли, суживающей родовой канал, и при расположении опухоли на передней стенке прямой кишки. В случае вовлечения в процесс матки вместе с резекцией или низведением кишки проводится тотальная абдоминальная гистерэктомия.

Несмотря на то что у 24% пациенток РТК существует опасность возникновения метастазов в яичниках, у операбельных женщин во время вмешательства по удалению опухоли и при решении вопроса о сохранении беременности не рекомендуется выполнение сальпингоофорэктомии с профилактической целью. Удаление яичников чревато риском спонтанного аборта, и в особенности в течение первых 3 мес. беременности. Тем не менее клиновидная биопсия обоих яичников обязательна. Больным с признаком кишечной непроходимости в результате обструктивного поражения кишки показана колостомия, которая при позднем сроке беременности осуществляется после кесарева сечения.

Точная оценка исхода РТК в сочетании с беременностью затруднена тем, что большинство клиницистов имеют малое число наблюдений, причем лечение проводят самыми разнообразными способами. Даже до начала лечения у больных РТК установлена высокая частота выкидышей и преждевременных родов. При злокачественных опухолях ряда локализаций детская смертность в первый год жизни составляет 25% [Бохман Я.З., 1981]. Однако при нераспространенных формах рака увеличение детской смертности не прослеживается.

Прогноз для плода при РТК в значительной степени зависит от срока беременности ко времени распознавания заболевания и родоразрешения и, конечно же, от качества ухода за ребенком после рождения. Выживаемость новорожденных при родоразрешении в срок 28 нед. беременности достигает 87%. Наличие у беременных низкодифференцированного РТК в связи с крайне неблагоприятным прогнозом служит показанием для прерывания беременности в любом сроке и проведения незамедлительного лечения.

19.8. Рак щитовидной железы и беременность

Рак щитовидной железы — самая частая злокачественная опухоль эндокринных желез. Неуклонный рост заболеваемости раком щитовидной железы ставит эту проблему в ряд актуальных в мировой онкологии. Различные заболевания щитовидной железы у женщин встречаются в 10–17 раз чаще, чем у мужчин. Рак щитовидной железы составляет 1–1,5% в структуре онкологической патологии, в основном это женщины репродуктивного возраста. Данное заболевание часто развивается у женщин детородного возраста, и вероятность беременности при опухолях этой локализации выше, чем при метастазах, наблюдающихся преимущественно в старшей возрастной группе. Отсюда вопрос о сочетании рака щитовидной железы и беременности становится особенно актуальным. Рассматривая его, необходимо помнить о том, что существует еще и социальный аспект этой проблемы.

Дифференцированный рак щитовидной железы наблюдается преимущественно у молодых женщин, а хирургическое лечение этой формы опухоли (особенно папиллярной) дает хорошие отдаленные результаты, поэтому вопрос об оставлении беременности у женщин после радикального лечения становится очень актуальным. Сохранение детородной функции представляет собой часть социальной реабилитации этих пациенток.

Щитовидная железа и органы репродуктивной системы связаны теснейшим образом. Взаимоотношения этих эндокринных желез достаточно хорошо изучены в норме и при некоторых патологических состояниях [Потин В.В. и др., 1989; Соснова Е.А., 1989]. Генеративная функция особенно страдает при гипотиреозе, при котором усиливается тиреотропная функция гипофиза, но угнетается его гонадотропная функция. Возникающий дефицит половых гормонов приводит к нарушению секреторной перестройки эндометрия, нарушается процесс имплантации. В результате либо беременность не наступает вовсе, либо существует реальная угроза ее прерывания. В свою очередь беременность сопровождается заметными изменениями в щитовидной железе, связанными с усилением пролиферативной активности тиреоидного эпителия [Акимова Р.Н., 1973; Бархатова Т.П. и др., 1978; Соснова Е.А., 1989].

На протяжении всей жизни человека нормальный уровень тиреоидных гормонов — необходимое условие гармоничного функционирования организма. Они оказывают «калоригенное» действие, влияют на половое развитие, менструальную функцию, овуляцию, на различные метаболические процессы, рост и дифференциацию тканей, стимулируют синтез белка.

Щитовидная железа играет важную роль в сложных процессах внутриутробного развития: участвует в реализации компенсаторно-приспособительных реакций плода при изменении условий окружающей среды; тиреоидные гормоны оказывают влияние на рост и процессы оссификации, формирование ЦНС плода.

Заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся нарушением ее функции, часто ведут к расстройствам менструального цикла, снижению фертильности. Беременность и роды у женщин с нарушенным тиреоидным балансом характеризуются высокой частотой осложнений: ранних токсикозов, гестоза (54,5%), хронической внутриутробной гипоксии плода (22,7%), дискоординации родовой деятельности (35,2%), преждевременных родов (18,2%), угрозы прерывания беременности.

Увеличение концентрации антител к щитовидной железе зарегистрировано у женщин с привычным невынашиванием. Также в процессе наблюдений отмечено, что новорожденные от матерей с патологией щитовидной железы страдают перинатальной энцефалопатией в 68,2% случаев; анемией — в 27,8%; внутриутробной гипотрофией — в 23,4%. Частота аномалий развития плода при заболеваниях щитовидной железы у матери составляет 18–25%. В основном при этом поражаются ЦНС (гидроцефалия, микроцефалия, функциональные нарушения) и эндокринная система (врожденный гипотиреоз, тиреотоксикоз).

На фоне дисбаланса тиреоидных гормонов, вызванного различными заболеваниями щитовидной железы, в т.ч. и злокачественными новообразованиями, могут происходить нарушения в формировании мозга ребенка — от снижения интеллекта (от легкой степени до тяжелых форм эндемического кретинизма) до нарушений воспроизведения слуховой информа-

akusherstvo.ru

ции, ухудшения зрительной памяти, другой психической деятельности, а также адаптационных возможностей ЦНС. Более того, было установлено, что на фоне хронической тиреоидной недостаточности у 30–60% детей имеются поведенческие, эмоциональные отклонения, отмечается нарушение формирования личности.

Вопрос о сочетании рака щитовидной железы и беременности освещен недостаточно. Необходимо сразу оговориться, что речь может идти о возможной беременности при высокодифференцированном раке щитовидной железы, поскольку агрессивное течение низко- и недифференцированного рака, сарком этой локализации и плохой прогноз не позволяют сохранить беременность или планировать будущую. Встречаются публикации, которые свидетельствуют о том, что беременность заметно не влияет на течение рака щитовидной железы [Валдина Е.А., 1981; Disaia Ph., 1989]. Однако, по мнению С.М. Беккера (1963), беременность, безусловно, исключается при малейшем подозрении на злокачественный процесс в щитовидной железе. Большинство авторов обладают незначительным числом клинических наблюдений по этим вопросам.

При анализе собственного клинического материала и данных литературы можно сделать вывод о том, что беременность не относится к фактору, способствующему малигнизации существующего узлового зоба, аденомы. Морфологическое строение опухоли на фоне беременности не отличалось никакими особенностями по сравнению с группой женщин, не имевших беременности. Ни в одном случае беременность не привела к бурному росту опухоли или генерализации процесса.

Вопрос о последовательности оперативного вмешательства по поводу рака щитовидной железы и родоразрешения или прерывания беременности решается в зависимости от состояния больной, стадии опухолевого процесса и срока беременности.

Представляется особенно важным, что ни в одном наблюдении у пациенток после проведенного лечения не было рецидивов заболевания в связи с беременностью. В этой группе больных важно проведение адекватной заместительной терапии после выполнения тиреоидэктомии, экономных резекций щитовидной железы.

Литература

Адамян Л.В., Адамян Л.В., Мартынов С.А. и др. Лечение доброкачественных опухолей гениталий у беременных // Пробл. репродукции. — 2007. — № 5. — С. 48.

Алексеева М.Л. Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинико-диагностического использования // Пробл. репродукции. — 2005. — № 3. — С. 43–45.

Блошинская И.А, Зверев И.Л. Лапароскопический доступ в лечении опухолей и опухолевидных образований яичников у беременных // Матер. II Межд. конгр. по репрод. медицине. — М., 2008. — С. 234.

Вороной С.В., Давыдов А.И., Стрижакова М.А. Трехмерная трансвагинальная эхография в диагностике опухолей и опухолевидных образований яичников // Матер. VIII Всерос. научн. форума «Мать и дитя». — М., 2006. — С. 346–347.

Гаспаров А.С., Тер-Овакимян А.Э., Хилькевич Е.Г. и др. Апоплексии яичника и разрывы кист яичников: монография. — М.: ООО «Медицинское информационное агенстсво», 2009. — 176 с.

Дубровина С.О. Некоторые аспекты этиологии кист яичников // Рос. вестн. акуш.-гинекол. — 2004. — № 6. — С. 9–11.

Капустина И.Н., Сидорова И.С. Значение сосудистого фактора в развитии опухолей яичников // Рос. вестн. акуш.-гинекол. — 2003. — № 6. — С. 27–32.

Карселадзе А.И. Клинико-морфологическая диагностика опухолей яичников. — М.: Медицина, 2005. — 64 с.

Короткевич А.Г., Злобина Л.А., Ревицкая Ю.Ю. Техника диагностической лапароскопии у беременных // Эндоскоп. хирургия. — 2010. — № 2. — С. 37–41.

Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология: национальное руководство / Ассоц. мед. обществ по качеству. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 1071 с.

Логутова Л.С., Попов А.А., Петрухин В.А. Метод лечения доброкачественных опухолей яичников у беременных и родильниц // Рос. вестн. акуш.-гинекол. — 2007. — № 2. — С. 65–67.

Озерская И.А., Агеева М.И. Ультразвуковая диагностика опухолей яичников // Ультразв. и функц. диагн. — 2005. — № 4. — С. 111–127.

Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Тактика ведения беременных женщин с опухолями и опухолевидными образованиями репродуктивной системы // Пробл. репродукции. — 2007. — № 3. — С. 123.

Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Глазкова О.Л. Клиническая гинекология: — М.: ООО «Медицинское информационное агенстсво», 2009 г. — 640 с.

Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Соломатина А.А. Диагностика опухолей и опухолевидных образова-

ний яичников // Рос. вестн. акуш.-гинекол. — 2005. — № 6. — С. 53–61.

Сидорова И.С., Леваков С.А. Доброкачественные и пограничные опухоли яичников. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 72 с.

Соломатина А.А., Клименко П.А., Магнитская Н.А. и др. Яичниковые образования во время беременности // Курортн. вед. — 2008. — № 2 (47). — С. 132–133.

Солопова А.Г., Иванов А.Е., Сдвижков А.М. и др. Значение опухолевых маркеров в диагностике пограничных опухолей яичников // Матер. X Всерос. научн. форума «Мать и дитя». — М., 2009. — С. 412.

Стрижаков А.Н., Кушлинский Н.Е., Тимохина Е.В. и др. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании плацентарной недостаточности // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. — 2009. — № 4. — С. 5–11.

Торчинов А.М. Клинико-лабораторная оценка состояния фетоплацентарного комплекса при гестозе // Пробл. репродукции. — 2008. — № 3. — С. 142.

Alborzi S., Zarei A., Alborzi S. et al. Management of ovarian endometrioma // Clin. Obstet. Gynecol. — 2006. — V. 49 (3). — P. 480–491.

Alcázar J., Castillo G., Jurado M. et al. Is expectant management of sonographically benign adnexal cysts an option in selected asymptomatic premenopausal women? // Hum. Reprod. — 2005. — V. 20. — P. 3231–3234.

Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — V. 91 (3). — P. 781–785.

Bennet G.L., Slywotzky C.M., Giovanniello G. Gynecologic causes of acute pelvic pain: spectrum of CT findings // Radiographics. — 2002. — V. 22 (4). — P. 785–801.

Bischof A., Briese V., Richter D. et al. Measurement of Glycodelin A in Fluids of Benign Ovarian Cysts, Borderline Tumours and Malignant Ovarian Cancer // Anticancer Res. — 2005. — V. 25. — P. 1639–1644.

Cadron I., Amant F., Van Gorp T. et al. The management of borderline tumours of the ovary // Curr. Opin. Oncol. — 2006. — V. 18 (5). — P. 488–493.

Celik A., Ergun O., Aldemir H. et al. Long-term results of conservative management of adnexal torsion in children // J. Pediatr. Surg. — 2005. — V. 40 (4). — P. 704–708.

Chang H.C., Bhatt S., Dogra V.S. Pearls and Pitfalls in Diagnosis of Ovarian Torsion // RadioGraphics. — 2008. — V. 28. — P. 1355–1368.

Clarke L., Edwards A., Pollard K. Acoustic Streaming in Ovarian Cysts // J. Ultrasound Med. — 2005. — V. 24. — P. 617–621.

Conforti A., Giorlandino C., Bagolan P. Fetal ovarian cysts management and ovarian prognosis: a report of 82 cases // II Pediatr. Surg. — 2009. — V. 44 (4). — P. 868.

Dai S.Y., Hata K., Inubashiri E. et al. Does three-dimensional power Doppler ultrasound improve the diagnostic accuracy for the prediction of adnexal malignancy? // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 2008. — V. 34 (3). — P. 364–370.

Decker A., Cherry T. Culdoscopy: a new method in diagnosis of pelvic disease // Amer. J. Surg. — 2004. — V. 12 (81). — P. 20–30.

Dilek U., Pata O., Tataroglu C. et al. Excision of endometrioid cyst wall may cause loss of functional ovarian tissue // Fertil. Steril. — 2006. — V. 85 (3). — P. 758–760.

Exacoustos C., Romanini M.E., Rinaldo D. Preoperative sonographic features of borderline ovarian tumors // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2005. — V. 25. — P. 50–59.

Fauvet R., Boccara J., Dufournet C. et al. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study //Annals of Oncology. — 2005. — V. 16 (3). — P. 403–410.

Fleischer A.C., Andreotti R.F. Color Doppler sonography in obstetrics and gynecology // Expert. Rev. Med. Devices. — 2005. — V. 2 (5). — P. 605–611.

Frattarelli J.L. A prospective analysis of the changes in ovarian morphology during hormonal pituitary suppression before in vitro fertilization // Fertil. Steril. — 2006. — V. 86 (3). — P. 577–582.

Geomini P.M. Is three-dimensional ultrasonography of additional value in the assessment of adnexal masses? // Gynecol. Oncol. — 2007. — V. 106 (1). — P. 1539.

Grochal F., Turner C., Chern A.L. et al. Sonographic Detection of the Ovarian Hyperreactio Luteinalis in Pregnancy // J. Diagn. Med. Sonography. — 2008. — V. 24. — P. 369–373.

Guerriero S., Ajoss S., Garau N. et al. Ultrasonography and color Doppler-based triage for adnexal masses to provide the most appropriate surgical approach // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — V. 192 (2). — P. 401–406.

Gupta S., Agarwal A., Agarwal R. et al. Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes // Reprod. Biomed. Online. — 2006. — V. 13 (3). — P. 349–360.

Huang T.Y., Lau B.H., Lin L.W. et al. Ovarian cyst torsion in a toddler // Amer. J. Emerg. Med. — 2009. — V. 27 (5). — P. 632–633.

Ignacio E.A., Hill M.C. Ultrasound of the acute female pelvis // J. Ultrasound Q. — 2003. — V. 19 (2). — P. 108–110.

Ismail S. An Evaluation of the Incidence of Right-Sided Ovarian Cystic Teratoma Visualized on Sonograms // J. Diagn. Med. Sonography. — 2005. — V. 21. — P. 336–342.

Jokublciene L. Does three-dimensional power Doppler ultrasound help in the assessment of adnexal masses? // Gynecol. Oncol. — 2007. — V. 106 (1). — P. 153–159.

Kalu E., Panay N. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges // Gynecol. Endocrinol. — 2008. — V. 24 (5). — P. 273–279.

Kikuchi I., Takeuchi H., Kitade M. et al. Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2006. — V. 85 (9). — P. 1120–1124.

Koga K., Takemura Y., Osuga Y. et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision // Hum. Reprod. — 2006. — V. 21. — P. 2171–2174.

Kumar T. Multiple Ovulations, Ovarian Epithelial Inclusion Cysts and It'SMAD Two! // Endocrinology. — 2007. — V. 148. — P. 3591–3594.

Leblanc E., Querleu D., Narducci F. et al. Laparoscopic restaging of early stage invasive adnexal tumors: a 10-year experience // Gynecol. Oncol. — 2004. — V. 94 (3). — P. 624–629.

Liddle A., Davies A.H. Pelvic congestion syndrome: chronic pelvic pain caused by ovarian-and internal iliac varices // Phlebology. — 2007. — V. 22. — P. 100–104.

Lok I.H., Sahota D.S., Rogers M.S. et al. Complications of laparoscopic surgery for benign ovarian cysts // J. Amer. Assoc. Gynecol. Laparosc. — 2000. — V. 7. — № 4. — P. 529–534.

Lukanova A., Kaaks R. Endogenous Hormones and Ovarian Cancer: Epidemiology and Current Hypotheses // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2005. — V. 14. — P. 98–107.

Maitray D.P., Vickie A.F., Roy A.F. The Likelihood Ratio of Sonographic Findings for the Diagnosis of Hemorrhagic Ovarian Cysts // J. Ultrasound Med. — 2005. — V. 24. — P. 607–614.

Mazouni C., Bretelle F., Menard J.P. et al. Diagnosis of adnexal torsion and predictive factors of adnexal necrosis // Gynecol. Obstet. Fertil. — 2005. — V. 33 (3). — P. 102–106.

Metindir J., Asian S., Bilir G. Ovarian Cyst Formation in Patients Using Tamoxifen for Breast Cancer // Jpn. J. Clin. Oncol. — 2005. — V. 35. — P. 607–611.

Monaghan H., Nafussi A.Al. Targeting the use of ovarian cyst aspirate cytology // J. Clin. Pathol. — 2004. — V. 57. — P. 12–32.

Moran B.J. Adhesion-related'small bowel obstruction // Colorectal. Dis. — 2007. — V. 9 (2). — P. 39–44.

Mui M.P., Tarn K.F., Tarn F.K. et al. Coexistence of struma ovarii with marked ascites and elevated CA-125 levels: case report and literature review // Arch. Gynecol. Obstet. — 2009. — V. 279 (5). — P. 753–757.

Murdoch W., Van Kirk E.A., Shen Y. Pathogenic Reactions of the Ovarian Surface Epithelium to Ovulation, Dimethylbenzanthracene, and Estrogen are Negated by Vitamin E // Reproductive Sciences. — 2008. — V. 15. — P. 839–845.

Nappi C., Di Spiezio S.A., Greco E. et al. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy // Human Reproduction Update. — 2007. — V. 13. — P. 379–394.

Odegaard E., Staff A.C., Langebrekke A. et al. Surgery of borderline tumors of the ovary: retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2007. — V. 86 (5). — P. 620–626.

Olive D.L. Optimizing gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in women with endometriosis // Treat. Endocrinol. — 2004. — V. 2 (3). — P. 83–89.

Palomba S., Zupi E., Russo T. et al. Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: a randomized controlled study // Human Reproduction. — 2007. — V. 22 (2). — P. 578–585.

Penson R.T., Sahani D.I., Bell D.A. Postmenopausal bleeding and a cystic ovarian mass // New Engl. J. Med. — 2004. — V. 351. — P. 2531–2538.

Pidigandla P.S., Labcrge J.M. Lethal outcome after percutaneous aspiration of a presumed ovarian cyst in a neonate // Semin. Pediatr. Surg. — 2009. — V. 18 (2). — P. 119–121.

Piver M.S., Lopes L.C., Xynos G.R. The value of pretherapy. Peritoneoscopy in localized ovarian cancer // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2007. — V. 127 (3). — P. 300.

Ragni G., Somigliana E., Benedetti F. et al. Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas: a quantitative rather than a qualitative injury // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — V. 193 (6). — P. 1908–1914.

Rouzier R., Pomel C. Update on the role of laparoscopy in the treatment of gynaecological malignancy // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2005. — V. 17 (1). — P. 777–782.

Sladkevicius P., Jokubkiene L., Valentin L. Contribution of morphological assessment of the vessel tree by three-dimensional ultrasound to a correct diagnosisof malignancy in ovarian masses // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2007. — V. 30. — P. 874–882.

Stelmachow J., Spiewankiewicz B. Possibilities and limitation of endoscopic procedures in oncological

gynaecology // Europ. J. Gynaecol. Oncol. — 2005. — V. 26 (1). — P. 21–23.

Testa A.C., Mancari R., Legge D. The «lead, vessel»: a vascular ultrasound feature of metastasis in the ovaries // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2008. — V. 31. — P. 218–222.

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Endometriosis and infertility // Fertil. Steril. — 2006. — V. 86 (5). — P. 56–160.

Tinelli F.G., Tinelli R., La Grotta F. et al. Pregnancy outcome and recurrence after conservative laparoscopic surgery for borderline ovarian tumors // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2007. — V. 86 (1). — P. 81–87.

Valentin L., Ameye L., Testa A.C. Ultrasound characteristics of different types of adnexal malignancies // Gynecol. Oncol. — 2006. — V. 102. — P. 41–48.

White M., Stella J. Ovarian torsion: 10-year perspective // Emerg. Med. Australas. — 2005. — V. 17 (3). — P. 231–237.

Xiaoman D., Jinhua L., Jinghe L. et al. Evaluation of surgery in simple ovarian cysts // Chin. Med. Sei. J. — 2003. — V. 18 (2). — P. 93–96.

Yazbeck C., Madelenat P., Sifer C. et al. Ovarian endometriomas: Effect of laparoscopic cystectomy on ovarian response in IVF-ET cycles // Gynecol. Obstet. Fertil. — 2006. — V. 34 (9). — P. 808–812.

akusher-lib.ru

ГЛАВА 20 ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК И БЕРЕМЕННОСТЬ

Физиологические изменения, происходящие во время беременности, затрагивают практически все органы и системы, в т.ч. и почки. При написании этой главы мы поставили перед собой задачу не только рассмотреть возникающие заболевания почек, но также и их влияние на течение беременности. Таким образом, следует остановиться на двух ключевых вопросах: как беременность влияет на течение заболеваний почек и как заболевания почек влияют на течение беременности?

20.1. Изменения функции почек во время беременности

Во время беременности почки и мочевыводящие пути претерпевают значительные функциональные и анатомические изменения. Понимание этих изменений позволит нам говорить об их влиянии на прогрессирование заболеваний почек во время беременности.

Объем проходящей через почки плазмы крови во время беременности увеличивается на 50–70%. Наиболее выражены подобные изменения в I и II триместрах беременности. Это один из факторов, с которым связано увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) во время беременности. Максимальных значений СКФ достигает на 13-й неделе беременности и составляет 150% от нормальных значений, выявляемых до беременности [Williams D. et al., 2008]. В результате наблюдается снижение плазменных маркеров СКФ азота мочевины крови и креатинина. Эти изменения клинически значимы, так как нормальные значения креатинина и мочевины в плазме крови во время беременности в действительности могут указывать на наличие скрытой патологии почек. Выявление креатинина в концентрации более 75 ммоль/л или мочевины более 4,5 ммоль/л требует более углубленного изучения функции почек.

С самых ранних сроков беременности под влиянием массивной продукции прогестерона происходит расслабление гладких мышц артерий, что связано со снижением периферического сосудистого сопротивления. Поэтому в течение первых 24 нед. наблюдается снижение артериального давления в среднем на 10 мм рт. ст., затем его цифры постепенно возвращаются к значениям, характерным до беременности. Таким образом, отсутствие снижения АД в первую половину беременности также может служить косвенным признаком патологии почек.

В связи с увеличением проницаемости почечных канальцев во время беременности возникает глюкозурия, что не обязательно свидетельствует о наличии сахарного диабета. Изменения осмоляльности сопровождаются усилением жажды и снижением содержания натрия в крови приблизительно на 5 мЭкв/л.

Под действием прогестерона происходит сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону легкого респираторного алкалоза. В норме во время беременности характерно следующее содержание газов в крови: 7,44/30 pCO_2/HCO_3.

Вследствие увеличения проницаемости клубочков во время беременности возможно усиление проте-

akusher-lib.ru

инурии, однако в норме она никогда не превышает 300 мг/день.

Анатомические изменения затрагивают прежде всего мочевыводящую систему и обусловлены релаксирующим влиянием прогестерона на гладкую мускулатуру. Дилатация мочеточника обычно больше выражена справа, что связано с ротацией мочеточника вправо и его сдавлением расширенным венозным сплетением правого яичника. Это может приводить к стазу мочи и увеличению риска возникновения инфекции мочевыводящих путей. Также наблюдается увеличение размеров почек на 1–1,5 см.

Как правило, физиологические нарушения в работе почек достигают своего максимума к концу II триместра беременности и затем постепенно восстанавливаются до прежнего уровня, тогда как анатомические изменения продолжают выявлять до 3 мес. после родов.

20.2. Инфекции мочевых путей во время беременности

Мочевые инфекции относятся к наиболее частым заболеваниям почек и мочевыводящих путей во время беременности. Инфекции мочевых путей в этот период беременности требуют к себе самого тщательного внимания, так как причинами их могут быть серьезные осложнения беременности, включая внутриутробную задержку роста плода, преждевременные роды, внутриутробную гибель плода.

Во время беременности риск развития инфекций мочевых путей значительно повышается, что прежде всего связано с анатомическими и функциональными особенностями работы почек во время беременности. При последней, как было отмечено ранее, характерна дилатация мочевыводящих путей, обусловленная релаксирующим эффектом прогестерона, которая сохраняется в среднем в течение 2–4 дней после родов.

Больший риск развития инфекций мочеполовых путей во время беременности обусловлен физиологическими изменениями в этот период, включая дилатацию мочеточников (наблюдается уже на 6-й неделе беременности и сохраняется вплоть до родов), гипотонию и увеличение объема мочевого пузыря, что связано с усилением пузырно-мочеточникового рефлюкса; кроме того, характерная для беременности глюкозурия также способствует росту бактерий. Также к факторам риска инфекций мочевых путей во время беременности относят инфекции мочевых путей в анамнезе, пороки развития почек и мочевыводящих путей, мочекаменную болезнь, воспалительные заболевания половых органов, сахарный диабет, низкий социально-экономический статус.

Среди основных возбудителей выделяют грамотрицательные бактерии *Escherichia coli* (в 80–90% случаев), *Proteus mirabilis, Klebsiella pneumonia.* Реже в качестве возбудителей выступают грамположительные бактерии (стафилококки, стрептококки группы В, энтерококки), *pseudomonas,* дрожжеподобные грибы; возбудители инфекций, передающихся половым путем (*Neisseria gonorrhoeae, Chlamidia trachomatis*). В целом спектр возбудителей не отличается от такового у небеременных. Рассмотрим далее среди инфекций мочевых путей во время беременности бессимптомную бактериурию, острые цистит и пиелонефрит.

Бессимптомная бактериурия. Данная инфекция выявляется у 2% сексуально активных женщин и примерно в 7% случаев во время беременности [Macejko A.M. et al., 2007]. Наличие бактериурии у матери увеличивает риск преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод, гестозов, гипертензии, анемии, послеродового эндометрита. Со стороны плода инфекции мочевых путей у матери ассоциируются с синдромом задержки роста плода, недоношенностью и повышенным риском перинатальной смертности.

Выявление бессимптомной бактериурии во время беременности служит обязательным показанием к назначению антибиотикотерапии, так как при отсутствии лечения пиелонефрит при бессимптомной бактериурии развивается в 30% случаях [James D.K. et al., 1996]. Адекватная антибиотикотерапия позволяет предупредить развитие пиелонефрита при бессимптомной бактериурии в 75% случаев [Macejko A.M. et al., 2007]. При выявлении лейкоцитурии в общем анализе мочи на следующем этапе проводят анализ мочи по Нечипоренко и посев мочи на чувствительность к антибиотикам. Титр бактерий более 10^5 КОЕ/мл следует при посеве мочи рассматривать как маркер инфицирования. Назначение антибиотикотерапии длительностью 10 дней позволяет снизить риск развития пиелонефрита до 3%.

Острый цистит. Характерная клиническая картина цистита — дизурия, недержание мочи, учащенное, болезненное мочеиспускание без системных симптомов. Во время беременности показано интенсивное лечение цистита антибиотиками. Следует помнить о том, что симптомы цистита и выявление пиурии при «стерильной» моче по данным посева могут свидетельствовать об инфицировании *Chlamydia trachomatis.*

Таблица 20.1

Безопасность препаратов, используемых для лечения инфекций мочевых путей во время беременности по классификации FDA

Препарат	Класс
Амоксициллин	B
Нитрофурантоин	B
Цефалоспорины (цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим)	B
Фосфомицин	B
Ко-тримоксазол	C
Гентамицин	C

Острый пиелонефрит. Последний развивается приблизительно у 2% женщин во время беременности [Wing D.A., 2001]. Начало заболевания обычно острое и сопровождается повышением температуры, ознобами, болями в поясничной области, анорексией, тошнотой, рвотой. Наиболее часто характерны этиологические факторы — *Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter* и *Proteus*. У 15% пациенток одновременно выявляется бактериемия.

Отсутствие адекватного лечения может приводить к развитию угрожающих жизни осложнений, включая гемолиз, сепсис, острый респираторный дисстресс-синдром.

Фульминантный острый пиелонефрит, сопровождающийся развитием почечной недостаточности, представляет собой достаточно редкое явление. Однако подострый пиелонефрит встречается гораздо чаще и имеет тенденцию к хронизации и рецидивирующему течению. Пиелонефрит относится к обязательному показанию к госпитализации.

Лечение проводится с внутривенным назначением антибиотиков, проводится инфузионная терапия. Важно отметить, что до начала антибиотикотерапии необходимо восстановление оттока мочи из пораженной почки. В современных условиях это достигается установкой мочеточникового стента. При невыполнении этого правила начало антибиотикотерапии грозит развитием септического шока.

У 20% пациенток с пиелонефритом во время беременности выявляются аномалии строения почек и мочевыводящих путей. Таким образом, УЗИ у беременных можно рекомендовать в качестве скринингового метода обследования.

Выбор терапии при инфекциях мочевыводящих путей во время беременности. Обычно при бессимптомной бактериурии и остром цистите антибиотикотерапия проводится в течение 7 дней, за исключением фосфомицина, который достаточно принять однократно (в настоящее время он рассматривается как препарат выбора). Важно, что применение фосфомицина возможно на любом сроке беременности.

Защищенные пенициллины и цефалоспорины применяются при бессимптомной бактериурии и при остром цистите как вторая линия терапия. При остром пиелонефрите/обострении хронического пиелонефрита антибиотикотерапия проводится в течение 10–14 дней перорально, при неэффективности курс продляют до 4–6 нед. При тяжелом течении пиелонефрита антибиотики применяют внутривенно до купирования температуры с последующим переходом на пероральные формы как минимум в течение 10–14 дней. При этом препаратами выбора являются цефалоспорины II–III поколения и защищенные пенициллины.

Аминопенициллины, несмотря на их высокую безопасность, могут быть неэффективны в отношении *E. coli* и *Klebsiella spp.* Защищенные пенициллины обладают более высокой эффективностью в отношении этих микроорганизмов, и кроме того, могут накапливаться не только в моче, но и в паренхиме почек, что делает их применение патогенетически обоснованным при пиелонефрите. Они существуют в формах как для перорального приема, так и для внутривенного введения. Также способностью накапливаться в паренхиме почек обладают и цефалоспорины.

Для лечения инфекций мочевых путей во время беременности используются: амоксициллин, амоксициллин/клавуланат (аугментин, амоксиклав), ампициллин/сульбактам (уназин), нитрофурантоин (фурадонин), цефалоспорины III поколения, фосфомицина трометамол (монурал) (табл. 20.1). При остром цистите, бессимптомной бактериурии, легких формах пиелонефрита назначают пероральную антибиотикотерапию. Контрольный посев мочи после проведения лечения должен проводиться ежемесячно.

20.3. Острая почечная недостаточность

Заболеваемость острой почечной недостаточностью (ОПН) во время беременности характеризуется двумя пиками. Первый пик наблюдается в I триме-

стре и обусловлен септическими абортами, а второй пик связан с осложнениями в конце беременности и во время родов, включая ПОНРП, эмболию околоплодными водами, послеродовые кровотечения (табл. 20.2). К факторам ОПН относятся как состояния, не зависящие от беременности, ухудшение течения сопутствующих заболеваний (волчаночного нефрита, диабетической нефропатии, хронического интерстициального нефрита, хронического гломерулонефрита во время беременности), так и причины, непосредственно связанные с беременностью: преэклампсия, HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени, ОПН в послеродовом периоде.

Почечную недостаточность классифицируют следующим образом: как преренальную, ренальную и постренальную.

Преренальная почечная недостаточность в основном обусловлена состояниями, связанными с гиповолемией (включая кровотечения, низкий сердечный выброс: вследствие хронической или острой сердечной недостаточности, патологии клапанов сердца, нарушений ритма сердца, тампонады сердца), системной вазодилатацией (при сепсисе, анафилактическом шоке), ДВС-синдромом.

Клинически ОПН характеризуется внезапным снижением функции почек, быстрым нарастанием азотемии, что не всегда сопровождается олигурией. В целом к критериям диагноза ОПН относятся повышение уровня креатинина минимум на 0,5 мг/дл, увеличение уровня азота мочевины на 10 мг/дл и/или снижение объема выделяемой мочи до 400 мл/сут и менее.

В качестве причины ренальной почечной недостаточности во время беременности прежде всего стоит выделить острый тубулярный некроз, который обычно связан с острыми ишемическими процессами или токсическими воздействиями. Во время беременности острый тубулярный некроз в основном развивается из-за таких осложнений, как кровотечения, отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами и задержка плода в полости матки после его антенатальной гибели. Не исключено возникновение тубулярного некроза и в связи применения нефротоксичных препаратов (например, гентамицина, в частности при пиелонефрите).

Еще одной причиной ренальной почечной недостаточности во время беременности может быть кортикальный некроз. Последний обусловливается многими факторами, ведущим из которых выделяют ПОНРП; кроме того, это осложнение может развиваться при тяжелых формах гестоза, септических абортах. Патогенез кортикального некроза до конца не ясен, однако предполагается, что причина его состоит в начальном спазме на уровне гломерул. Это приводит к возникновению периферических ишемических повреждений, тромбоза в некротизированных артериях и к коагуляционному некрозу в корковом веществе почек. Предполагается также, что основную роль при этом играет коагулопатия. Вероятно, поэтому риск кортикального некроза при беременности выше по сравнению с общей популяцией. Клинически его проявления сходны с симптомами острого тубулярного некроза. Правильно установить диагноз позволяет только реновазография или биопсия. Специфическое лечение отсутствует, поэтому, с точки зрения прогноза, в этих исследованиях необходимости нет.

Гестоз ассоциируется с характерными изменениями почек, которые наиболее часто описывают как

Таблица 20.2

Причины развития острой почечной недостаточности во время беременности

Патогенетический механизм	Причины
Гиповолемия, гипоперфузия (преренальная почечная недостаточность)	Дородовые кровотечения (например, при предлежании плаценты) Послеродовые кровотечения Антенатальная гибель плода Чрезмерная рвота беременных Недостаточность надпочечников (наиболее часто вследствие неадекватного закрытия кортикостероидами периода родов у пациенток, получавших длительную терапию кортикостероидами)
Гиповолемия, гипотензия, коагулопатия	Отслойка плаценты, тяжелые формы гестоза, эмболия околоплодными водами, трансфузия несовместимой крови, острая жировая дистрофия печени, гемолитико-уремический синдром, септический аборт, хориоамнионит, пиелонефрит, сепсис
Обструкция мочевыводящих путей	Многоводие, гематома в полости малого таза, гематома широкой связки, камень или кровяной сгусток в мочеточнике

akusher.ru

гломерулярный эндотелиоз. Эндотелиальная дисфункция и тотальная вазоконстрикция приводят к ишемизации почек, возникновению протеинурии и снижению СКФ. ОПН, сопровождающая тяжелые формы гестоза, обычно характеризуется тубулярным некрозом, однако возможно также прогрессирующее поражение почек с формированием кортикального некроза.

Пациентки с гестозом, для которых характерно снижение ОЦК вследствие вазоконстрикции и гемоконцентрации, крайне чувствительны к объемным сдвигам, которые могут быть связаны с неадекватным применением диуретиков, акушерскими кровотечениями. Для преэклампсии характерна селективная вазоконстрикция почечных сосудов, поэтому перегрузка объемом может приводить к гиперволемии и отеку легких.

Острая жировая дистрофия печени представляет собой редкое осложнение беременности, развивающееся с частотой приблизительно 1:13 000 родов, которое характеризуется тошнотой, рвотой, печеночной недостаточностью, желтухой, энцефалопатией, почечной недостаточностью, ДВС-синдромом [James D.K. et al., 1996]. Причины развития почечной недостаточности при этом осложнении беременности до конца не выяснены. Гистологически наблюдается тубулярный некроз. С патогенетической точки зрения, ОПН при этом ассоциируется с микроангиопатическим гемолизом, который также характерен для HELLP-синдрома, тяжелых форм гестоза и идиопатической послеродовой почечной недостаточности.

Послеродовая почечная недостаточность представляет собой крайне редкое, но тяжелое осложнение. Обычно ее наблюдают после родов в течение короткого времени или 3 мес. после родов. Беременность, как правило, протекает нормально, однако затем внезапно развивается олигурия. При этом давление обычно поначалу бывает нормальным, возможно проявление гриппоподобных симптомов, однако затем характерны выраженная артериальная гипертензия, тромбоцитопения, ДВС-синдром и гемолитическая анемия. Заболевание быстро прогрессирует и ассоциируется с высокой летальностью, составляющей до 60–70% [Hou S., 1998]. При гистологическом исследовании основным показателем считается тромботическая микроангиопатия в капиллярах гломерул и прилежащих артериолах. В просвете капилляров наблюдаются тромботические изменения, вероятнее всего, вследствие ДВС-синдрома, а в прилежащих канальцах — очаги фокальной регенерации как ответ на ишемические повреждения. С использованием иммунофлюоресценции было выявлено отложение компонентов комплемента и IgG в гломерулах. Причина этого осложнения не ясна. С точки зрения структурных изменений, послеродовая почечная недостаточность напоминает гемолитико-уремический синдром, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру и склеродермию, а также нарушения, которые относятся к тяжелой нефропатии [Sibai B.M. et al., 1994]. Тем не менее время развития этого осложнения, его связь с беременностью, крайне плохой прогноз и фокальное распределение гистологических изменений в почках выделяют как отличительные признаки. Учитывая роль ДВС-синдрома в возникновении этой патологии, патогенетически обоснованно при лечении этого состояния применять гепарин.

Другими причинами ОПН во время беременности могут быть тромботическая микроангиопатия и гемолитико-уремический синдром, которые требуют дифференциального диагноза с HELLP-синдромом. При данных патологиях в качестве лечения необходимо применять плазмаферез.

Постренальная почечная недостаточность обусловлена обструкцией мочевыводящих путей. Хотя это малохарактерно во время беременности, эту причину почечной недостаточности следует исключить в первую очередь в связи с тем, что ее можно просто устранить в связи с быстрой обратимостью почечной недостаточности при разрешении обструкции.

Почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа, обычно является показанием для завершения беременности. При подострой почечной недостаточности и при жизнеспособном плоде рекомендуется поддерживать концентрации мочевины приблизительно на уровне 50 мг/дл для того, чтобы предотвратить неблагоприятное влияние на плод, связанное с уремией. Для предотвращения связанной с диализом гипотензии сеансы рекомендуется проводить более часто (5–7 р./нед.) [Levy D.P. et al., 1999].

ОПН, обусловленная септическим абортом, после легализации абортов стала редким осложнением. Тем не менее тяжесть этого осложнения заставляет обратить на себя внимание. Симптомы развиваются остро в течение от нескольких часов до 2 дней после аборта и характеризуются повышением температуры (до 40°С и выше), миалгией, рвотой, диарей. Основные возбудители — *E. coli* и *Clostridia.* Симптомы быстро прогрессируют с возникновением гипотензии, одышки и шока. Дилатация сосудов кожи, цианоз и бледность обусловливают желтушность кож-

Таблица 20.3

Тактика ведения у пациенток с ОПН во время беременности

Выяснение причины	Лечение/устранение причины	Поддерживающая терапия
Клиническая картина Артериальное давление Температура Уровень креатинина, азота мочевины крови Общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, посев мочи Функция почек Функция печени Исследование свертывающей системы крови Биопсия почек?	Возмещение ОЦК/кровопотери при гиповолемии Контроль гипертензии Опорожнение полости матки при септическом аборте Антибиотикотерапия Ликвидация обструкции мочевыводящих путей	Нормализация баланса жидкости и электролитного баланса, контроль газового состава крови (полностью исключить потребление калия, контроль гиперкалиемии) Коррекция питания при длительной почечной недостаточности Диализ (целевой уровень азота мочевины крови < 30 мг/дл) Контроль за состоянием плода Выбор срока родоразрешения в зависимости от жизнеспособности плода и состояния матери

ных покровов. Несмотря на лихорадку, конечности остаются холодными, возможно появление очаговых кровоизлияний и некрозов. При лабораторных анализах выявляются выраженная анемия (обусловлена гемолизом), тромбоцитопения, выраженный лейкоцитоз, повышение уровня прямого билирубина. Характерны олигурия, протеинурия и гемоглобинурия. В 7% случаев в течение всего нескольких часов наступает летальный исход. Остальные пациентки достаточно хорошо отвечают на массивную антибиотикотерапию, восстановление ОЦК и пассажа мочи.

Гистологически обычно выявляется острый тубулярный некроз, однако может быть и билатеральный или очаговый кортикальный некроз, который имеет способность приводить к необратимой почечной недостаточности.

Развитие ОПН связано с риском нарушений электролитного баланса, объемной перегрузки и сердечной недостаточности, дегидратации, инфекционных осложнений, преждевременных родов и коагулопатических осложнений. У новорожденных повышен риск недоношенности и быстрой дегидратации, обусловленной увеличением уровня мочевины и других солей в крови у плода.

Ведение беременности при ОПН описано в табл. 20.3.

20.4. Хронические заболевания почек и беременность

Традиционно женщин с хроническими заболеваниями почек относят к группе высокого риска как по развитию акушерских осложнений, так и по прогрессирующему ухудшению функции почек.

Обычно фертильность у женщин, находящихся на постоянном диализе, снижена. Однако фертильность быстро восстанавливается после трансплантации почки. Эти женщины относятся к особой группе риска в связи с необходимостью продолжения иммуносупрессивной терапии во время беременности и вследствие свойственного им повышенного риска развития инфекционных осложнений.

Следует учитывать не только влияние беременности на течение хронической почечной недостаточности (ХПН), но и влияние ХПН на развитие осложнений беременности.

Пациенток с ХПН обычно относят к группе высокого риска по развитию таких акушерских осложнений, как гестозы, эклампсия, ПОНРП, анемия, преждевременные роды.

У некоторых пациентов с ХПН беременность сопровождается значительным снижением функции почек. Прогноз зависит прежде всего от состояния почек на момент зачатия, наличия сопутствующих патологий, таких как артериальная гипертензия и протеинурия. При легкой степени ХПН функция почек обычно не страдает. В целом же в большинстве случаев ХПН протекает клинически бессимптомно и характеризуется лишь лабораторными изменениями [Jones D.C. et al., 1996].

Снижение функции почек наблюдается в среднем у 15% пациенток с легкой почечной недостаточностью (уровень креатинина менее 1,5 мг/дл) [Ramin S.M. et al., 2006]. Примерно у 6% пациенток развиваются терминальные стадии почечной недостаточности. У пациенток с почечной недостаточностью средней тяжести подобное прогрессирование происходит в 20% случаях (уровень сывороточного креатинина 1,5–2,4 мг/дл). При тяжелой почечной недостаточности (уровень креатина более 2,5 мг/дл) терминальная фаза наступает у 45% больных [Williams D. et al., 2008].

akusher.ru

Причины прогрессирования почечной недостаточности во время беременности не совсем ясны. В частности, плохим прогностическим фактором является артериальная гипертензия. Почечная недостаточность во время беременности часто сопровождается инфекциями мочевыводящих путей, что также ухудшает прогноз. Кроме того, протеинурия всегда возрастает у пациенток с почечной недостаточностью. При этом частота присоединения гестоза достигает 25–30% [James D.K. et al., 1998].

За исключением волчаночного нефрита, причина ХПН не влияет на прогноз во время беременности. Выделяют три состояния, течение которых может ухудшиться во время беременности: это IgA-нефропатия, мембранопролиферативный гломерулонефрит и нефропатия, обусловленная пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

Если ранее предполагалось, что ***диабетическая нефропатия*** во время беременности не прогрессирует, то сегодня ухудшение функции почек выявлено у 45% пациенток [James D.K., 2007]. Как и при других причинах почечной недостаточности, ведущее прогностическое значение имеет функция почек до наступления беременности. В целом в большинстве случаев функция почек при диабетической нефропатии адекватно приспосабливается к беременности. Однако у таких пациенток повышен риск инфекционных осложнений и тяжелых форм гестоза.

Обычно жизнеспособность детей у женщин с почечной недостаточностью достаточно велика и достигает 95%, однако риск преждевременных родов и потери плода увеличивается даже при умеренно выраженной почечной недостаточности. По данным S. Hou (1998), выживаемость новорожденных у женщин, находящихся на диализе, не превышает 52%.

Системная красная волчанка, волчаночный нефрит и беременность. Фертильность у женщин с СКВ в целом не снижается. Наиболее благоприятные исходы отмечены у женщин, у которых беременность наступает на фоне ремиссии заболевания в течение периода от 6 мес. до 3 лет при поддерживающей дозе преднизолона не более 5–10 мг/сут [Germain S. et al., 2006]. Обследование при планировании беременности включает оценку активности заболевания, функции почек (уровень креатинина, общий анализ мочи, суточная потеря белка), наличия анемии, тромбоцитопении, определения антифосфолипидных антител, активности комплемента, титра антиядерных антител.

Базовым препаратом при СКВ во время беременности считается преднизолон. Причем глюкокортикоиды с современных позиций должны назначаться только в случае необходимости в них. В III триместре дозу преднизолона рекомендуется увеличить (например, при поддерживающей дозе 10 мг до 20–30 мг). Сразу после родов для профилактики обострения СКВ вводится 100 мг гидрокортизона внутривенно, а затем еще 2 дозы гидрокортизона в/в каждые 8 ч. При возникновении висцеритов во время беременности (в частности, волчаночного нефрита), ее целесообразно прервать.

Волчаночный нефрит представляет собой, пожалуй, самое тяжелое осложнение СКВ, определяющее исход как для матери, так и для плода. Он является одной из самых частых причин почечной недостаточности у женщин детородного возраста. Обострения наблюдаются примерно у половины пациенток, однако риск их снижается, если длительность ремиссии до наступления беременности превышает 6 мес. При прогрессировании волчаночного нефрита частота потерь плода достигает 50%.

К факторам риска ухудшения функции почек относится наличие волчаночного антикоагулянта, поэтому скрининг на АФА у пациенток с СКВ, планирующих беременность, обязателен. При прогрессирующем ухудшении функции почек и/или развитии выраженной артериальной гипертензии рекомендуется прерывание беременности/досрочное родоразрешение.

С современных позиций подходы к лечению нефрита при СКВ включают назначение высоких доз преднизолона и цитостатиков (наиболее эффективная схема — преднизолон + циклофосфан) в режиме пульс-терапии. Применение циклофосфана во время беременности в связи с выраженным тератогенным действием противопоказано, кроме того, беременность может приводить к усугублению течения волчаночного нефрита. Беременные с волчаночным нефритом представляют собой группу повышенного риска по развитию гестозов и осложнений со стороны плода (СЗРП). Крайне важно проведение дифференциальной диагностики между обострением СКВ и развитием волчаночного нефрита и преэклампсией (табл. 20.4). При подозрении на прогрессирующее поражение почек во время беременности у пациенток с СВК прежде всего следует ориентироваться на уровень креатина и эритроцитурию и цилиндрурию, а не на протеинурию, которая может отражать увеличение нагрузки на почки во время беременности. При прогрессирующем ухудшении функции почек терапия выбора — применение высоких доз глюкокортикоидов, симптоматическая антигипертензивная терапия и по возможности скорейшее родоразрешение.

Лечение волчаночного нефрита во время беременности включает преднизолон и азатиоприн. Опыт применения азатиоприна появился при ведении беременных после трансплантации почек [Janssen N.M. et al., 2000]. Применение этого препарата представляется безопасным. Хотя азатиоприн и проникает через плаценту, незрелая печень плода не способна конвертировать его в активную форму — 6-меркаптопурин. Однако, по некоторым данным, азатиоприн ассоциируется с повышенным риском СЗРП и неонатальной иммуносупрессии.

Преднизолон проникает через плаценту в соотношении 1:10. Осложнения у плода при применении кортикостероидов включают неонатальную почечную недостаточность и гипоплазию тимуса. Их возникновение маловероятно при применении преднизолона в дозе менее 15 мг/сут.

К другим препаратам, применение которых допустимо во время беременности, относят: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), противомалярийные препараты (плаквенил) и азатиоприн. Следует помнить о том, что применение НПВП противопоказано в III триместре беременности (относятся к препаратам группы D) в связи с риском раннего закрытия артериального протока и развития легочной гипертензии у плода. Применение циклофосфамида и метотрексата во время беременности противопоказано. Если женщина до беременности принимала плаквенил, отменять его во время беременности не следует в связи с риском обострения СКВ. В идеале их следует отменять за несколько месяцев до наступления беременности. Во время кормления грудью применение цитостатиков, противомалярийных препаратов и длительно действующих НПВП противопоказано. Относительно безопасным считается применение преднизолона (в дозе до 15 мг/сут) и короткодействующих НПВП.

Далее мы приводим осложнения беременности, связанные с СКВ.

- *Гестозы.* Развиваются с частотой до 30% случаев (предрасполагающие факторы: поражение почек, исходная артериальная гипертензия, применение кортикостероидов, особенно в высоких дозах).
- *Синдром потери плода* — до 30% (факторы риска: АФС, активность СКВ до беременности).
- *Преждевременные роды* — до 30%.
- *СЗРП* (факторы риска: АФС, артериальная гипертензия).
- *Неонатальная форма СКВ* (редкое осложнение). Развивается с частотой 1: 20 000 новорожденных. Обусловлено переходом материнских антител через плаценту. Включает поражение кожи, сердца и гематологические осложнения. Вероятность возникновения неонатальной формы СКВ у матерей с СКВ составляет около 5% [James D.K. et al., 1996]. Этот риск, вероятно, выше при наличии у матери антител —

Таблица 20.4

Дифференциальная диагностика преэклампсии и волчаночного нефрита

Преэклампсия	Волчаночный нефрит
Протеинурия	Протеинурия, гематурия, цилиндрурия, повышение уровня креатина в крови Другие проявления СКВ (кожные, суставные и т.д.)
Повышение активности системы комплемента	Лабораторные признаки активности СКВ (антиядерные антитела, снижение активности комплемента)

Таблица 20.5

Тактика ведения беременности у пациенток с хронической почечной недостаточностью

Дородовое консультирование	Ведение		
	беременности	родов	после родов
Сывороточный креатинин менее 2 мг/мл ДАД < 90 мм рт. ст.	Контроль артериального давления, контроль протеинурии, бактериурии и функции почек не реже 1 р./мес. Контроль состояния плода Низкие дозы аспирина (как возможный метод профилактики гестоза) Биопсия почек?	Показания к досрочному родоразрешению: ♦ неконтролируемая гипертензия ♦ прогрессирующее ухудшение функции почек ♦ тяжелые формы гестоза ♦ критическое состояние плода	Контроль АД Поддерживающая терапия

akusher.ru

анти-Ro/SSA (до 15%). Поражения кожи соответствуют таковым при подострой форме СКВ у человека (эритема, кольцевидная эритема, эллипсовидные бляшки на коже лица и головы), появляются в течение первых нескольких недель после рождения и сохраняются до 6 мес. жизни.

Наиболее тяжелое осложнение у плода при СКВ у матери — полная внутрисердечная блокада, которая характеризуется монотонным сердечным ритмом (60–80 уд./мин) на 16–25-й неделе гестации при нормальной эхоструктуре сердца плода. При этом летальность у плодов достигает 20%. В качестве лечения предлагается применение беременной высоких доз кортикостероидов, плазмафереза, введение внутривенного иммуноглобулина, однако эффективность этих мер до конца не установлена. Нередко после рождения возникает потребность в установке кардиостимулятора.

Гематологические проявления включают гемолитическую анемию, лейкопению, тромбоцитопению, гепатоспленомегалию.

Новорожденным от матерей с СКВ рекомендовано проводить Эхо-КГ и определять титры анти-Ro/SSA и анти-La/SSB.

В отличие от СКВ, узелковый периартериит и системная склеродермия сопровождаются крайне неблагоприятными исходами со стороны плода и матери, что в первую очередь обусловлено прогрессирующей артериальной гипертензией.

Тактика ведения беременности при ХПН. В данном случае рекомендуется планирование беременности и тщательная оценка функции почек до ее наступления, контроль протеинурии и артериальной гипертензии в течение всей беременности, диагностика и агрессивное лечение бессимптомной бактериурии (табл. 20.5). В идеале беременность можно планировать при уровне сывороточного креатинина менее 2 мг/дл и при диастолическом артериальном давлении менее 90 мм рт. ст. Крайне редко во время беременности приходится прибегать к биопсии почек, например при необъяснимом выраженном нефротическом синдроме и тяжелой артериальной гипертензии в сроках, когда плод нежизнеспособен (22–32 нед.). Летальность при этой процедуре у беременных при отсутствии коагулопатии сходна с таковой у небеременных.

20.5. Беременность у пациенток, находящихся на диализе

У женщин, которым необходим диализ, отмечается значительное снижение фертильности. Тем не менее беременность наступает примерно у 1% пациенток обычно в течение первого года после начала применения диализа. Причина бесплодия у этих женщин не до конца ясна. Хотя примерно у половины менструальная функция не нарушена, циклы могут быть ановуляторными. Анемию также считают фактором бесплодия. Интересно, что применение эритропоэтина повышает фертильность у этой группы пациенток [Jones D.C., 1996].

Беременность таким пациенткам противопоказана. Это стоит четко определить перед тем, как вести дальнейшее обсуждение проблемы. Шанс на благо-

Таблица 20.6

Тактика ведения беременности у пациенток, находящихся на диализе

Дородовое консультирование	Ведение		
	беременности	родов	после родов
Беременность противопоказана, обсуждение всех рисков, связанных с беременностью	Контроль баланса жидкости, электролитного баланса Контроль АД, функции почек, бактериурии, уровня гемоглобина, состояния плода Увеличение частоты диализа Обеспечение хорошего питания Эритропоэтин при выраженной анемии При диализе: Избегать гипотензии и сдвигов водного баланса Предпочтительно использовать растворы на основе глюкозы и бикарбонатов, избегать цитратных растворов	Показания к кесареву сечению исключительно акушерские Контроль АД	Пересмотреть режим диализа

akusher-ip.ru

приятный итог беременности не превышает 20% [Holley J.L. et al., 2003]. Отмечены крайне неблагоприятные исходы со стороны плодов: живыми рождаются лишь 23–55% детей, характерна высокая частота спонтанных абортов во II триместре беременности, около 85% детей рождаются преждевременно. Кроме того, беременность у таких пациенток ассоциируется с ухудшением течения заболевания. Сообщается о летальных исходах, в 80% случаев отмечается ухудшение артериальной гипертензии. Другие осложнения со стороны матери включают анемию, нарушение баланса жидкости и электролитов, для плодов характерны повышенные риски преждевременных родов, СЗРП, антенатальной гибели.

При отказе пациентки от прерывания беременности важно учитывать следующие факторы при ее наблюдении. Увеличение частоты диализа позволяет улучшить исходы беременности для матери и плода. Возможно проведение ежедневных процедур диализа с поддержанием уровня азота мочевины крови менее 50 мг/дл. Тщательное наблюдение уремии позволяет избежать многоводия, контролировать гипертензию, улучшить статус питания у матери. Во время проведения диализа рекомендуется следить за состоянием плода и избегать падения АД. Кесарево сечение выполняется только по акушерским показаниям. Ведение беременности у таких женщин, которым необходим диализ, подробно рассмотрено в табл. 20.6.

20.6. Поражение почек в рамках антифосфолипидного синдрома

В настоящее время активно изучаются механизмы поражения почек в рамках АФС. Почки, как известно, — одни из основных органов-мишеней для АФА, что, по-видимому, связано с тем, что почки, как и мозг, чрезвычайно богаты фосфолипидами. А поскольку АФС впервые был описан у пациентов с СКВ, то и исследования в основном были сфокусированы скорее на гломерулонефрите, опосредованном действием иммунных комплексов, нежели на сосудистых повреждениях почек, которые рассматривались как вторичное к гломерулонефриту явление. Кроме того, пациентам с АФС (часто проявляющимся тромбоцитопенией и тяжелой гипертензией) редко проводилась биопсия почек в связи с высоким риском осложнений процедуры, что не давало возможность оценить характер морфологических изменений в почках при АФС [Kant K.S. et al., 1981].

Тем не менее в последние годы в связи с успехами в понимании патогенетических механизмов АФС стало ясно, что поражения сосудов как большого калибра (артериальных и венозных), так и интрапаренхиматозных артерий и микрососудов играют важнейшую роль в клинике почечных расстройств (табл. 20.7).

Тромбоз почечных сосудов. Повреждение ствола почечной артерии было описано у людей молодого и среднего возраста при первичном АФС и АФС на фоне СКВ. В клинической практике тяжелая системная гипертензия, боли в области почек, гематурия и почечная недостаточность — чаще всего проявление вовлечения сосуда большого калибра у пациентов с АФС. При ангиографии обнаруживается поражение почечных артерий (стеноз и/или тромбоз), иногда билатеральное. Роль почечных артерий в этиологии гипертензии была доказана на примере пациентов, у которых нефрэктомия или ангиопластика дала положительный результат. Вследствие полной окклюзии левой почечной артерии у пациентов с АФС наблюдались реноваскулярная гипертензия и вторичный гиперальдостеронизм. После нефрэктомии наступила нормализация АД и исчезновение признаков гиперальдостеронизма.

Таблица 20.7

Поражение почечных сосудов при АФС

Сосудистые поражения	Клинические проявления
Поражение почечной артерии (ствол или бифуркация). Тромбоз/окклюзия/стеноз	Реноваскулярная гипертензия (тяжелая) Инфаркты почек (боли, гематурия)
Тромбоз гломерулярных капилляров, способствующий гломерулосклерозу	Формирование почечной недостаточности
Почечная тромботическая микроангиопатия (гломерулярные капилляры, восходящие артериолы и интерлобулярные артерии) с/без фокальным или диффузным некрозом (кортикальный некроз)	Системная гипертензия (обычно тяжелая) Почечная недостаточность (от средней выраженности до тяжелой) Протеинурия (от средней до нефротического синдрома) Кортикальная атрофия
Тромбоз почечной вены (односторонний или двусторонний)	Почечная недостаточность

Тромбоз почечных сосудов — частое осложнение нефротического синдрома независимо от его этиологии. Впервые тромбоз сосудов почек был рассмотрен при СКВ. В 1984 г. Р. Ашерсон описал 2 случая венозных тромбозов у пациентов с пролиферативным гломерулонефритом и нефротическим синдромом, ассоциированным с ВА. Mintz показал, что тромбозы почечных вен и/или тромбоз нижней полой вены у пациентов с СКВ встречались чаще при наличии нефротического синдрома и/или тромбофлебита. Известны сообщения о развитии тромбозов почечных сосудов у 3 из 18 наблюдаемых пациентов с СКВ и положительным ВА. Контрольную группу составили 59 пациентов с СКВ и отрицательным ВА, у которых не было ни одного случая тромбоза почечных вен [Liano F. et al., 1998]. Иногда тромбоз сосудов почек и/или нижней полой вены может быть ассоциирован с надпочечниковой недостаточностью.

Васкулопатия. В последних исследованиях по АФС были суммированы наблюдения по внутрипочечной васкулопатии и подтверждена ее взаимосвязь с АФС [Moroni G. et al., 2004]. В 1989 г. Kleinknecht описал 5 таких случаев (произошедших у пациентов с АФС), два из которых представляли собой тромботическую микроангиопатию и тяжелую кортикальную ишемию. Гистологические исследования показали наличие артериолярных тромбов, тромбоз гломерулярных капилляров и/или ишемии гломерул. Piette описал также 5 пациентов с АФС (в основном СКВ-ассоциированным), у которых развилась тяжелая или злокачественная гипертензия в отсутствие пролиферативного гломерулонефрита. Гистологически у всех них отмечались ишемия гломерул, внутрипочечные артериальные или артериолярные тромботические поражения или фиброз интимы.

Подобные анатомические проявления описал Leaker при биопсии почек у 3 человек с АФС на фоне СКВ, у которых наблюдалось прогрессирование почечной дисфункции при отсутствии гипертензии и пролиферативного нефрита. У этих пациентов были также обнаружены тубулоинтерстициальные поражения. Аналогичные данные получили и у других пациентов с СКВ, включая один случай массивной протеинурии.

Amigo описал схожие проявления у пациентов с первичным АФС: у 5 из 20 больных наблюдалась тромботическая микроангиопатия, при этом у двоих в конечном счете развилась III стадия почечной недостаточности. Иммунофлюоресцентное исследование показало наличие фибрина в тромбах и отсутствие гломерулярных или артериальных иммунных депозитов.

Схожие поражения отметили в 1988 г. Kincaid-Smith и соавт. при нефропатии у беременных. Эти авторы представили заключения гистологического исследования почек 12 пациенток с циркуляцией АФА (из них у 4 была СКВ) и развитием тромботической микроангиопатии во время беременности. Гистологическое исследование показало наличие фибриновых тромбов в гломерулярных капиллярах, артериолах и междолевых артериях. Электронное микроскопическое исследование подтвердило наличие тромботической микроангиопатии. В 1999 г. Nochi завершил 5-летнее наблюдение за 16 пациентами с первичным АФС и сосудистой нефропатией. Гистологическая характеристика изменений при этом включала наличие вазоокклюзионных поражений мелких сосудов с фиброзной гиперплазией интимы междолевых артерий, наличием реканализирующих тромбов в артериях и артериолах и кортикальную атрофию. Клинически синдром проявлялся в виде системной гипертензии, протеинурии и гематурии.

Инфаркты почек. Случаи инфаркта почек при АФС были описаны многими исследователями. Наличие старых или «молчащих» инфарктов иногда выявляется при проведении КТ брюшной полости. Механизм возникновения инфарктов почек при АФС связывают с тромбозом *in situ* ствола или ветвей почечной артерии, осложненным стенозом ствола почечной артерии (или эмболией), источником которой способны выступать пораженные сердечные клапаны. Инфаркты почек могут быть также обусловлены случаями системной гипертензии при АФС, тяжелой при первоначальных проявлениях и отсутствующей спустя несколько месяцев.

Трансплантация почек. В литературе опубликованы различные мнения по поводу рецидива волчаночного нефрита в пересаженных почках, в то же время данные об АФА-ассоциированных осложнениях у таких пациентов очень скудны. Radhakrishnan и соавт. описали 13 случаев трансплантации почки у пациентов с СКВ, 8 из которых имели циркулирующие антикардиолипиновые антитела. У 5 из этих 8 пациентов в анамнезе были проявления АФС незадолго до трансплантации. У 3 пациентов после трансплантации произошла тромбоэмболия, у одного пациента развилась тромботическая микроангиопатия. Надо отметить, что ни в одном случае не была проведена систематическая профилактика антикоагулянтами.

Также описан случай тромбоза в пересаженной почке через 9 мес. после трансплантации у пациентов с СКВ и положительным ВА [Liano F. et al., 1998]. Показанием к трансплантации был тяжелый проли-

феративный гломерулонефрит с развитием почечной недостаточности. Через 9 мес. после трансплантации произошел тромбоз почечной вены с развитием мембранозного гломерулонефрита в пересаженной почке; при лабораторном исследовании обнаружили ВА.

В 1999 г. J. Stone и соавт., суммируя данные 20 работ, отметили повышенный риск развития тромбозов и неудач трансплантации у пациентов с АФС.

Результаты крупных мультицентровых исследований показали, что наличие АФА представляет собой фактор высокого риска ранних неудач трансплантации у пациентов с АФС. В группе пациентов с тромбозами и АФА неудачи трансплантации были значительно чаще, чем в группе больных без тромботического анамнеза.

Таким образом, обследование пациентов перед проведением трансплантации почки обязательно должно включать определение АФА.

В целом, несмотря на многие нерешенные проблемы, данные многочисленных исследований открывают новый взгляд на почечные проявления многих аутоиммунных заболеваний. Показано, что тромбоз сосудов почек, обусловленный АФА, может приводить к различным клиническим проявлениям: системной гипертензии различной степени тяжести, протеинурии, гематурии; тромботической микроангиопатии, в т.ч. ассоциированной с беременностью, прогрессирующей почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа.

Литература

Davison J.M., Katz A.I., Lindheimer M.D. Kidney disease and pregnancy: obstetric outcome and long-term renal prognosis // Clin. Perinatol. — 1985. — V. 12 (3). — P. 497–519.

Germain S., Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy // Lupus. — 2006. — V. 15 (3). — P. 148–155.

Holley J.L., Reddy S.S. Pregnancy in dialysis patients: a review of outcomes, complications, and management // Semin. Dial. — 2003. — V. 16 (5). — P. 384–388.

Hou S., Peano C. Acute Renal Failure in Pregnancy // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. — 1998. — V. 9 (3). — P. 261–266.

Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease // Amer. J. Kidney Dis. — 1999. — V. 33 (2). — P. 235–252.

James D.K. Diabetic nephropathy and pregnancy // Clin. Obstet. Gynecol. — 2007. — V. 50 (4). — P. 998–1006.

James D.K., Steer P.J., Weiner C.P. et al. High risk pregnancy. Management options. — London: W.B. Saunders Company LTD, 1996. — 1318 p.

Janssen N.M., Genta M.S. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation // Arch. Intern. Med. — 2000. — V. 160 (5). — P. 610–619.

Jones D.C., Hayslett J.P. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency // New Engl. J. Med. — 1996. — V. 335 (4). — P. 226–232.

Kant K.S., Pollak V.E., Weiss M.A. et al. Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and significance // Medicine (Baltimore). — 1981. — V. 60 (2). — P. 71–86.

Levy D.P., Giatras I., Jungers P. Pregnancy and end-stage renal disease — past experience and new insights // Nephrol. Dial. Transplant. — 1998. — V. 13 (12). — P. 3005–3007.

Liano F., Pascual J. Outcomes in acute renal failure // Semin. Nephrol. — 1998. — V. 18 (5). — P. 541–550.

Macejko A.M., Schaeffer A.J. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy // Urol. Clin. North Amer. — 2007. — V. 34 (1). — P. 35–42.

Moroni G., Ventura D., Riva P. et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis // Amer. J. Kidney Dis. — 2004. — V. 43 (1). — P. 28–36.

Ramin S.M., Vidaeff A.C., Yeomans E.R. et al. Chronic renal disease in pregnancy // Obstet. Gynecol. — 2006. — V. 108 (6). — P. 1531–1539.

Sibai B.M., Kustermann L., Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 1994. — V. 3 (4). — P. 436–445.

Stone J.H., Amend W.J., Criswell L.A. Antiphospholipid antibody syndrome in renal transplantation: occurrence of clinical events in 96 consecutive patients with systemic lupus erythematosus // Amer. J. Kidney Dis. — 1999. — V. 34 (6). — P. 1040–1047.

Williams D., Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy // B.M.J. — 2008. — V. 336 (7637). — P. 211–215.

Wing D.A. Pyelonephritis in pregnancy: treatment options for optimal outcomes // Drugs. — 2001. — V. 61 (14). — P. 2087–2096.

akusher.ru

ГЛАВА 21 ТРОФОБЛАСТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Термин *трофобластическая болезнь* включает в себя целый спектр клинических и гистологических проявлений, связанных с аномальной пролиферацией ткани трофобласта.

Среди злокачественных новообразований женских половых органов трофобластическая болезнь составляет 1–1,5%. Существуют географические различия в частоте встречаемости трофобластической болезни. Наиболее часто ее отмечают в Юго-Восточной Азии (1 на 125 беременностей), Индии, Мексике, Нигерии. Встречаемость трофобластической болезни в Европе и Северной Америке составляет примерно 1 на 1200 беременностей. Различие в частоте данной патологии связывают с социоэкономическими, генетическими, эндокринными и иммунными факторами.

В основном трофобластическая болезнь отмечается среди женщин репродуктивного возраста. Пик заболеваемости пузырным заносом приходится на возраст около 30 лет. Инвазивный пузырный занос чаще встречается у пациенток в возрасте 20–24 и 40–49 лет, хориокарцинома в большинстве случаев наблюдается в период жизни 20–40 лет.

Согласно гистологической классификации ВОЗ (1975), выделяют следующие формы трофобластической болезни: 1) синцитиальный эндометрит; 2) пузырный занос; 3) инвазивный пузырный занос (деструирующая хорионаденома); 4) хориокарцинома.

Синцитиальный эндометрит (*синцитиома*) характеризуется воспалительными изменениями эндометрия и миометрия, а также инфильтрацией их трофобластическими элементами. Синцитиома иногда подобна хориокарциноме, течет злокачественно, поэтому для ее обозначения нередко используется термин хорионэпителиома.

Пузырный занос — наиболее частая форма трофобластической болезни. Выделяют полный и неполный пузырный занос. При полном пузырном заносе наблюдается диффузная гиперплазия элементов цито- и синцитиотрофобласта, проявляющаяся генерализованным отеком ворсин хориона и формированием пузырьков, заполненных жидкостью, содержащей альбумин и муцин, и при микроскопическом исследовании напоминающих гроздь винограда. При этом процесс затрагивает все ворсины хориона, отсутствуют сосуды и элементы тканей эмбриона.

В 90–95% наблюдений полного пузырного заноса цитогенетически обнаруживается кариотип 46XX, возникающий в результате диандрической диплоидии или оплодотворения безъядерной яйцеклетки («пустой яйцеклетки») сперматозоидом с гаплоидным набором хромосом 23X и последующей редупликацией. Лишь 5–15% случаев полного пузырного заноса составляют результат оплодотворения «пустой яйцеклетки» одновременно двумя сперматозоидами, в итоге возникает 46XX или 46XY кариотип. Не зафиксирован полный пузырный занос с кариотипом 46YY, поскольку такой кариотип не совместим с жизнью.

При микроскопическом исследовании пузырного заноса выявляют пролиферацию клеток трофобласта и гидроскопическую дегенерацию стромы ворсин. Пузырьки заноса покрыты хориальным эпителием, состоящим из клеток Лангханса и синцития. По мере

studmedlib.ru

разрастания пузырьков хориальный эпителий атрофируется, последовательность расположения слоев клеток нарушается. Отмечается гиперплазия хориального эпителия в виде скопления синцитиальных клеток. В ворсинках кровеносные сосуды отсутствуют. Строма ворсин представляет собой набухшие и разрушенные коллагеновые волокна.

Частота злокачественных форм трофобластической болезни после излечения полного пузырного заноса относительно высока и составляет около 20%. Метастазы встречаются довольно редко.

Инвазивный пузырный занос (*деструирующая хорионаденома*) характеризуется прорастанием опухоли глубоко в миометрий с разрушением его и врастанием в венозные сосуды. Опухоль может выходить за пределы матки, распространяясь на широкую связку матки, мочевой пузырь, брюшную полость. Гистологическая картина аналогична таковой при полном пузырном заносе. Раньше подобный диагноз устанавливался при проведении гистерэктомии. Сегодня благодаря современным методам диагностики (УЗИ, МРТ) патологию выявляют на ранних стадиях, и случаи гистерэктомии довольно редки. В то же время установление диагноза инвазивного пузырного заноса не имеет большого клинического значения, поскольку вопрос о назначении химиотерапии после удаления полного пузырного заноса зависит от уровня ХГЧ, а не от наличия инвазии в миометрий.

При *частичном пузырном заносе* изменения ворсин и пролиферация трофобласта выражены в меньшей степени, обычно имеются фетальные сосуды и плод, который склонен к ранней гибели. Гистологические изменения могут быть выражены довольно слабо, поэтому при отсутствии цитогенетического исследования правильный диагноз установить довольно трудно.

Цитогенетически при частичном пузырном заносе выявляется диандрическая триплоидия с кариотипом 69XXX или 69XXY в результате оплодотворения гаплоидной яйцеклетки двумя сперматозоидами.

Частота развития хориокарциномы после частичного пузырного заноса составляет менее 5%. Метастазы крайне редки.

Клиническая картина и диагностика пузырного заноса. Среди ведущих симптомов пузырного заноса различают кровотечение, иногда сопровождающееся выходом пузырьков после 2–3 мес. аменореи, выраженный ранний токсикоз. При влагалищном исследовании матка тугоэластической консистенции, величина матки больше срока предполагаемой беременности. Однако в настоящее время в связи с широким использованием ультразвука в акушерской практике и ранней диагностикой заболевания эти признаки обнаруживаются значительно реже, чем раньше. К другим проявлениям пузырного заноса относятся гипертиреоидизм и текалютеиновые кисты в яичниках, связанные с перекрестными реакциями ХГЧ с тирео- и гонадотропными гормонами.

Основные методы диагностики пузырного заноса — УЗИ органов малого таза. Характерная УЗ-картина в виде «снежной бури» чаще наблюдается во II триместре беременности, в то время как в I данное исследование пузырного заноса довольно сложно, поскольку пузырьки часто очень малы и не визуализируются. На ранних сроках основная проблема выявления заболевания заключается в дифференциальной диагностике между пузырным заносом и самопроизвольным абортом. По данным Romero и соавт., уровень ХГЧ > 82,350 мМЕ/мл при отсутствии признаков сердечной деятельности плода с вероятностью 88,9% свидетельствует о наличии пузырного заноса.

Другой важнейший метод диагностики пузырного заноса — определение уровня ХГЧ, которое необходимо проводить всем пациентам с подозрением на пузырный занос. И наоборот, при выявлении высокого уровня ХГЧ всегда следует проводить дифференциальную диагностику с пузырным заносом. В норме уровень ХГЧ возрастает до 10-й недели, затем к 12-й неделе снижается примерно на 80% и остается стабильным до конца беременности. При нормальной беременности максимальный уровень ХГЧ < 100 000 мМЕ/мл, в то время как при пузырном заносе он колеблется в диапазоне нескольких сот тысяч единиц. Также особенность современных тестов дает возможность определения специфической β-субъединицы ХГЧ и определенных фрагментов гормона, которые более характерны для пузырного заноса, чем для нормальной беременности.

Перед оперативным вмешательством обязательно проводится рентгенография грудной клетки, оценка функции печени, почек и щитовидной железы.

Хирургическое лечение. *Вакуумный кюретаж.* Лечение пузырного заноса в основном сводится к удалению пузырной ткани из полости матки методом вакуум-аспирации. Вследствие большого риска кровотечения и перфорации матки процедуру следует проводить в хорошо оснащенной операционной с возможностью при необходимости произвести лапаротомию. Предварительно подготавливают компоненты для переливания крови. После расширения

akusher-lib.ru

цервикального канала производят вакуум-аспирацию содержимого полости матки. Количество удаляемой крови и пузырной ткани зависит от срока беременности. Некоторые авторы рекомендуют после вакуум-аспирации произвести выскабливание кюреткой для определения глубины прорастания пузырной ткани в миометрий, что может указывать на инвазивный пузырный занос, однако при этом высока вероятность перфорации матки. После завершения операции рекомендуется проведение инфузии окситоцина (обычно 30 ЕД окситоцина на 1000 мл раствора).

Гистерэктомия. При наличии сопутствующей патологии или у женщин, не желающих впоследствии иметь детей, проводят гистерэктомию, выбранную как один из методов хирургического лечения пузырного заноса. После подобной операции риск неблагоприятных последствий пузырного заноса снижается до 3,5% по сравнению с 20% после вакуум-аспирации. Текалютеиновые кисты яичников не подлежат хирургическому лечению, поскольку обычно подвергаются спонтанному регрессу после удаления пузырного заноса.

Пузырный занос, ассоциированный с нормальной беременностью. Частота пузырного заноса, ассоциированного с нормальной беременностью, составляет 1 на 22–100 тыс. беременностей, однако в связи с широким использованием вспомогательных репродуктивных технологий и стимуляции овуляции встречаемость подобного феномена может быть значительно выше. При УЗИ одновременно обнаруживаются нормально протекающая беременность и полный или частичный пузырный занос. Так, Steller описал 22 подобных случая. Из них 33% приходилось на беременность, которая наступила в результате стимуляции овуляции. Во всех случаях диагноз был установлен довольно поздно, в среднем на 20-й неделе беременности. Средний уровень ХГЧ составил 839 000 мМЕ/мл. Клинически заболевание проявлялось кровотечением, токсемией, рвотой, наличием текалютеиновых кист. Правильный ультразвуковой диагноз был поставлен лишь в 68% наблюдений. Для определения кариотипа и молекулярного полиморфизма в некоторых случаях проводился амниоцентез. Результаты исследования показали высокую частоту злокачественных осложнений пузырного заноса при подобной патологии. В 55% случаев потребовалось проведение химиотерапии.

Наблюдение за больными после пузырного заноса. Больные, перенесшие пузырный занос, должны подвергаться еженедельному мониторингу ХГЧ до нормализации его уровня, а затем ежемесячно в течение 6–12 мес. УЗИ малого таза проводится каждые 2–4 нед. до остановки кровотечения и достижения уровня ХГЧ 1000 мМЕ/мл.

Надежная контрацепция необходима всем больным, перенесшим пузырный занос, в течение по крайней мере одного года после нормализации уровня ХГЧ. Методом выбора являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). В исследовании по сравнению КОК с барьерными методами контрацепции были обнаружены преимущества первых при использовании их у пациентов после пузырного заноса. При наличии противопоказаний к использованию КОК возможно применение депо-медроксипрогестерон ацетата. При отсутствии желания иметь детей могут быть использованы хирургические методы стерилизации.

При последующих беременностях у пациенток, перенесших пузырных занос, риск его возникновения составляет примерно 1%, а (по данным Berkowitz и соавт.) частота больших и малых врожденных аномалий — 4%.

Всем женщинам с пузырным заносом в анамнезе, но желающим снова родить, следует проводить УЗИ на ранних сроках беременности. Кроме того, после родоразрешения необходимы гистологическое исследование плаценты и измерение уровня ХГЧ через 6 нед. после родов.

Злокачественная трофобластическая болезнь. Примерно у 20% больных после эвакуации пузырного заноса не отмечается нормализации уровня ХГЧ. Гистологически в большинстве таких случаев обнаруживается инвазивный пузырный занос, в 10–30% — хориокарцинома. Злокачественную трофобластическую болезнь следует подозревать, если спустя 4 мес. и более после эвакуации пузырного заноса отмечаются стабилизация или нарастание уровня ХГЧ или его показатель составляет более 40 000 мМЕ/мл. Частота подобного осложнения значительно выше при наличии полного пузырного заноса по сравнению с частичным. К другим факторам риска развития злокачественной трофобластической болезни относятся исключительно высокий уровень ХГЧ перед эвакуацией пузырного заноса (более 1 000 000 мМЕ/мл), большие размеры матки, текалютеиновые кисты, преэклампсия, развитие легочных осложнений во время оперативного вмешательства по поводу пузырного заноса, кровотечение после выскабливания, а также сочетание пузырного заноса с нормально развивающейся беременностью. Некоторые авторы для уменьшения частоты злокаче-

ственной трофобластической болезни рекомендуют проведение профилактической химиотерапии после удаления пузырного заноса, особенно пациенткам с перечисленными факторами риска.

Классификация. Существует несколько классификаций злокачественной трофобластической болезни, основанных на клинических и лабораторно-инструментальных признаках:

Клиническая классификация злокачественной трофобластической болезни

I. Без метастазов
II. С метастазами
   A. Благоприятный прогноз
      1. Небольшая продолжительность (менее 4 мес.)
      2. Низкий уровень β-ХГЧ (менее 40 000 мМЕ/мл)
      3. Отсутствие метастазов в печень и головной мозг
      4. Отсутствие предшествующей доношенной беременности
      5. Отсутствие предшествующей химиотерапии
   B. Неблагоприятный прогноз
      1. Длительная продолжительность (более 4 мес. после беременности)
      1. Высокий уровень β-ХГЧ (более 40 000 мМЕ/мл)
      2. Метастазы в печень или головной мозг
      3. Предшествующая доношенная беременность
      4. Предшествующая химиотерапия

Стадии гестационной трофобластической болезни (Международная федерация акушеров и гинекологов, FIGO)

Стадия I. Опухоль в пределах тела матки
Стадия II. Опухоль распространяется за пределы матки, однако не выходит за пределы структур генитального тракта
Стадия III. Метастазы в легкие
Стадия IV. Другие метастазы
Подстадии:
A. Отсутствие факторов риска
B. Наличие одного фактора риска
C. Наличие обоих факторов риска

Факторы риска:
1. Уровень ХГЧ > 100 000
2. Продолжительность заболевания более 6 мес.

Гистологическое подтверждение наличия хорионкарциномы не служит обязательным показателем для постановки диагноза злокачественной трофобластической болезни и начала терапии.

Для определения стадии трофобластической болезни используются данные анамнеза, физического обследования, рентгенографии грудной клетки, КТ грудной клетки и головного мозга, электроэнцефалографии, УЗИ или КТ органов брюшной полости и малого таза, сывороточный уровень ХГЧ, определение группы крови по системе АВ0.

Хориокарцинома составляет примерно $^{2}/_{3}$ случаев клинически выявленной злокачественной трофобластической болезни. Гистологически отмечаются выраженный полиморфизм клеток цито- и синцитиотрофобласта, гиперхроматоз, отсутствие соединительнотканной стромы, частые митозы в клетках Лангханса, отсутствие ворсин хориона.

Диагностика и лечение злокачественной трофобластической болезни. При подозрении на злокачественную трофобластическую болезнь большое внимание следует уделить данным анамнеза, в особенности акушерско-гинекологического: количество и исход предыдущих беременностей, наличие пузырного заноса в анамнезе. К типичным клиническим признакам относятся кровохарканье, боли в области живота, кровотечение из половых путей или ЖКТ, головные боли, очаговая неврологическая симптоматика. При влагалищном исследовании оценивают величину матки и яичников. Проводить его следует с большой осторожностью из-за возможного разрыва текалютеиновых кист яичников. Иногда при влагалищном исследовании обнаруживаются метастазы во влагалище, которые ни в коем случае нельзя подвергать биопсии в связи с высоким риском угрожающего жизни кровотечения. Диагноз злокачественной трофобластической болезни устанавливается на основании клинических, серологических и радиографических данных; гистологическое подтверждение не является обязательным, более того, проведение биопсии во многих случаях представляет большую опасность для жизни больной.

К обязательным лабораторным исследованиям относятся общий анализ крови, определение уровня ХГЧ, биохимический анализ крови, включая печеночные ферменты, группу крови и Rh.

При помощи УЗИ малого таза выявляется трофобластическая опухоль в матке.

Следующий этап проводимой диагностики — КТ грудной клетки и брюшной полости, которая позволяет выявить даже микрометастазы в легких, невидимые

akusher-lib.ru

при рентгеновском исследовании. При наличии признаков поражения ЦНС необходимо проведение КТ или МРТ головного мозга.

Радионуклидное сканирование с использованием меченых антител к ХГЧ также позволяет обнаружить метастазы опухоли, однако его широкое использование в клинической практике требует дальнейшего изучения.

Тактика лечения злокачественной трофобластической болезни определяется стадией заболевания и его прогнозом (п. «Классификация» выше). ВОЗ была разработана специальная шкала для оценки прогноза злокачественной трофобластической болезни (табл 21.1).

Злокачественная трофобластическая болезнь без метастазов. До применения химиотерапии заболевание обычно заканчивалось фатально. Основными причинами смертельных исходов были кровотечение, сепсис, развитие метастазов.

В настоящее время методом выбора при низком риске и отсутствии метастазов является монохимиотерапия метотрексатом. При наличии противопоказаний к использованию метотрексата назначается актиномицин D. К препаратам резерва относятся этопозид, 5-фторурацил и цисплатин.

Гистерэктомия проводится при наличии противопоказаний для использования химиотерапии, при резистентности к препаратам первой линии у пациенток, не желающих в дальнейшем иметь детей.

Злокачественная трофобластическая болезнь с метастазами. При благоприятном прогнозе и низком риске используется та же тактика лечения, что и для злокачественной трофобластической болезни без метастазов (см. п. «Классификация» выше). Показания для гистерэктомии те же. Ожидаемая выживаемость больных составляет 95%.

Основной метод лечения злокачественной трофобластической болезни с метастазами при наличии неблагоприятного прогноза (см. п. «Классификация» выше) и высокого риска (см. табл. 21.1) — полихимиотерапия. Используются следующие режимы: МАС (метотрексат, актиномицин D, хлорамбуцил), CHAMOMA (метотрексат, актиномицин D, циклофосфамид, доксорубицин, мелфалан, гидроксимочевина, винкристин), EMA/CO (этопозид, метотрексат, дактиномицин/циклофосфамид, винкристин). При резистентности к перечисленным режимам полихимиотерапии переходят на цисплатинсодержащие схемы. Приблизительно у 30% таких больных приходится производить гистерэктомию.

Обычно метастазы злокачественной трофобластической болезни хорошо поддаются полихимиотерапии. При наличии резистентных метастазов в легкие в некоторых случаях проводится торакотомия и резекция доли легкого. Для успешного исхода подобной операции необходимо соблюдение следующих условий: отсутствие противопоказаний к оперативному вмешательству, удаление опухоли из первичного очага (матки), отсутствие метастазов в другие органы, наличие единичных метастазов в легких, уровень ХГЧ < 1000 мМЕ/мл.

Наибольший риск представляет наличие метастазов в головной мозг. У таких пациентов имеется

Таблица 21.1

Шкала для оценки прогноза злокачественной трофобластической болезни (по ВОЗ)

Прогностический фактор	0	1	2	4
Возраст, годы	< 39	> 39	> 39	> 39
Исход предшествующей беременности	Пузырный занос	Аборт	Роды	
Интервал между предыдущей беременностью и началом химиотерапии, месяцы	4	4–6	7–12	> 12
Уровень ХГЧ, мМЕ/л	$< 10^3$	10^3–10^4	10^4–10^5	$> 10^5$
Группа крови: женщина × мужчина	—	0 × A A × 0	B AB	—
Размер опухоли, см	—	3–5	> 5	> 5
Локализация метастазов	—	Селезенка, почки	ЖКТ, печень	Головной мозг
Количество метастазов	—	1–4	4–8	> 8
Предшествующая химиотерапия	—	—	Монохимиотерапия	Полихимиотерапия

Примечание: менее 4 баллов — низкий риск; 5–7 баллов — средний риск; более 7 баллов — высокий риск.

акушерство.by

большая вероятность внезапного развития отека или кровоизлияния. Большинство исследователей рекомендуют при наличии метастазов в головной мозг дополнительно использовать лучевую терапию. При резистентности таких больных к полихимиотерапии может потребоваться хирургическая декомпрессия (краниотомия). Выживаемость больных злокачественной трофобластической болезнью с метастазами в головной мозг составляет около 50%.

Метастазы в печень отмечаются примерно у 2–8% больных с опухолями трофобластической болезни и представляют собой большой риск для жизни. Выживаемость таких больных составляет 40–50%. Метастазы в печень обычно богато васкуляризированы, и летальные исходы связаны в основном с массивным кровотечением. При наличии опухолей в печени рекомендуется проведение химиотерапии. Для контроля геморрагических осложнений может использоваться селективная эмболизация печеночных сосудов.

Наблюдение за больными после злокачественной трофобластической болезни. При проведении химиотерапии проводится еженедельное измерение уровня ХГЧ. После его нормализации для предупреждения рецидивов заболевания проводится еще два или три курса химиотерапии. Ремиссией считают состояние, когда на протяжении 14 дней трехкратно выявляется нормальный уровень ХГЧ. После окончания терапии ХГЧ определяется каждые 2 нед. в течение 3 мес., затем ежемесячно в течение года, и раз в 6 мес. на протяжении последующих 5 лет.

В течение года после окончания химиотерапии пациентам рекомендуется контрацепция. При последующей беременности необходимо раннее УЗИ, гистологическое исследование плаценты и определение уровня ХГЧ через 6 нед. после родов.

Литература

Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — Л., 1989. — 364 с.

Григорова Т.М. Трофобластическая болезнь. Трофобластические болезни: Доклад научной группы ВОЗ: Пер. с англ. — М., 1985.

Сопер Дж., Крисман У.Т. Гестационная трофобластическая болезнь. Клиническая онкогинекология / Пер. с англ. под ред. Е.Г. Новиковой; под. ред. Ф.Дж. Дисаи, У.Т. Крисман. — М.: Практ. мед., 2012. — Т. 2. — С. 180–221.

Толокнов Б.О., Махова Е.Е. и др. Хориокарцинома матки: Монография. — М., 2000.

Толокнов Б.О., Махова Е.Е. Трофобластическая болезнь. Злокачественные новообразования плаценты. Пузырный занос / Энциклопед. клин. онколог. — М., 2004. — С. 442–454.

Toloknov B., Makhova E., Laktionov K. Platinum compounds in the treatment at patients with uterus choriocarcinoma // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2003. — V. 13 (1).

Fowler D.J., Lindsay I., Seckl M.J. et al. Routine preevacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2006. — V. 27. — P. 56–60.

Johns J., Greenwold N., Buckley S. et al. A prospective study of ultrasound screening for molar pregnancies in missed miscarriages // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2005. — V. 25. — P. 493–497.

Seckl M.J., Sebire N.J., Berkowitz R.S. Gestational trophoblastic disease // Lancet. — 2010. — V. 376. — P. 717–729.

Orel V.E., Romanov A.V., Dzyatkovskaya N.N. et al. The device and algorithm for estimation of the mechanoemisson chaos in blood of patients with gastric cancer // Med. Engin. Physics. — 2002. — V. 24 (5). — P. 365–371.

akusher.ru

ГЛАВА 22 ПРЕЭКЛАМПСИЯ, МИКРОАНГИОПАТИЯ, HELLP-СИНДРОМ

22.1. Понятие о преэклампсии. Эпидемиология

Преэклампсия (ПЭ) — мультисистемный синдром, связанный с беременностью, который клинически характеризуется впервые возникшей гипертензией (АД > 140/90 мм рт. ст.) после 20-й недели беременности, протеинурией (больше чем +1 или ≥ 300 мг/24 ч), отеками, которые купируются после родоразрешения в течение нескольких дней или недель.

Ранняя ПЭ развивается до 34 нед., поздняя — после 34 нед. беременности.

Преэклампсия — синдром, который почти более полувека имеет фенотипическое определение, принятое на основании того или иного консенсуса, а не на основе понимания патогенеза. Тем не менее из всех определений, существующих до настоящего времени, нам представляется наиболее удачным следующее: *преэклампсия* — гестационная гипертензия с впервые выявленной материнской почечной, печеночной, гематологической и неврологической дисфункцией и/или СЗРП.

Эклампсия чаще всего развивается как осложнение преэклампсии и проявляется судорогами.

Хроническая гипертензия — артериальная гипертензия ≥ 140/90 мм рт. ст., возникшая до 20 нед. беременности и сохраняющаяся в течение не менее 12 нед. после родов.

Преэклампсия на фоне хронической гипертензии диагностируется, когда у беременной с хронической гипертензией развиваются клинические проявления преэклампсии после 20 нед. беременности.

Гестационная гипертензия, или гипертензия беременных, — транзиторная гипертензия, которая характеризуется повышением АД ≥ 140/90 мм рт. ст. после 20 нед. беременности в отсутствие протеинурии и купируется после родоразрешения.

HELLP-синдром (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) — тяжелейшее осложнение ПЭ, проявляющееся соответственно гемолизом, повышением уровня печеночных ферментов в плазме и тромбоцитопенией. Впервые термин был введен в клиническую практику L.Weinstein в середине 1980-х годов. HELLP-синдром развивается, как правило, антенатально (в 70% случаев), а у 30% — в первые 48 ч — 7 дней после родов.

HELLP-синдром осложняет 0,5–1% всех беременностей и характеризуется высокой материнской и перинатальной смертностью.

В связи с недостаточной изученностью до сегодняшнего дня этиопатогенеза ПЭ, ее определение, по нашему мнению, носит весьма условный характер; поскольку за диагнозом «преэклампсия» могут стоять разные, с точки зрения этиопатогенеза, синдромы. В частности, до конца не ясно следующее.

- Преэклампсия и HELLP-синдром — «маски» других синдромов и/или болезней?
- Ранняя и поздняя преэклампсии — разные заболевания?
- Преэклампсия без и с СЗРП — разные болезни?

Исследования последних лет частично проливают свет на эти вопросы, но методы изучения пока далеки от совершенства, чтобы окончательно подтвердить существующие на сегодняшний день гипотезы.

akusher-lib.ru

Эпидемиология. ПЭ — тяжелое осложнение беременности, которое развивается у 2–14% беременных и считается одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Около 50 тыс. женщин в мире сегодня умирают от пре- и эклампсии. В США частота ПЭ составляет 5–8%, при этом к ее легким формам относятся 75% всех случаев, а к ранним тяжелым — 10%.

Согласно последнему отчету от «Confidential Enquiry into Maternal and Child Health», ПЭ остается второй большой причиной материнской заболеваемости и смертности в Великобритании после венозного тромбоэмболизма. Частота ПЭ в Великобритании 2–8%, с уровнем смертности 18/100 000 беременностей.

В $^1/_3$ случаев ПЭ ассоциирована с СЗРП. Преждевременные роды, связанные с предотвращением дальнейшего прогрессирования ПЭ, составляют 15% от всех преждевременных родов. Смертность детей у женщин с ПЭ в 5 раз выше, чем детей у женщин без данного осложнения.

Частота повторных ПЭ составляет около 60%, если ПЭ развивалась до 34 нед. беременности, и 10–20% — если ПЭ осложняла беременность в поздние сроки (более 34 нед.).

22.2. Диагностические критерии преэклампсии и факторы риска

Диагноз ПЭ основывается на материнском анамнезе, а также клинических и лабораторных признаках. Так, *симптомами и признаками тяжелой преэклампсии* считаются следующие.

- АД > 160/110 мм рт. ст.
- Нарушение функции почек (концентрация креатинина в сыворотке крови > 110 мкмоль/л, протеинурия > 5 г в суточной моче или олигурия < 500 мл/сут).

Таблица 22.1

Осложнения преэклампсии

Осложнения	Клинические проявления
Материнские:	
ЦНС	♦ Эклампсия ♦ Отек мозга ♦ Кровоизлияния в мозг ♦ Отек сетчатки ♦ Ретинальная слепота (отслойка сетчатки) ♦ «Корковая» слепота (центрального генеза)
Печень	♦ HELLP-синдром ♦ Острая жировая дистрофия печени ♦ Разрыв печени
Почки	♦ ОПН ♦ Почечный кортикальный некроз ♦ Почечный тубулярный некроз
Дыхательная система	♦ Отек легких ♦ Отек гортани
Система гемостаза	♦ Тромбоцитопения ♦ ДВС ♦ Микроангиопатическая гемолитическая анемия
Роды	♦ ПОНРП ♦ Плацентарные инфаркты ♦ Преждевременные роды
Плодовые	♦ СЗРП ♦ Недоношенность ♦ Смерть ♦ Неврологические осложнения

Примечание: ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ОПН — острая почечная недостаточность; ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; СЗРП — синдром задержки роста плода; HELLP-синдром — гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения.

akusher-lib.ru

- Постоянные головные боли.
- Отеки сосочков зрительного нерва или нарушения зрения (нечеткость зрения, «мушки» перед глазами, диплопия, «слепые» зоны зрения, вспышки света («звездочки», светящиеся перед глазами) и т.д.).
- Гиперрефлексия, повышенные сухожильные рефлексы (+3).
- Отек легких, учащенное дыхание.
- Тошнота, рвота.
- Боли в животе, напряжение и боли в эпигастрии.
- Повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ).
- Тромбоцитопения (< 100×10^9/л).
- Микроангиопатическая гемолитическая анемия.

Современное антенатальное ведение беременных подразумевает мониторинг возможных признаков ПЭ при каждом клиническом визите — измерение АД, анализ мочи и наличие отеков. В III триместре визиты к врачу должны быть чаще, особенно у пациенток с факторами риска.

Отеки, особенно лица и рук, часто присутствуют при ПЭ, но не являются патогномоничным признаком, так как они характерны и для беременных женщин без ПЭ. Более того, другие формы гипертензивных расстройств также могут иметь место во время беременности и требуют дифференциальной диагностики с ПЭ.

Материнские проявления ПЭ могут быть обусловлены поражением практически всех органов в зависимости от тяжести ПЭ. В табл. 22.1 представлены непосредственные осложнения матери и плода при ПЭ.

Далее будут обсуждаться вопросы отдаленных последствий ПЭ.

22.2.1. Факторы риска и патогенез преэклампсии

Хотя проблеме ПЭ во всем мире уделяется пристальное внимание, глобальных изменений в интенсивной терапии этого осложнения беременности за последние 70 лет не произошло. Современные методы его лечения преимущественно носят симптоматический характер и не устраняют причину заболевания. Основные усилия исследователей направлены на изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития этого тяжелейшего осложнения беременности, и на разработку методов ранней его диагностики и профилактики.

По современным представлениям, ключевую роль в патогенезе ПЭ играют снижение перфузии плаценты, эндотелиальная дисфункция и ССВО, которые клинически проявляются классической триадой симптомов: артериальная гипертензия, протеинурия и отеки. В последние годы широкое распространение получили взгляды на ПЭ как на проявление системного воспалительного ответа. Фундаментальные исследования показали, что системное воспаление играет ключевую роль в развитии гораздо большего числа патологических процессов, чем предполагалось раньше.

На основании результатов многочисленных исследований и наблюдений выделены следующие ***факторы риска ПЭ.***

- Первые роды.
- Нулевой паритет.
- Многоплодная беременность (гиперплацентоз).
- Резус-конфликт.
- Ожирение (индекс массы тела более 35).
- Хроническая артериальная гипертензия.
- Протеинурия.
- Возраст матери младше 20 и старше 35–40 лет.
- Инсулинорезистентность и сахарный диабет.
- Заболевания почек.
- Тяжелая ПЭ при предыдущей беременности и/или СЗРП в анамнезе.
- Семейный анамнез ПЭ.
- Сосудистая патология.
- Социоэкономические факторы.
- Несбалансированное питание (дефицит кальция, магния, селена, антиоксидантов).
- Отцовские факторы (специфические гены).
- Отцы испанского происхождения (латиноамериканцы).
- Черная раса.
- Антифосфолипидный синдром.
- Генетическая тромбофилия и гипервискозность крови.
- Заболевания соединительной ткани, коллагенозы.
- Повышенный уровень свободного тестостерона в крови.
- Трисомия по 13-й хромосоме.
- Фетальные (генетические) факторы от донорских яйцеклеток.
- Дефицит витамина D у матери во время беременности.

С давних времен известно, что *плацента* — это «источник» ПЭ. Наличие плаценты — необходимый и достаточный фактор для развития ПЭ. Присутствие плода необязательно, так как ПЭ развивается, например, при таких состояниях, как пузырный занос.

akusher-lp.ru

То, что *возраст* считается фактором риска ПЭ, возможно, объясняется прогрессированием эссенциальной гипертензии и атеросклеротических изменений.

Все больше данных свидетельствует о *наследственной предрасположенности* к этому заболеванию. У женщин, имеющих семейный анамнез ПЭ, риск данного осложнения возрастает в 2–5 раз. Анализ характера наследования тяжелых форм ПЭ позволил сделать вывод о рецессивном типе наследования генов, отвечающих за развитие этой патологии.

Роль *этнической принадлежности* была впервые описана в 1984 г. Chelsey. В своих исследованиях Rath и соавт. выявили более высокую частоту ПЭ у чернокожих женщин.

Считается, что более высокая заболеваемость ПЭ у афроамериканок ассоциируется с более высоким полиморфизмом HLA-G (*Human Leucocyte Antigen G*). HLA-G — вариант MHC I (*Major Histocompatibility Complex I*), впервые обнаруженный на поверхности экстравиллезного трофобласта в 1990 г. исследовательскими группами Elis и Kovats. В то же время классические HLA на поверхности синцитиотрофобласта не обнаружены. HLA-G обладает минимальным полиморфизмом и обеспечивает толерантность организма женщины к наполовину чужеродным антигенам плода, предотвращая атаку NK-клеток. Показано, что при ПЭ уровень HLA-G снижен.

В исследованиях Gensini (2002) показано, что при гомозиготном генотипе по аллелю «D» ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) изменяется кровоток в маточной и пупочной артериях и повышается риск повторных случаев ПЭ и СЗРП. Точечная мутация («G894T») гена NO-синтазы ассоциируется с высоким риском ПЭ, в частности ее тяжелейшей формы — HELLP-синдрома, а также с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Определенную роль в формировании предрасположенности к ПЭ играет полиморфизм гена фактора некроза опухоли-альфа.

Уже не вызывает сомнений существенная роль генетических нарушений в развитии ПЭ, однако не существует одного-единственного гена, ответственного за развитие этого осложнения беременности. ПЭ является мультигенным и мультифакториальным заболеванием.

Большую *роль в развитии ПЭ отводят плацентарным факторам.* Стимулом к развитию данной концепции стало наблюдение, известное с древнейших времен: после родов симптомы ПЭ безвозвратно исчезают. Возможно, при увеличении размеров плаценты усиливается продукция различных плацентарных факторов, участвующих в патогенезе ПЭ. Так, клинические проявления ПЭ нарастают в III триместре беременности, когда плацента достигает максимальных размеров.

Риск ПЭ увеличивается при гиперплацентозе. Впервые понятие «гиперплацентоз» было введено в клиническую практику Jeffcoate в 1959 г. Эта патология может наблюдаться при пузырном заносе, гестационном диабете, многоводии, многоплодной беременности. Так, у беременных с гестационным диабетом риск ПЭ в 4 раза выше, чем при физиологическом течении беременности. У беременных двойней риск ПЭ увеличивается в 3 раза. До сих пор однозначного научного объяснения этому феномену не найдено. Возможно, данное явление обусловлено гиперплацентозом, развитием ишемии плаценты вследствие увеличения потребности в кислороде и формированием относительной плацентарной недостаточности; более высокое содержание отцовских антигенов свидетельствует в пользу иммунологической теории.

Исследования, посвященные *иммунологическим причинам* развития ПЭ, очень интересны. Фетоплацентарный комплекс несет наполовину чужеродные для женщины антигены и является своего рода аллотрансплантатом. Во время беременности развивается состояние физиологической иммуносупрессии, препятствующее отторжению плодного яйца. Замечено, что риск ПЭ увеличивается при смене полового партнера и коррелирует с постоянным использованием средств механической контрацепции. Это можно объяснить формированием иммунной толерантности к антигенам отца, попадающим в организм женщины со спермой, что препятствует отторжению плода на протяжении периода гестации.

Установлено, что несомненный фактор риска ПЭ — *характер питания.* Так, в эндемичных областях, в которых обнаруживается дефицит тех или иных микроэлементов и витаминов, отмечается большая частота ПЭ. Учитывая ключевую роль плацентарной ишемии и оксидативного стресса в развитии ПЭ, были проведены многочисленные исследования с целью определения влияния пищевых продуктов на развитие ПЭ и эффективности антиоксидантов в терапии этого осложнения беременности. Например, в Колумбии, где употребление продуктов, богатых кальцием, соевыми белками, линолевой кислотой высокое, отмечается значительно более низкая частота ПЭ. В то же время результаты попыток использовать

линолевую кислоту у беременных с уже развившейся ПЭ оказались разочаровывающими: не наблюдалось позитивного влияния ни на величину АД, ни на гемостазиологические параметры, ни на исходы заболевания.

В тех местностях Китая, где отмечался дефицит селена в воде, частота ПЭ была значительно выше. Добавление селена в пищевой рацион беременных дало положительный эффект: частота тяжелых форм ПЭ снизилась. Объясняется это тем, что селен является компонентом активного центра фермента глутатионпероксидазы, который обеспечивает восстановление гидроперекисей.

Важную роль в развитии ПЭ играет кальций. При пониженном содержании ионов кальция в сыворотке наблюдается снижение продукции NO — эндотелиального релаксирующего фактора, обеспечивающего вазодилатацию и обладающего антиагрегантными и противовоспалительными свойствами. Нарушение синтеза NO может стать причиной развития патологических процессов, характерных для ПЭ. Так, в Индии, где наблюдается дефицит кальция, выявлена более высокая частота ПЭ. С целью определения эффективности добавления кальция в пищевой рацион беременных для профилактики ПЭ были проведены многочисленные исследования в разных странах мира. Данные этих исследований оказались весьма противоречивыми. Например, исследования, включающие женщин из Эквадора и Индии, свидетельствовали об эффективности профилактического применения кальция. А вот исследование CPEP — «кальций для профилактики преэклампсии» (Levine и соавт., 1997), включавшее более 4 тыс. женщин из Северной Америки, дало противоположные результаты. Даже проведенные в последние годы метаанализы не смогли однозначно доказать или опровергнуть эффективность применения кальция для профилактики ПЭ. Результаты исследования Villar и Belizan (2000) свидетельствуют о том, что добавление кальция в пищевой рацион беременных эффективно только в тех регионах, где отмечается недостаточность этого микроэлемента.

С нашей точки зрения, особенностью преэклампсии как патологического состояния является развитие порочного круга изменений, которые раз появившись способствуют возникновению ряда новых патологических изменений, в свою очередь, поддерживающих и аггравирующих предшествующие изменения.

С этой точки зрения, если принять тромбофилию как постоянно присутствующий фактор у женщин с генетической тромбофилией или АФС, первые ее эффекты представляются нам как дефекты имплантации плодного яйца, недостаточная глубина инвазии трофобласта; неполноценная плацентация и, как следствие, эндотелиопатия. Все эти процессы, в свою очередь, становятся дальнейшей причиной снижения перфузии плаценты.

К дополнительным факторам, поддерживающим и усугубляющим сниженную перфузию плаценты, относится тромбирование маточно-плацентарных сосудов, вплоть до полного блока микроциркуляции, когда возможны и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, и антенатальная гибель плода, а на более ранних этапах блокада микроциркуляции при ПЭ может носить поистине катастрофический характер и сопровождаться такими клиническими проявлениями, как HELLP-синдром, эклампсия, острая почечная недостаточность вплоть до развития полиорганной недостаточности.

Идея о том, что в основе патогенеза ПЭ лежит *активация эндотелия,* принадлежит Roberts и соавт. (1989). Они обнаружили гломерулоэндотелиоз у беременных с ПЭ — морфологическое изменение, не встречающееся ни при какой другой форме гипертензии и представляющее собой увеличение гломерулы вследствие гипертрофии эндотелия. Об исключительной важности эндотелиальной дисфункции в патогенезе ПЭ свидетельствует увеличение риска этой патологии у женщин с системными васкулитами, сахарным диабетом.

Под активацией эндотелиальных клеток понимают нарушение их дифференцировки, типично индуцированное действием цитокинов и приводящее к формированию прокоагулянтного и провоспалительного фенотипа эндотелиального слоя [Blake et al., 2001]. Дисфункция эндотелиальных клеток может быть результатом действия различных факторов: нарушенного кровотока, гипоксии, цитокинов, активированных лейкоцитов и тромбоцитов, продуктов перекисного окисления липидов, антифосфолипидных антител.

Нарушение функции эндотелия приводит к формированию вазоспазма, увеличению проницаемости стенок сосудов, активации свертывающей системы крови. Эти процессы лежат в основе развития общеизвестных симптомов ПЭ: артериальной гипертензии, протеинурии, отеков.

Активация эндотелия и лейкоцитов являются неразрывно связанными процессами. В условиях хрони-

ческого патологического процесса, каковым является и ПЭ, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия могут замыкать порочный круг, в результате которого развиваются системный воспалительный ответ, тотальное повреждение эндотелия и нарушение функций всех органов и систем организма.

Биохимическими маркерами активации эндотелия служат синтез и секреция различных продуктов эндотелиальных клеток, включая эндотелин-1, тромбоксан, фибронектин, различные молекулы адгезии, а также снижение экспрессии вазодилататоров, в частности простациклина, повышение чувствительности к вазоконстрикторным стимулам.

Таким образом, в основе патогенеза ПЭ лежит универсальный механизм активации процессов воспаления в ответ на воздействие повреждающего фактора. Степень активации системного воспалительного ответа определяет выраженность клинической картины: от бессимптомного становления патологического процесса при сохранении баланса про- и противовоспалительных медиаторов (II стадия ССВО, согласно общепринятой классификации), формирования тотальной эндотелиальной дисфункции и выраженных клинических проявлений ПЭ (III стадия ССВО), вплоть до развития ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности (IV–V стадии ССВО).

Сегодня в качестве ведущего фактора, который обусловливает формирование системного воспалительного ответа и тотальной дисфункции эндотелия в организме женщины при ПЭ, рассматривается плацентарная ишемия.

Дефекты плацентации, выявляемые при ПЭ, приводят к нарушению маточно-плацентарного кровотока и к развитию ишемии плаценты. C. Becker (1948) показал, что нарушение гемодинамического равновесия плацентарного кровотока вызывает повышение сопротивления децидуальных артериальных сосудов. Теория недостаточности плацентарного кровотока, как причины ПЭ, получила подтверждение и в экспериментах на животных. Так, O. Cavangh в 1977 г. обнаружил повышение системного артериального давления у животных с компрессией *a. uterina* и плацентарной ишемией, а Eder и McDonald (1987), искусственно создавая недостаточность маточно-плацентарного кровотока путем пережатия маточной артерии у крыс на 3-й неделе гестации, наблюдали значительное повышение АД, протеинурию, а также гистоморфологические изменения в области клубочков, аналогичные обнаруживаемым у женщин с ПЭ.

Итак, при определенной генетической предрасположенности и наличии факторов риска нарушаются процессы плацентации и развивается патологический процесс в организме беременной, основу которого составляет системный воспалительный ответ. Однако исследователям предстоит дать ответ на ряд нерешенных вопросов — в частности, *какова причина активации системного воспаления, обусловливающего развитие ПЭ?*

Безусловно, большое значение имеет *изучение ранних механизмов формирования ССВО при ПЭ.*

Вероятно, дефекты плацентации запускают патологический механизм воспаления, но при этом они считаются не причиной ПЭ, а мощным предрасполагающим фактором к его развитию. Так, недостаточность маточно-плацентарного кровотока служит причиной СЗРП, однако при ПЭ последняя выявляется не всегда; нередко плод имеет нормальные, а иногда даже крупные размеры. Кроме того, при СЗРП, сопровождающимся ишемией плаценты, ПЭ развивается отнюдь не всегда.

Таким образом, основные звенья патогенеза ПЭ включают:

- дефекты глубины инвазии трофобласта и формирования плаценты;
- ишемию плаценты, развивающуюся вследствие нарушения процессов плацентации;
- тотальную эндотелиальную дисфункцию как результат формирования системного воспалительного ответа организма беременной;
- плацентарные факторы, обеспечивающие взаимосвязь между локальной гипоксией плаценты с развитием системного воспалительного ответа при ПЭ. Несмотря на многочисленные исследования, это связующее звено, т.н. фактор «X», пока остается загадкой.

Возможно, в роли связующего звена выступают микрочастицы (плацентарные, тромбоцитарные), повышенный уровень sFlt (растворимый рецептор VEGF), свободные радикалы и провоспалительные цитокины.

Хорошо известно, что гипоксия (как в рамках тромбофилии, так и при ряде патологических состояний — хронической анемии, астме и др.) индуцирует экспрессию множества факторов, ведущих к эндотелиальной дисфункции (оксидативный стресс → лейкоциты, тромбоциты, нейтрофилы → свободные радикалы → повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α) → дисфункция эндотелия → → системный воспалительный ответ). Фактор, индуцированный гипоксией (HIF-1), модулирует экспрессию

фактора Flt-1, VEGF-R1 (рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста А — VEGF-A). VEGF-R1 существует в двух формах: мембраносвязанной и растворимой (sFlt-1). sFlt-1 имеет высокое сродство к VEGF-A. Flt-1 в основном экспрессируют эндотелиальные клетки, моноциты/макрофаги. Flt-1 также локализован в синцитиотрофобластном слое и эндотелиальных клетках плацентарных ворсин.

К факторам, регулирующим ремоделирование и формирование плаценты, также относятся плацентарный фактор роста и его рецептор KDR/Flt-1 (VEGF-R2); эндоглин (Eng) — поверхностный клеточный корецептор трансформирующих факторов роста-бета-1 и -бета-3 (TGF-β1 и TGF-β3). Известно, что TGF-β3 предотвращают инвазию трофобласта и значительно экспрессированы в плацентах женщин с ПЭ. И TGF-β1, и TGF-β3 — потенциальные ингибиторы дифференцировки и миграции клеток трофобласта. Экспрессия TGF-β3 повышена в плаценте при ПЭ. Ингибиторные эффекты TGF-β1 и TGF-β3 требуют связывания последних с Eng.

Дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами считается важнейшей причиной нарушения васкуляризации плаценты и развития в дальнейшем ПЭ и СЗРП. При ПЭ выявляются повышенные уровни таких антиангиогенных факторов, как sFlt-1 и sEng (растворимые Flt-1 и Eng). Более того, степень повышенной экспрессии этих антиангиогенных факторов коррелирует с тяжестью ПЭ. И sFlt-1, и sEng — варианты поверхностных рецепторов ангиогенных факторов, в частности sFlt-1 — сплайсинг-вариант VEGF-R1. Его повышенный уровень начинает определяться в среднем за 5 нед. до клинической манифестации ПЭ, что может иметь предиктивное значение в клинической практике.

Ряд исследований доказал центральную роль нарушения VEGF-сигналов и повышенного уровня sFlt-1 в развитии симптомов ПЭ. Так, экзогенное введение беременным крысам sFlt-1 вызывало развитие протеинурии, гломерулярного эндотелиоза и гипертензии. У небеременных мышей антитела против VEGF индуцируют повреждения гломерулярного эндотелия и протеинурию. Более того, использование ингибиторов VEGF у раковых больных с целью снижения опухоль-ассоциированного неоангиогенеза приводит к появлению побочных эффектов, схожих с ПЭ, — гипертензии, протеинурии, поражению гломерулярного эндотелия почек, повышению уровня ферментов печени, отеку мозга и лейкоэнцефалопатии.

В последнее время особое внимание уделяется *изучению роли одного из вариантов sFlt — sFlt-14, который характерен только для приматов.* При ПЭ его экспрессия значительно повышена и источником являются в основном аномальные участки (кластеры) дегенеративных синцитиотрофобластов, известных как синцитиальные узлы. Характерно, что sFlt-14 способен нейтрализовать активность VEGF в дистальных органах, которые поражаются при ПЭ, в частности в почках.

Так же как и sFlt, уровни sEng увеличиваются за несколько недель до первых симптомов ПЭ. При одновременном повышении sFlt и sEng развиваются тяжелые формы ПЭ, включая HELLP-синдром. Таким образом, sFlt и sEng вызывают дисфункцию эндотелия за счет антагонизма с VEGF- и TGF-β1-сигналами. При ПЭ плацентарная секреция sFlt и sEng (двух эндогенных циркулирующих антиангиогенных факторов) соответственно ингибирует VEGF- и TGF-β1-сигналы в сосудистом русле. Это в результате приводит к дисфункции эндотелиальных клеток, включая снижение продукции NO, простациклина, выбросу прокоагулянтов, что в конечном счете меняет естественные антикоагулянтные и вазодилататорные свойства на прямо противоположные, способствуя вазоконстрикции и тромбозу сосудов микроциркуляции с развитием в дальнейшем ДВС-синдрома и ССВО.

В настоящее время обсуждаются вопросы генетических полиморфизмов факторов ангиогенеза и sFlt, и sEng. Однако единого мнения о каузальной роли какого-либо из них еще нет. Однако у женщин с трисомией 13-й хромосомы выявляется повышенная встречаемость ПЭ, что может свидетельствовать в пользу того факта, что экспрессия генов или их множественные вариации могут способствовать развитию ПЭ. Характерно, что ген Flt-1 локализован на 13-й хромосоме.

Открытие роли факторов ангиогенеза и антиангиогенеза в патогенезе ПЭ играет огромное значение, поскольку за почти 5 нед. до клинических проявлений ПЭ можно прогнозировать ее развитие и, соответственно, принять определенные меры, в частности это касается терапии глюкокортикоидами с целью подготовки легких плода к профилактике острого респираторного дистресс-синдрома в условиях преждевременного родоразрешения.

С другой стороны, открываются, хотя и сомнительные, но перспективы возможного лечения ПЭ. Так, в экспериментах на модели ПЭ у крыс было показано, что лечение при помощи VEGF улучшает показатели клубочковой фильтрации и эндотелиальной функции, а также способствует снижению артериаль-

ного давления, ассоциированного с ишемией плаценты и повышенной экспрессией sFlt-1.

Как уже выше указывалось, причин, которые могут вести к нарушению про- и антиангиогенного баланса, может быть множество: помимо гипоксии и оксидантного стресса, которые непосредственно могут вызывать дисфункцию эндотелия, большое значение имеют *коагуляционные факторы*. Последние как через тромбообразование и, следовательно, через гипоксию, так и через не связанные с внутрисосудистым тромбообразованием механизмы могут влиять на про- и антиангиогенный баланс, провоспалительный статус и дисфункцию эндотелия.

В частности, не только тканевой фактор, но и тромбин опосредуют ряд биологических эффектов экстраваскулярно через рецепторы, активируемые протеазами (PAR(s)), которые представлены на поверхности различных типов клеток. Действуя через эти рецепторы, тромбин осуществляет воспалительные и антиангиогенные эффекты. К тромбину чувствительны PAR-1-, PAR-3- и PAR-4-рецепторы. PAR-2-рецептор чувствителен к активной форме фактора X — протромбиназе (FXa) и комплексу TF—FVIIa. PAR-1 выступает как более универсальный рецептор, чувствительный и к тромбину, и к комплексу TF—FVIIa, и FXa.

Активированный протеин С (APC), являясь ключевой протеазой естественного антикоагулянтного пути протеина С, также обладает экстраваскулярными эффектами. APC, связываясь со своим рецептором (эндотелиальным рецептором протеина С — EPCR), способен активировать PAR-1, равно как и тромбин, но вызывает качественно другой ответ в отличие от тромбина: противовоспалительный и цитопротективный.

Критическим медиатором сигнала, генерируемого после активации APC–EPCR–PAR-1 оси, является повышенная продукция сфингозин-1-фосфата (*sphingosin-1-phosphate*) — биоактивного липида. Дифференцированные эффекты APC и тромбина при связывании с PAR-1 коррелируют с взаимодействием (*cross-talk*) между PAR-1 и S1P (сфингозин-1-фосфат) рецепторами 1 и 3 соответственно. Защитный эффект APC на проницаемость эндотелиальных клеток опосредуется S1P рецепторами 1; тромбин повышает проницаемость с помощью S1P рецептора 3.

Цитопротективные эффекты APC связывают с его способностью разрушать экстрацеллюлярные гистоны. Каузальная роль высвобождения гистонов из поврежденных тканей в поддержании воспаления и дальнейшего цитотоксического эффекта была экспериментально показана на моделях сепсиса. Высвобождение гистон-ДНК-комплекса считается интегральной частью ответа организма хозяина на воспаление и/или инфекцию и обеспечивает провоспалительный и протромботический эффекты.

Усиление в III триместре провоспалительных тенденций наряду с эндотелиопатией (в результате циркуляции АФА, гипергомоцистеинемии и, как следствие, оксидантного стресса с образованием производных реактивного кислорода и других продуктов перекисного окисления липидов) относится к дополнительному триггеру развития ПЭ и других плацента-ассоциированных сосудистых катастроф (ПОНРП, АГП, HELLP-синдром).

Поскольку процессы воспаления, активации системы комплемента, гиперкоагуляции и тромбообразования тесно взаимосвязаны, то, с нашей точки зрения, успешная профилактика указанных выше осложнений возможна при условии:

а) раннего начала профилактики еще в фертильном цикле или, по крайней мере, с этапов, когда идут процессы имплантации бластоцисты и инвазии трофобласта — до завершения плацентации и окончательного становления плацентарного сосудистого русла;
б) применения в качестве базового препарата низкомолекулярного гепарина, который в отличие от других, даже более современных, противотромботических препаратов обладает противовоспалительными, антикомплементарными и анти-TFPI-эффектами.

Работы C.J. Lockwood и соавт. свидетельствуют, что в I триместре тромбин значительно повышает уровень sFlt, секретируемого безлейкоцитарным монослоем децидуальных клеток. Интересно, что в отличие от тромбина, провоспалительные цитокины (IL-1β, TNF-α) таким эффектом на секрецию sFlt не обладают, хотя вызывают другие эффекты, в частности рекрут моноцитов и активацию экспрессии хемокинов в культуре децидуальных клеток в I триместре.

Другой интересной особенностью синтеза sFlt считается тот факт, что только в I триместре тромбин повышает секрецию sFlt. Тромбин-ассоциированный синтез sFlt блокируется при ингибировании тромбина (например, гирудином), что еще раз демонстрирует необходимость активного тромбина для индукции синтеза sFlt. Этот факт во многом объясняет, почему необходимо уже в I триместре беременности снижать уровень тромбинемии в условиях тромбофилии

Рис. 22.1. Роль тромбинемии, воспаления в нарушении ангиогенеза, ишемии плаценты и плацента-ассоциированных осложнениях беременности:

СЗРП — синдром задержки роста плода; IL-1β — интерлейкин-1-бета; MCPs — мембранные кофакторные протеины, PlGF — плацентарный фактор роста; sFlt — растворимый рецептор VEGF; TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста

и положительные результаты от ранней антикоагулянтной профилактики.

Таким образом, если суммировать децидуальные эффекты в инициировании развития ПЭ в дальнейшем, то можно выделить два больших кластера эффектов: *эффекты тромбина и эффекты провоспалительных цитокинов*, которые, нередко взаимодействуя в содружестве, вызывают нарушение про-/антиангиогенного баланса, как следствие, нарушение ремоделирования сосудов и плацентарную гипоксию. В свою очередь гипоксия плаценты замыкает порочный круг нарушений за счет широкого спектра гипоксия-ассоциированных патологических процессов: системный выброс sFlt в материнский кровоток, снижение уровня факторов роста VEGF и PlGF с дальнейшими клиническими проявлениями со стороны матери и плода (рис. 22.1).

22.3. Изучение роли микрочастиц в патогенезе преэклампсии. Физиологические и патологические их эффекты

Гипоксия считается одним из важных этиопатогенетических факторов выделения большого количества микрочастиц, роль которых в настоящее время активно изучается как в патогенезе ПЭ, так и других патологических состояний.

Микрочастицы (МЧ) представляют собой «пузырьки», или везикулы, высвобождаемые клеточной поверхностью при «выпузыривании» плазматической мембраны. Размер их колеблется от 0,1 до 1 мкм и изначально эти частицы называли «тромбоцитарной пылью», когда в 1967 г. было открыто, что бестромбоцитарная плазма содержит прокоагулянтный субклеточный фактор. В последние десятилетия выяснилось, что большое количество разнообразных клеток может стать источником таких МЧ в условиях их активации и/или апоптоза: это эндотелиальные клетки, тромбоциты, лейкоциты, эритроциты и гладкомышечные клетки сосудов, а также клетки плацентарной ткани. Подобно родительским клеткам, МЧ имеют фосфолипидный бислой, однако перераспределение различных типов фосфолипидов на мембране МЧ отличается от такового на поверхности клеток, так как в процессе формирования МЧ фосфолипиды, включая фосфатидилсерин, перемещаются на внешний листок плазматической мембраны МЧ. Кроме того, МЧ могут экспонировать на своей поверхности антигены и молекулы адгезии, сходные с «родительскими» клетками, хотя относительная концентрация их может быть различной.

В противоположность МЧ, экзосомы секретируются из внутриклеточных мультивезикулярных телец и имеют размеры от 30 до 90 нм. Экзосомы содержат цитозольные протеины или протеины из эндоцитарного компартмента или плазматической мембраны. Существует точка зрения, что экзосомы модулируют иммунный ответ, обеспечивая антиген-презентацию, но могут также подавлять иммунный ответ через экспозицию Fas-лиганда (FasL). Возможно, экзосомы вовлечены в супрессию Т-лимфоцитарной активации во время беременности и тем самым обеспечивают иммунопривилегированность плода. Роль экзосом до конца еще не изучена и требует дальнейших исследований.

Плацента считается источником МЧ, а поскольку ПЭ — «плацентарная болезнь», то и МЧ рассматриваются как один из возможных плацентарных факторов развития ПЭ. Однако МЧ из циркулирующих клеток крови и эндотелия участвуют в патогенезе ключевых нарушений при ПЭ, включая воспаление, активацию коагуляции и эндотелиальную дисфункцию.

Существует точка зрения, что МЧ постоянно секретируются в кровоток. Однако, по-видимому, это не совсем так. К примеру, плацентарные МЧ эпизодически выделяются в системный кровоток, в частности после эпизодов ишемии плаценты.

Во время беременности к дополнительному источнику МЧ (помимо тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и эндотелиальных клеток) относятся клетки трофобласта. Фракция плацентарных МЧ в условиях физиологической нормы составляет лишь 1,5–3%. Основная масса МЧ представлена тромбоцитарными (97–99%) МЧ, остальная их часть эндотелиального (0,4–1%) и эритроцитарного (0,6–2,7%) происхождения. Общее количество всех секретируемых в кровоток МЧ во время беременности значительно колеблется в зависимости от триместра. Количество МЧ в 12 нед. снижено по сравнению с послеродовым периодом.

Работы A.R. Lok и соавт. свидетельствуют, что максимальное количество МЧ обнаруживается в 28 нед. беременности. В то же время значительное повышение абсолютного количества плацентарных МЧ наблюдается в 36 нед. гестационного срока, что, по-видимому, происходит из-за увеличения объема плаценты.

В то же время снижение концентрации МЧ в I триместре может объясняться увеличением объема циркулирующей крови. Именно колебания ОЦК во время беременности, в т.ч. при ПЭ (гемоконцентрация), затрудняют исследования по роли МЧ в патогенезе ПЭ и в условиях физиологического течения беременности. И хотя биологическая или патофизиологическая роль различных субпопуляций МЧ остается до конца не ясной, можно предположить, что они являются отражением состояния родительских клеток. Так, повышенное количество тромбоцитарных МЧ,

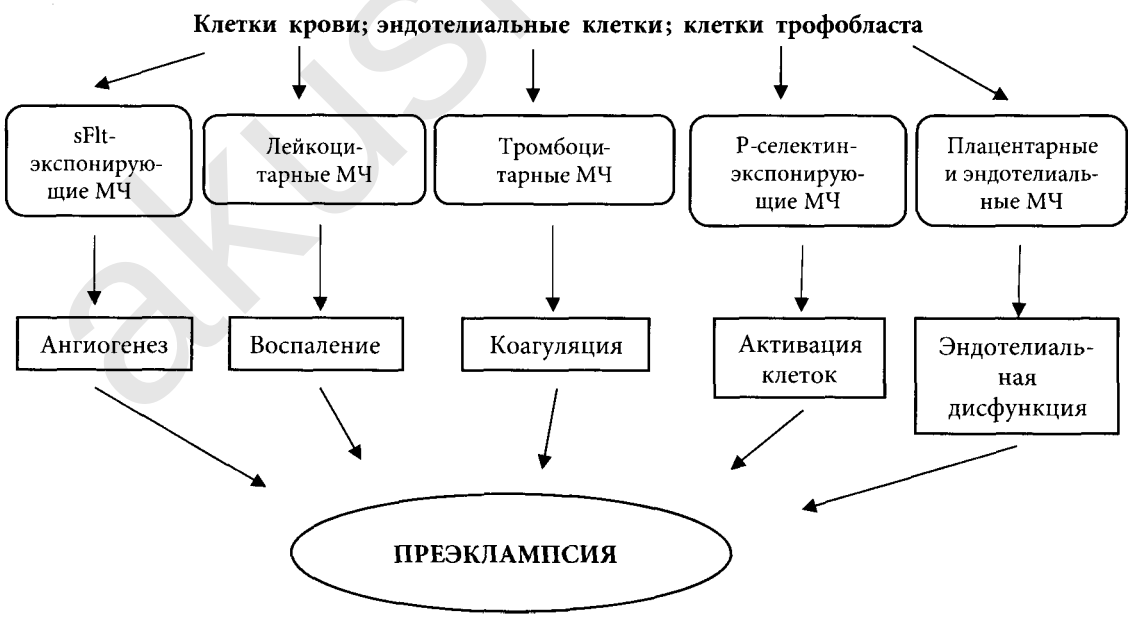


Схема 22.1. Возможные эффекты микрочастиц

akusher.ru

экспонирующих на поверхности Р-селектин, — результат активации тромбоцитов в условии эклампсии. Повышенная концентрация циркулирующих эритроцитарных МЧ в условиях ПЭ — свидетельство гемолиза эритроцитов или гемоконцентрации; лейкоцитарные МЧ могут свидетельствовать о клеточной активации, а эндотелиальные — об эндотелиальной активации/дисфункции. Концентрация МЧ плацентарного происхождения, которые составляют малую фракцию среди всех МЧ в материнском кровотоке, значительно повышается в кровотоке в условиях ПЭ по сравнению с физиологическим течением беременности.

Интересно, что при развитии ПЭ в поздние сроки беременности или при СЗРП уровень плацентарных МЧ не повышается. Возможно, плацентарная гипоксия и последующий апоптоз — причины повышения концентрации МЧ плацентарного происхождения при ПЭ. Таким образом, МЧ могут модулировать эндотелиальную дисфункцию, воспаление, гемостаз и ангиогенез (схема 22.1).

Рис. 22.2. Физиологические и патологические эффекты микрочастиц

Схема 22.2. Механизм формирования эндотелиальной дисфункции и нарушения тромбообразования с участием гомоцистеина

akusher.ru

Тем не менее, как уже указывалось, роль МЧ не ограничивается участием в патологических процессах (рис. 22.2).

В частности, МЧ участвуют в межклеточной коммуникации, являются переносчиками различных протеинов, матричной рибонуклеиновой кислоты, рецепторов и органелл к клеткам-мишеням. МЧ, возможно, играют протективную роль в обеспечении «клеточной выживаемости», поскольку ингибиция высвобождения МЧ активирует апоптоз. Также предполагают, что МЧ препятствуют аккумуляции внутри клетки патогенных энзимов и др. субстанций. В то же время неконтролируемая секреция МЧ может вести к гиперкоагуляции и пр. патологическим эффектам (см. рис. 22.2) с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, ПЭ и пр.

Позитивные и/или негативные эффекты МЧ зависят от множества полностью не изученных факторов: «композиции» различных МЧ, которая, в свою очередь, складывается из «статуса» родительских клеток. Например, МЧ из апоптичных Т-клеток нарушают эндотелийзависимую релаксацию, в то время как МЧ из активированных Т-клеток патологически изменяют релаксацию, повышая выработку вазодилататора NO. В перспективе изучение свойств различных МЧ, возможно, позволит изменить терапевтические подходы к лечению ПЭ и сосудистых заболеваний.

Гипергомоцистеинемия относится к хорошо известному фактору риска развития эндотелиопатии, венозного и артериального тромбозов, перекисного окисления липидов и образования свободных радикалов (оксидантный стресс) (схема 22.2).

22.4. Тромбофилия и преэклампсия

Несмотря на прогресс в понимании патогенеза ПЭ, привычного невынашивания беременности, а также значительный прогресс в клинической гемостазиологии, биологии и фармакологии (появление новых антикоагулянтов, антиагрегантов, исследование их антикоагулянтных свойств), в профилактике и терапии этих «заболеваний беременности» мало что изменилось. Это связано с комплексом факторов, среди которых выделяют следующие: а) недостаточное количество больших рандомизированных исследований по роли тромбофилии в патогенезе этих патологических синдромов; б) недостаточное количество больших рандомизированных исследований об эффективности НМГ в профилактике этих осложнений; в) отсутствие критериев тромбофилии, как правило, эти критерии в большинстве исследований ограничены одним или двумя факторами генетической тромбофилии и/или АФС. В то же время в клинической практике нередки именно сочетанные формы тромбофилии.

Отдельные исследования типа случай–контроль, посвященные роли тромбофилии, носят весьма противоречивый характер. Тем не менее роль АФС в патогенезе синдрома потери плода и тяжелой ПЭ не вызывает на сегодняшний день сомнений. Безусловно, избыточная генерация тромбина, тромботические повреждения плаценты при этом играют значительную роль. В табл. 22.2 представлены данные метаанализа исследований по взаимосвязи между тромбофилией и СПП, и ПЭ.

Таблица 22.2

Тромбофилия и риск потери плода

Тромбофилия	Частота при потере плода
FV Leiden	8–32%
Приобретенная резистентность к активированному протеину С	8–10%
Мутация протромбина G20210A	4–13%
Дефицит антитромбина III	2%
Дефицит протеина С	6–8%
Дефицит протеина S	5–8%
Гипергомоцистеинемия, MTHFR C677T гомозиготн.	17–27% 5–21%
Комбинированные формы тромбофилии	5–25%

В клинической практике информация о наличии или отсутствии тромбофилии крайне важна с точки зрения прогнозирования и профилактики осложнений беременности. Присутствие тромбофилии ухудшает перинатальные исходы и исходы острых осложнений беременности (табл. 22.3).

В условиях АФС и ПЭ риск развития катастрофической формы АФС с полиорганной недостаточностью и нередко фатальным исходом для матери и ребенка выше, чем в отсутствие АФА.

В последние годы интенсивно изучается не только роль тромбофилии в акушерстве, но и возможности патогенетической профилактики типичных осложнений (СПП, ПЭ и пр.) противотромботическими препаратами. В качестве таких препаратов используются НМГ и/или аспирин.

Систематизированное ревю публикаций последнего десятилетия и наш собственный опыт свидетельствуют о высокой эффективности профилактического

использования НМГ во время беременности у пациенток с тромбофилией. Отмечается значительное снижение частоты повторных репродуктивных потерь, ПЭ, СЗРП и венозных тромбозов.

Крайне интересны исследования E. Rey, P. Garnen и соавт., которые демонстрируют снижение частоты плацента-ассоциированных осложнений беременности (ПЭ, ПОНРП, СЗРП) при применении НМГ далтепарина (начало терапии со сроков до 16 нед. беременности) у беременных без тромбофилии. Было отмечено снижение этих осложнений с 23,6 до 5,5%. Работы Riyazi и соавт. отмечают снижение частоты повторных ПЭ или СЗРП у женщин с тромбофилией на фоне терапии надропарином и аспирином 80 мг/сут. Подобное исследование Kupfermink и соавт. с использованием эноксапарина и 100 мг аспирина показывает более высокий процент живорождения и большую массу тела у новорожденных по сравнению с предыдущими беременностями без антикоагулянтной терапии.

Gris и соавт. исследовали низкие дозы аспирина и НМГ у пациенток с СПП и тромбофилией (FV Leiden, Prothrombin G20210A или дефицит протеина S). Было рандомизировано 160 женщин с репродуктивными потерями после 10 нед. беременности: одна группа во время следующей беременности получала НМГ эноксапарин 40 мг/сут с 8 нед. гестационного срока. Исследование демонстрирует успешный исход беременности у 86% женщин в группе НМГ и у 29% — в группе получавших монотерапию аспирином.

Однако ряд исследователей не подтверждают наличие связи между тромбофилией и плацента-ассоциированными осложнениями беременности и эффективностью антикоагулянтной терапии в профилактике этих осложнений [Dolitzky M. et al., 2006].

Наши исследования и клинический опыт более 10 лет свидетельствуют о наличии этиопатогенетической связи меду тромбофилией и акушерскими осложнениями и о высокой эффективности антикоагулянтной профилактики при условии ее раннего начала — с преконцепционного периода.

Мы обследовали 500 пациенток с СПП. Из них 80 — с венозным тромбоэмболизмом в анамнезе, с отслойкой плаценты — 100 (в т.ч. 10 с многоплодной беременностью после ЭКО), с антенатальной гибелью плода — 100, с тяжелой преэклампсией — 160 и 500 здоровых женщин составили группу контроля. Всех женщин обследовали на наличие генетических форм тромбофилии и АФА.

Антитромботическая профилактика была начата с фертильного цикла и продолжалась во время беременности во всех группах, кроме пациенток с ПЭ, диагностированной во время беременности. Терапия у этих женщин была назначена после развития клинических симптомов ПЭ.

Образцы крови протестированы на уровень гомоцистеина, АФА; FV Leiden, протромбин G20210A,

Таблица 22.3

Острые осложнения в акушерстве и перинатальные исходы при тяжелой преэклампсии (ПЭ) с и без тромбофилии (по G. Mello и соавт., 2005)

Осложнения/исходы	Тяжелая ПЭ		Odds Ratio (95% CI)	P
	с тромбофилией, % (n = 206)	без тромбофилии, %		
ПЭ в сроке < 28 нед. беременности	57,3	13,0	5,7 (3,6–9,2)	0,000001
HELLP-синдром	20,9	24,5	0,8 (0,5–9,2)	0,45
ПОНРП	12,1	5,0	2,6 (1,2–6,0)	0,017
ДВС	11,2	4,5	2,7 (1,1–6,4)	0,021
Острая почечная недостаточность	5,2	1,5	1,8 (1,5–2,2)	0,00064
Отек легких	3,9	2,0	1,3 (0,8–2,0)	0,38
Эклампсия	3,4	3,0	1,1 (0,3–3,9)	0,95
Роды до 28 нед. беременности	56,8	17,5	6,2 (3,8–10,1)	0,000001
СЗРП	60,6	30,5	3,5 (2,3–5,4)	0,000001
Перинатальная смертность	9,2	1,5	1,7 (1,5–2,2)	0,00064

Примечание: ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; СЗРП — синдром задержки роста плода; HELLP-синдром — гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения.

мутации MTHFR C677T, тромбофилический полиморфизм генов PAI-1, тромбоцитарных рецепторов GPIa, GPIIIa, ангиотензинпревращающего фактора, фибриногена, тканевого активатора плазминогена, фактора Хагемана.

К критериям тромбофилии были отнесены:

- наличие антифосфолипидного синдрома, мутации FV Leiden, протромбина, гипергомоцистеинемия, их комбинации или комбинации с полиморфизмами генов;
- 3 или более гомозиготные формы полиморфизмов генов;
- 5 или более гетерозиготных полиморфизмов генов.

Материнская тромбофилия была выявлена у 75% пациенток с СПП, у 80% — с отслойкой плаценты, у 100% — с венозной тромбоэмболией, у 75% — с антенатальной гибелью плода, у 96,4% женщин — с повторными ПЭ в анамнезе, у 70% — с ПЭ во время беременности. В контрольной группе тромбофилию отметили в 14,5% случаев:

RR при потери плода = 3,23 [2,33; 4,48];
RR при повторных ПЭ = 4,79 [3,44; 6,67];
RR при одной ПЭ = 3,13 [2,06; 4,75],

где RR — коэффициент риска.

Пациенткам с тромбофилией назначали профилактическое лечение с фертильного цикла. Эта терапия включала эноксапарин 40 мг/сут (если молекулярные маркеры тромбофилии были высокими), омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, фолиевую кислоту (в случаях гипергомоцистеинемии — 4–6 мг/сут), витамины группы В, аспирин в дозе 75 мг/ сут у пациенток с АФС и гиперактивностью тромбоцитов. Пациентки с АФА также получали натуральный прогестерон.

Базовым лечением во время беременности был НМГ.

У абсолютного большинства женщин с СПП в анамнезе (96%) родились живые здоровые дети. У 20% из них родоразрешение проводилось путем операции кесарева сечения.

В группе женщин с повторной ПЭ в анамнезе, получавших профилактическое лечение с фертильного цикла, не было случаев развития тяжелой или умеренной ПЭ. У 16% женщин развилась легкая форма ПЭ в конце III триместра беременности. У пациентов, которые получали лечение после начала ПЭ, оно было неэффективно. У 48% женщин возникла умеренная ПЭ и у 52% наблюдалось ухудшение заболевания с развитием тяжелых форм ПЭ.

22.5. Современная концепция и теория двухступенчатой модели преэклампсии

Как указывалось ранее, гипоперфузия плаценты, отмеченная еще в 1939 г. Ernest Page в качестве главного фактора ПЭ, до сегодняшнего дня рассматривается как основная причина ПЭ. Однако в последние годы была предложена двухступенчатая модель ПЭ Оксфордской группой (Oxford Group) и поддержана и развита Roberts:

1-й этап — снижение перфузии плаценты;
2-й этап — материнский ответ на снижение перфузии — активация материнских эндотелиальных клеток и развитие «материнского» синдрома в рамках ПЭ.

В условиях гипоперфузии плаценты, возможно, в материнский кровоток высвобождаются факторы, которые и вызывают активацию эндотелиальных клеток и дисфункцию эндотелия.

Примерно до 10 нед. гестации эмбрион существует в условиях низкого содержания кислорода и питательных веществ, предоставляемых железами эндометрия. Примерно в 10 нед. гестации материнские сосуды начинают кровоснабжать эмбриональную плаценту, так как межворсинчатое пространство васкуляризируется. Плацентарный цитотрофобласт реагирует на среду с низким содержанием кислорода пролиферацией, а с последующим увеличением концентрации кислорода — снижением пролиферации и дифференцировкой до инвазивного фенотипа. Спиральные артерии, которые стандартно имеют мышечный слой, в результате агрессивной инвазии трофобласта теряют не только его, но и эндотелий, а также и внутренний эластический слой. Это изменение распространяется до внутренней $^1/_3$ миометрия. Такая глубина «разрушения» сосудов крайне важна для предотвращения последующего сокращения сосудов в ответ на гуморальные или нервные вазопрессорные сигналы. В условиях ПЭ некоторые сосуды подвергаются незначительному ремоделированию на уровне децидуального сегмента, а некоторые сосуды и вовсе не подвергаются ремоделированию.

Морфологические изменения плаценты связаны в основном с ишемией плаценты при ранней ПЭ и формированием участков с инфарктами. Плацентарные изменения при тяжелой ПЭ и СЗРП очень похожи. Кроме того, форма плаценты при ПЭ также может быть характерной. При нормальной беременности она в основном круглая, при ПЭ — продолговатая. Barton

предположил, что такие аномальные формы плаценты связаны со снижением эндоваскулярной инвазии. При «нормальной» инвазии трофобласта материнские спиральные артерии буквально «закупориваются» трофобластом на период времени, достаточный для ремоделирования сосудов и уменьшения скорости кровотока в межворсинчатом пространстве.

Обычно инвазия наиболее выражена в центре плаценты и в меньшей — с удалением на периферию. По периферии, где инвазия меньше, ворсины повреждаются. Это происходит вследствие механических факторов и избыточных реакций оксидантного стресса. Некроз ворсинок по периферии способствует формированию круглой плаценты. В условиях генерализованного снижения «закупорки» трофобластом артерий в результате дефектов инвазии, некроз ворсин более выражен и способствует образованию необычных форм. Согласно этой гипотезе, более толстая плацента — ответ на повреждение клеточных колоний и ворсинок высокой скоростью кровотока в нетрансформированных спиральных артериях.

Гистологические изменения в плаценте при ПЭ и внутриутробной задержке роста плода (ВУЗРП) также способствуют снижению перфузии. Чаще они обнаруживаются при ранней ПЭ и ВУЗРП и включают усиление ветвления ворсинок, большие и многочисленные синцитиальные узлы и склерозирование недоразвитых ворсинок. Предполагается, что большинство этих изменений связано с низкой оксигенацией, вторичной к гипоперфузии. Усиление ветвления ворсинок способствует увеличению площади поверхности для обмена. Это может быть реакцией адаптации на уменьшение доставки кислорода. Таким образом, гипоксия увеличивает морфогенез ветвления.

На роль связующего звена от плаценты к материнскому кровотоку среди других возможных факторов основные претенденты — синцитиотрофобластные микрочастицы (СТБМ), которые могут быть вовлечены в патогенез ПЭ. Оказалось, что СТБМ были увеличены при ПЭ и в основном при тяжелых формах, но не при ВУЗРП. Это косвенно подтверждает роль этих частиц в материнском синдроме при ПЭ.

ПЭ ассоциирована с высокими концентрациями циркулирующей бесклеточной фетальной ДНК (бфДНК) в материнской плазме. Кроме того, более высокие концентрации бфДНК чаще обнаруживаются у беременных с тяжелой ПЭ, чем у пациенток с ВУЗРП (изолированной) и в контрольной группе.

Материнская бесклеточная ДНК так же увеличена при ПЭ и является показателем повреждения материнских тканей.

В условиях плацентарной гипоксии при ПЭ высвобождается аденозинтрифосфат, и его распад увеличивается, уровень аденозина также выше при тяжелых формах ПЭ, но не при ВУЗРП.

Основными причинами высвобождения СТБМ считаются апоптоз и некроз. При этом *для ПЭ больше характерны некроз* и СТБМ в результате избыточного некроза. Некротические СТБМ в отличие от апоптотических, вызывают воспалительные реакции в эндотелии материнских сосудов, тем самым внося свой вклад в патофизиологию ПЭ. Апоптотические СТБМ обнаруживаются и при ВУЗРП. Huppertz предположил, что увеличение СТБМ при ПЭ связано с *очень ранним* дефектом развития синцитиотрофобласта, чего нет при ВУЗРП. Аномальная дифференциация синцитиотрофобласта приводит к избыточному некрозу и высвобождению некротического материала в материнский кровоток.

Подвиды преэклампсии. Как выше указывалось, понятие преэклампсия носит фенотипический характер и основывается на наличии нескольких клинических и лабораторных проявлений. Выбор артериального давления и протеинурии считается чисто историческим и не отражает патофизиологии происходящих процессов. Разделение АД > 140/90 мм рт. ст. также носит условный характер. В то же время попытки связать патогенез ПЭ *только* с нарушением ремоделирования спиральных сосудов с уменьшенной доставкой питательных веществ и кислорода также сомнительны, хотя, безусловно, в патогенезе ПЭ этот 1-й этап нарушений имеет место. Но при ВУЗРП без ПЭ также снижен «приток» питательных веществ к плоду.

Клинические подвиды ПЭ с ранним и поздним началом, связанные и не связанные со ВУЗРП ставят вопрос: *это различные по своей природе и происхождению заболевания или одно и то же заболевание с количественным отличием нарушений?* Однако сегодня большую популярность получила концепция, согласно которой *преэклампсия с поздним началом является материнским заболеванием, а с ранним началом — плацентарным заболеванием.*

Работы Rajakumar и соавт. демонстрируют, что индуцированный гипоксией фактор (HIF-белок) и продукты HIF-активации увеличены в плаценте при ПЭ, но не ВУЗРП. Возможно, плацента при ВУЗРП либо в меньшей степени подвергается оксидантному стрессу и гипоксии, чем при ПЭ, либо она не реагирует на эти вредоносные факторы. Существует также разни-

ца размера плаценты/плода при ПЭ и ВУЗРП, когда маловесные новорожденные при ПЭ имеют меньшее фетоплацентарное соотношение, чем новорожденные с ВУЗРП без ПЭ.

По-видимому, поздние ПЭ во многом связаны с морбидным фоном женщин и реакциями дезадаптации в условиях активации ССВО в III триместре как одного из механизмов подготовки организма к родам.

Однако большинство исследований на сегодняшний день не лишены недостатков, а потому стройная концепция этиопатогенеза различных форм и подвидов ПЭ по-прежнему далека от совершенства.

22.6. Преэклампсия и HELLP–микроангиопатические синдромы

22.6.1. Понятие о микроангиопатических синдромах

Тяжелые формы ПЭ и HELLP-синдрома с современных позиций рассматриваются как микроангиопатические синдромы. Тромботическая микроангиопатия — термин, обозначающий диссеминирование отложений микротромбов из агглютинированных тромбоцитов в сосудах микроциркуляции — артериолах и капиллярах. Наиболее яркими формами тромботической микроангиопатии (ТМА) считаются тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром. Однако целый ряд угрожающих жизни синдромов, помимо ТТП и ГУС, также могут иметь место во время беременности, отсюда необходима их дифференциальная диагностика, поскольку они тоже относятся к микроангиопатическим, но с разным этиопатогенезом. Помимо ТТП и ГУС, это КАФС, острая жировая дистрофия печени, непосредственно HELLP-синдром и ПЭ, ДВС, ГИТ 2-го типа, системная красная волчанка (табл. 22.4).

Подробнее о ТТП и ГУС (общее понятие, клинические проявления, частота возникновения, дефекты системы комплемента, принципы терапии ТТП/ГУС и т.п.) см. в гл. 16.

В последние годы, несмотря на существенные успехи в терапии ТТП, заболеваемость и смертность, связанные с ней, значительно возросли, особенно у южноафриканских женщин.

При появлении симптомов ТТП/ГУС в I триместре беременности вопрос о дифференциальной диагностике с HELLP-синдромом не встает, так как развитие последнего характерно только для поздних сроков беременности. При немедленном начале терапии с использованием плазмы возможно пролонгирование беременности.

Таблица 22.4

Типичные проявления микроангиопатий во время беременности

Проявления	Микроангиопатическая гемолитическая анемия	Тромбоцитопения	Коагулопатия	Артериальное давление	Абдоминальные симптомы	Поражение почек	Неврологические симптомы
ПЭ	+	+	±	+++	±	±	++
HELLP	+	+	±	+	+++	+	±
ТТП	++	+++	-	±	+	++	+++
ГУС	+	++	±	++	+	+++	±
ОЖДП	±	+	++	+	++	+	±
СКВ	+	+	±	+	±	++	+
АФС	+	++	±	++	-	++	++

Примечание: АФС — антифосфолипидный синдром; ГУС — гемолитико-уремический синдром; ОЖДП — острая жировая дистрофия печени; ПЭ — преэклампсия; СКВ — системная красная волчанка; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; HELLP-синдром — гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения.

ТТП/ГУС, индуцированная лекарственными препаратами. Некоторые химиотерапевтические препараты (*митомицин С, цисплатин* и др.) способны индуцировать развитие ТМА, называемой ГУС, ассоциированным с химиотерапией. Эндотелиальные клетки метаболизируют митомицин С до промежуточного метаболита, повреждающего эндотелиоциты. *In vitro* инкубация эндотелиоцитов с митомицином С не сопровождается их гибелью, но приводит к нарушению синтеза простациклина.

В редких случаях ТТП/ГУС развивается при приеме *тиклопидина* (1 случай на 1600 пациентов после стентирования коронарных артерий). При применении *клопидогрела*, антитромбоцитарного препарата, все более широко используемого в клинической практике, по данным Bennet и соавт. (2000), ТТП/ГУС наблюдалась в 11 случаях. У 10 пациентов патологический процесс развился в течение 2 нед. приема клопидогрела. Почему эти антитромбоцитарные препараты

вызывают ТМА, остается не до конца понятным и представляется парадоксальным. Более того, имеются данные об эффективности тиклопидина как дополнительного препарата в комбинированной терапии ТТП. Тиклопидин и клопидогрел блокируют аденозиновые рецепторы тромбоцитов, препятствуя их активации, экспрессии GPIIb/IIIa и их связыванию с фибриногеном и мультимерами vWF. Интересно, что ТТП, ассоциированная с этими препаратами, развивается у пациентов с дефицитом активности vWF-протеазы, что обусловлено образование антител IgG к ней. Возможно, что причина такого влияния антитромбоцитарных препаратов связана с определенной генетической предрасположенностью у пациентов.

Спорадическая (атипичная, эндемическая) форма ГУС — заболевание неизвестной этиологии, для которого не характерна сезонность. Составляет 10% всех случаев ГУС. От инфекционной ГУС отличается эпидемиологией, клиническими проявлениями и худшим прогнозом. Заболевание обычно начинается остро, без предшествующей диареи. В 30% случаев триггером может служить инфекция верхних дыхательных путей. Клиническая картина этой формы ГУС сходна с таковой при ТТП и характеризуется развитием тромбоцитопении, гемолитической анемии, лихорадки, поражением почек и нервной системы. В $^1/_3$ случаев первый признак заболевания — развитие неврологической симптоматики. Неврологические симптомы обычно доминируют в клинической картине, однако быстро исчезают в течение 48 ч после терапии свежезамороженной плазмой (СЗП). Отмечается склонность к рецидивированию заболевания.

Семейная форма ТТП/ГУС относится к наследственно обусловленной и имеет плохой прогноз. Хроническая почечная недостаточность развивается в 50–100% случаев, рецидив заболевания после трансплантации почки — в 50%.

Отдельно выделяют рецидивирующую форму заболевания, которая обусловлена генетическим дефектом, наследственно обусловленным или возникшим в результате спорадической мутации. Тяжелым вариантом такой рецидивирующей формы ТТП/ГУС является частая или хронически рецидивирующая форма, при которой повторные эпизоды возникают менее чем через месяц после установления ремиссии.

Врожденная форма ТТП (синдром Апшоу–Шульмана). Синдром Апшоу–Шульмана — микроангиопатия неизвестной этиологии, которая проявляется развитием тромбоцитопении и микроангиопатического гемолиза сразу после рождения. Ремиссия наступает примерно через 2 нед. после применения СЗП. Возможно развитие почечной недостаточности, которая хорошо поддается терапии СЗП. В этом случае синдром Апшоу–Шульмана трудно дифференцировать с ГУС.

Молекулярные механизмы патогенеза ТТП/ГУС подробнее рассмотрены в пар. 4.7 и гл.16. Особый интерес для понимания патогенеза тромботических тяжелых сосудистых акушерских осложнений представляет изучение роли дефицита протеазы ADAMTS-13.

Как было отмечено ранее (см. пар. 4.7), в настоящее время известно более 70 мутаций гена ADAMTS-13, приводящих к развитию наследственной ТТП, а также целый ряд приобретенных факторов риска развития дефицита ADAMTS-13, в частности к таким факторам относится циркуляция нейтрализующих антител, в роли которых могут выступать и АФА (табл. 22.5).

Таблица 22.5

Этиология, эпидемиология и патогенез тромботической микроангиопатии
(по B. Shenkman и соавт.)

ТМА	ТТП		ГУС
	врожденная	приобретенная	
Этиология	Мутация ADAMTS-13	Антитела к ADAMTS-13. Активация эндотелиальных клеток	*E. coli* или др. микроорганизмы
Эпидемиология	≤ 1 случаев/год/млн	5–10 случаев/год/млн	1–5 случаев/год/млн, в основном дети
Патогенез	Дефекты расщепления мультимеров vWF, массивная секреция ультратяжелых мультимеров vWF, повышенная депозиция тромбоцитов в условиях гемодинамических нарушений, окклюзия сосудов микроциркуляции		Интоксикация *Shiga*-подобным токсином (*verotoxin*)

Примечание: ГУС — гемолитико-уремический синдром; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; vWF — фактор фон Виллебранда; ТМА — тромботическая микроангиопатия.

акушерство.ру

Несмотря на то что клиническая картина различных типов ТМА похожа, нельзя утверждать, что этиология и патогенез ТТП уникальны. Так, только «классическая» ТТП ассоциирована с глубоким дефицитом ADAMTS-13 активности и аккумуляцией ультратяжелых мультимеров vWF в кровотоке (см. табл. 22.5). Более того, недавние исследования свидетельствуют, что только дефицит ADAMTS-13 — недостаточное условие для клинической манифестации ТТП. При приобретенной ТТП не ясно, какие факторы способствуют формированию антител против ADAMTS-13 или «заставляют» эндотелий секретировать в кровоток ультратяжелые мультимеры vWF. Кандидатами в эти факторы могут быть беременность, антитромбоцитарные препараты (тиклопидин, клопидогрел), АФА, иммуносупрессивные препараты, инфекции, ВИЧ-инфекция и пр. Этиология ГУС чаще ассоциирована с *E. coli*, продуцирующей *Shiga*-подобный токсин. Этот тип ТМА не сопровождается тяжелым дефицитом активности ADAMTS-13 (табл. 22.6).

Частота ТМА значительно выше у больных с генетической тромбофилией, в частности с мутацией FV Leiden, даже при нормальной активности ADAMTS-13.

Принципы диагностики ТТП (также см. гл. 16). Как уже указывалось, беременность считается предрасполагающим фактором развития ТТП. Так, все случаи ТТП у женщин, связанные с беременностью, примерно составляют 10–25%, а развившиеся в репродуктивном возрасте — 45% (данные регистра Oklahoma). Другие частые микроангиопатические синдромы во время беременности — ПЭ и HELLP-синдром — могут осложнить своевременную диагностику ТТП. Гестационная тромбоцитопения, которая развивается в среднем у 7% беременных и является диагнозом исключения, может объяснить снижение количества тромбоцитов, если все остальные лабораторные параметры в норме.

Тромбоцитопения определяется как количество тромбоцитов менее 150×10^9/л. В условиях физиологического течения беременности она считается результатом повышенной деструкции и/или сниженной продукции тромбоцитов. Примерно 75% всех случаев тромбоцитопении во время беременности составляет как раз гестационная тромбоцитопения. Редко количество тромбоцитов падает ниже 70×10^9/л, типично в III триместре, и возвращается к нормальным значениям в течение 12 дней после родов. Возможно гестационная тромбоцитопения связана с эффектом гемодилюции и деструкцией тромбоцитов в плаценте. При этом риск кровотечения для матери и плода очень низкий. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура развивается примерно у 5% беременных с тромбоцитопенией в результате иммунообусловленной периферической деструкции тромбоцитов.

ПЭ и HELLP-синдром — причины примерно 21% всех случаев тромбоцитопении во время беременности. При этом количество тромбоцитов возвращается к нормальному в течение 5–10 дней после родов.

При ТТП количество тромбоцитов, как правило, падает ниже 50×10^9/л, присутствует анемия (гемолитическая), вторичная к фрагментации эритроцитов, которая ассоциирована с острым потреблением (расходованием) фолатов. Мазок периферической крови демонстрирует полихромазию (ретикулоцитоз), анемию, тромбоцитопению, фрагментированные эритроциты (шистоцитоз). Лактатдегидрогеназа часто повышена, как результат тяжелой ишемии тканей, повышен уровень непрямого билирубина, снижен или отсутствует гаптоглобин.

Клиническая картина ТТП (типичной формы) включает лихорадку, неврологическую и почечную симптоматику. ГУС характеризуется продромальной диареей и тяжелой почечной недостаточностью.

Однако атипичный «Д$^-$» (диарея-негативный) ГУС больше характерен для беременности нежели «Д$^+$» (диарея-положительный) ГУС, хотя частота его составляет 1/25 000 беременностей и в основном развивается в послеродовом периоде. Атипичный ГУС может быть семейный и чаще имеет худший прогноз по сравнению с типичным: смертность составляет 25% и в 50% может быть причиной ХПН в дальнейшем.

Таблица 22.6

Параметры ADAMTS-13 при тромботической микроангиопатии (ТМА)

Критерий	Врожденная ТТП	Приобретенная ТТП	Другие ТМА
Антиген	Очень низкий или отсутствует	Низкий или варьирует	Нормальный или незначительно снижен
Активность	≤ 5%	≤ 5% или варьирует	30–100%
Ингибитор	Отсутствует	Чаще присутствует	Чаще отсутствует

Примечание: ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Типичные проявления ГУС — микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и поражение почек. В первую очередь патологические изменения касаются почечных артериол и интерлобулярных артерий с отеком эндотелиальных клеток.

Лечение ГУС подразумевает трансфузию эритроцитарной массы, контроль АД, почечный диализ. Терапия СЗП в ряде случаев описана успешной.

Помимо анализа клинических проявлений, мазка периферической крови, весьма обоснованно определение уровня и активности ADAMTS-13, а также антител к ADAMTS-13 и ультратяжелых мультимеров vWF.

22.6.2. HELLP-синдром

Впервые сочетание тяжелой эклампсии, гемолиза и тромбоцитопении было описано Stahnke в 1922 г.

В 1954 г. Pritchard и соавт. впервые описали три случая ПЭ, при которых развились внутрисосудистый гемолиз, тромбоцитопения и нарушение функции печени. Также в 1976 г. они наблюдали 95 женщин с ПЭ, причем пациентки с тромбоцитопенией составили 29%, а с анемией — 2%. В это же время Goodlin описал 16 женщин с тяжелой ПЭ, сопровождавшейся тромбоцитопенией и анемией, и назвал это заболевание «великим подражателем», так как проявления ПЭ могут быть необычайно разнообразны.

Термин *HELLP-синдром* (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) был впервые введен в клиническую практику Weinstein в 1982 г. как чрезвычайно прогрессирующая форма ПЭ, сопровождающаяся развитием микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении и повышением концентрации печеночных ферментов.

HELLP-синдром среди беременных с ПЭ встречается, по обобщенным данным мировой литературы, в 2–20% случаев и характеризуется высокой материнской (от 3,4 до 24,2%) и перинатальной (7,9%) смертностью.

Около 15% женщин с HELLP-синдромом не имеют типичных признаков преэклампсии — протеинурии и гипертензии. Примерно $^{2}/_{3}$ диагнозов HELLP-синдрома ставятся во время беременности, чаще между 27-й и 37-й неделей у женщин белой и желтой расы и повторнородящих в возрасте старше 34 лет; значительно реже (почти в 2,2 раза) HELLP-синдром возникает среди восточно-индийской популяции.

По данным Sibai и соавт. (1993), HELLP-синдром может развиться как до родов (в 30% случаев), так и после них (70%). У последней группы женщин риск развития острой почечной и дыхательной недостаточности выше. Признаки HELLP-синдрома могут быть в течение 7 сут после родов и наиболее часто проявляются в течение первых 48 ч после родов.

Помимо общих проявлений ПЭ (отеков, протеинурии, гипертензии) HELLP-синдром характеризуется гемолизом, тромбоцитопенией, повреждением печени. Эти клинические проявления приводят к серьезным осложнениям (к развитию эклампсии, почечной недостаточности, внутричерепного кровоизлияния, субкапсулярной гематомы, ДВС-синдрому).

Клиническая картина HELLP-синдрома характеризуется быстрым нарастанием симптомов и часто проявляется резким ухудшением состояния беременной и плода (табл. 22.7).

Таблица 22.7

Симптомы HELLP-синдрома

Симптомы	Клинические проявления
Специфические	Гемолиз, увеличение печеночных ферментов, тромбоцитопения
Неспецифические	Головная боль, утомление, недомогание, тошнота, рвота, боли в животе, в правом подреберье
Характерные	Желтуха, рвота с кровью, кровоизлияния в местах инъекций, нарастающая печеночная недостаточность, судороги

Первоначальные проявления неспецифичны и включают головную боль, утомление, недомогание, тошноту, рвоту, боли в животе и особенно в области правого подреберья. Ранними клиническими симптомами HELLP-синдрома могут быть тошнота и рвота (86%), боли в эпигастральной области и правом подреберье (86%), выраженные отеки (67%). Наиболее характерные проявления заболевания — желтуха, рвота с кровью, кровоизлияние в местах инъекций, нарастающая печеночная недостаточность. Неврологическая симптоматика включает головную боль, судороги, симптомы повреждения черепно-мозговых нервов, в тяжелых случаях — развитие комы. Не исключены нарушения зрения, отслойка сетчатки и кровоизлияния в стекловидное тело.

Одним из признаков развивающегося HELLP-синдрома могут быть гепатомегалия и признаки раздражения брюшины. Раздражение диафрагмального нерва увеличивающейся печенью способно вызвать распространение боли в области перикарда, плевры и плеча, а также желчного пузыря и пищевода.

Часто лабораторные изменения при HELLP-синдроме возникают задолго до описанных жалоб и клинических проявлений. Одним из основных и первых симптомов HELLP-синдрома считается гемолиз (микроангиопатическая гемолитическая анемия), который определяется при наличии в мазке периферической крови сморщенных и деформированных эритроцитов, фрагментов эритроцитов (шистоцитов), полихромазии. Причина гемолиза — разрушение эритроцитов при их прохождении через суженные микрососуды с поврежденным эндотелием и фибриновыми отложениями. Фрагменты эритроцитов скапливаются в спазмированных сосудах с выделением веществ, способствующих агрегации. Разрушение эритроцитов приводит к увеличению в крови содержания ЛДГ и непрямого билирубина. Накоплению непрямого билирубина способствует также гипоксия, развивающаяся в результате гемолиза эритроцитов и ограничивающая активность ферментов гепатоцитов. Избыток непрямого билирубина обусловливает окрашивание кожи и слизистых оболочек.

Нарушение кровотока во внутрипеченочных сосудах из-за отложения в них фибрина и развитие гипоксии приводит к дегенерации гепатоцитов и появлению маркеров цитолитического синдрома (увеличение печеночных ферментов) и синдрома печеночно-клеточной недостаточности (снижение белоксинтезирующей функции, уменьшение синтеза факторов свертывания крови, приводящее к развитию кровоточивости). Ишемическое повреждение печени объясняется снижением портального кровотока вследствие отложения фибрина в печеночных синусах и спазмом печеночной артерии, что подтверждают данные доплерографического исследования. В послеродовом периоде тонус печеночной артерии приходит в прежнее состояние, в то время как портальный кровоток, в норме обеспечивающий 75% печеночного кровотока, из-за отложений фибрина восстанавливается гораздо медленнее.

Вследствие обструкции кровотока в дистрофически измененных гепатоцитах наступает перерастяжение глиссоновой капсулы, что ведет к появлению типичных жалоб на боли в правом подреберье, эпигастрии. Повышение внутрипеченочного давления может способствовать возникновению субкапсулярной гематомы печени и ее разрыву при малейшем механическом воздействии (повышение внутрибрюшного давления при родах через естественные родовые пути, пособие по Кристеллеру и т.д.). Спонтанный разрыв печени считается редким, но тяжелым осложнением при HELLP-синдроме. По данным мировой литературы, частота разрыва печени при HELLP-синдроме составляет 1,8%, при этом показатель материнской смертности достигает 58–70%.

Тромбоцитопения при HELLP-синдроме вызвана истощением тромбоцитов вследствие образования микротромбов при повреждении эндотелия и потреблением в процессе ДВС. Характерно уменьшение времени полужизни тромбоцитов. Обнаружение повышения уровня предшественников тромбоцитов в периферической крови свидетельствует о перераздражении тромбоцитарного ростка.

Тяжесть тромбоцитопении значительно определяет материнскую заболеваемость и смертность, скорость обратного развития симптомов HELLP-синдрома в послеродовом периоде, риск рецидива заболевания, перинатальные исходы и необходимость плазмафереза. В связи с этим была предложена т.н. «Mississippi triple class system» — прогностическая система оценки тяжести HELLP-синдрома. Пациентки с количеством тромбоцитов менее 50 тыс./мкл относятся к «классу 1» (частота кровотечений 13%); 50–100 тыс./мкл — к «классу 2» (частота кровотечений 8%); от 100 тыс./мкл — к «классу 3» (риск кровотечений отсутствует). Пациентки с HELLP-синдромом «класса 1» имеют высочайшую частоту перинатальной заболеваемости и смертности и более длительный период выздоровления после родов.

Triagarajan и соавт. также обнаружили прямую корреляцию между тяжестью тромбоцитопении и поднятием уровня трансаминаз. Уровни аланин- и аспартатаминотрансферазы (АЛТ и АСТ) могут быть повышены в 100 раз, и, напротив, не так выражен рост показателей щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего билирубина.

Лабораторные изменения максимально проявляются в послеродовом периоде (в течение 24–48 ч после родов), в это же время разворачивается и полная клиническая картина HELLP-синдрома. Интересно, что, в отличие от HELLP-синдрома, при тяжелой форме ПЭ регресс лабораторных и клинических симптомов происходит, как правило, в течение первых суток послеродового периода. Кроме того, в отличие от тяжелой формы ПЭ, наиболее часто встречающейся у первородящих, среди больных HELLP-синдромом довольно высок процент многорожавших (42%).

Возможно появление лишь одного или двух типичных признаков HELLP-синдрома. HELLP-синдром при этом называют «частичным» или *ELLP-синдромом* (при отсутствии признаков гемолиза). У женщин

с «частичным» HELLP-синдромом прогноз более благоприятный. Van Pampus и соавт. (1998) свидетельствуют о возникновении тяжелых осложнений (эклампсия, отслойка нормально расположенной плаценты, ишемия головного мозга) в 10% случаев при ELLP-синдроме и в 24% — при HELLP-синдроме. Однако другие исследования не подтверждают различий в исходах при ELLP- и HELLP-синдромах.

Классическая триада симптомов ПЭ (отеки, протеинурия, гипертензия) при HELLP-синдроме наблюдается только в 40–60% случаев. Так, только у 75% женщин с HELLP-синдромом уровень АД превышает 160/110 мм рт. ст., а у 15% выявляется диастолическое АД < 90 мм рт. ст. Протеинурия легкой степени обнаруживается у 9% пациенток с HELLP-синдромом, и протеинурия не возникает вообще у 16% [O'Brian et al., 2005]. Таким образом, врач должен быть готов к тому, что HELLP-синдром может развиться у женщин без явных признаков тяжелой ПЭ. *Особенную настороженность должны вызывать жалобы на боли в правом подреберье.*

Исключительно высоки материнские и перинатальные осложнения HELLP-синдрома (табл. 22.8).

Таблица 22.8

Материнские осложнения при HELLP-синдроме

Осложнения	Sibai (1993)	Tanner (1996)	Audinert (1996)	Wallenbourg (1996)
	n = 442	*n* = 43	*n* = 67	*n* = 192
Острый ДВС-синдром	21%	39%	15%	3%
Острая почечная недостаточность	8%	32%	3%	1%
Отек легких	6%	7%	8%	0%
Субкапсулярная гематома печени	1%	2%	1,5%	1%
Кровотечение после кесарева сечения	?	12%	21%	5%
Смертность	1%	0%	1,5%	0%

Примечание: ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; HELLP-синдром — гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения.

По обобщенным данным Egerman и соавт. (1999), материнская смертность при HELLP-синдроме достигает 11%, хотя по более ранним сведениям Sibai и соавт. — 37%. Перинатальные осложнения обусловлены тяжестью состояния матери, преждевременным рождением плода (81,6%), внутриутробной задержкой развития плода (31,6%). По данным Eeltnic и соавт. (1993), исследовавших уровень перинатальной смертности у 87 женщин с HELLP-синдромом, в 10% случаев развивается перинатальная гибель плода, а еще у 10% женщин ребенок погибает на 1-й неделе жизни. У детей (рожденных от матерей с HELLP-синдромом) наблюдаются характерные симптомы: тромбоцитопения — у 11–36%; лейкопения — у 12–14%; анемия — у 10%; ДВС-синдром — у 11%; соматическая патология — у 58%. Также в 3–4 раза чаще развиваются респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (36%) и нестабильность сердечно-сосудистой системы (51%). Интенсивная терапия новорожденных должна с первых же часов включать в себя профилактику и борьбу с коагулопатией. Тромбоцитопения новорожденных при HELLP-синдроме встречается в 36% случаев, что может привести к развитию у них кровоизлияний и поражений нервной системы. Согласно Abramovici и соавт. (1999), проанализировавших 269 случаев беременностей, осложненных HELLP-синдром, тяжелой пре- и эклампсией, при своевременной диагностике и адекватном лечении уровень перинатальной смертности при HELLP-синдроме не превышает аналогичный показатель при тяжелой форме пре- и эклампсии.

Патологоанатомическая картина при HELLP-синдроме. Посмертные изменения при HELLP-синдроме включают тромбоцитарно-фибриновые микротромбы и множественные петехиальные кровоизлияния. На аутопсии характерны полисерозит и асцит, двусторонний экссудативный плеврит, множественные петехиальные кровоизлияния в брюшину и ткани поджелудочной железы, субкапсулярные гематомы и разрывы печени.

Классическое повреждение печени, связанное с HELLP-синдромом — это перипортальный или очаговый паренхиматозный некроз. Иммунофлюоресцентные исследования выявляют микротромбы и отложения фибрина в синусоидах. По данным Barton и соавт. (1992), исследовавших 11 образцов печени, полученных при биопсии во время кесарева сечения у женщин с HELLP-синдромом, корреляция между степенью гистологических изменений печени и выраженностью клинико-лабораторных симптомов отсутствует.

По данным Minakami и соавт. (1988), исследовавших 41 образец печени умерших от HELLP-синдрома,

гистологически различить острую жировую дистрофию печени (ОЖДП) и HELLP-синдром невозможно. Как и при ОЖДП, так и при HELLP-синдроме отмечаются вакуолизация и некроз гепатоцитов. Однако если при ОЖДП эти изменения располагаются в центральной зоне, то при HELLP-синдроме в большей степени присутствует перипортальный некроз. Авторы делают вывод о единстве патогенетических механизмов ПЭ, HELLP-синдрома и ОЖДП. ОЖДП — относительно редкая патология, развивающаяся в III триместре беременности. При этой патологии, как и при HELLP-синдроме, необходимо экстренное родоразрешение, что позволяет значительно улучшить прогноз для матери и ребенка.

Основы патогенеза HELLP-синдрома. Этиология и патогенез HELLP-синдрома остаются не до конца изученными. В настоящее время ключевым звеном патогенеза HELLP-синдрома считаются повреждение эндотелия и развитие микроангиопатии. Характерные особенности HELLP-синдрома — активация коагуляции с отложением фибрина в просвете сосудов, чрезмерная активация тромбоцитов, проявляющаяся в их ускоренном потреблении и развитии тромбоцитопении.

Все больше подтверждений о роли системного воспаления в патогенезе ПЭ. Возможно, в основе HELLP-синдрома лежит чрезмерная прогрессирующая активация процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции, что приводит к развитию коагулопатии и мультиорганной дисфункции. Несомненно, также участие в патогенезе HELLP-синдрома системы комплемента. По данным Barton и соавт. (1991), иммунные комплексы при HELLP-синдроме обнаруживаются в печеночных синусах и даже при пункционной биопсии эндокарда. Возможно, аутоиммунный механизм повреждения с вовлечением системы комплемента обусловлен аутоиммунной реакцией к полуаллотрансплантатному плоду. Так, в сыворотке больных с HELLP-синдромом обнаруживаются антитромбоцитарные и антиэндотелиальные аутоантитела. Активация системы комплемента оказывает стимулирующее действие на лейкоциты. При этом происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов (IL-6, -1β, TNF-α и пр.), что способствует прогрессированию воспалительного ответа. Дополнительное подтверждение роли воспаления в патогенезе HELLP-синдрома — обнаружение нейтрофильной инфильтрации ткани печени при иммунологическом исследовании.

Таким образом, сегодня эндотелиальная дисфункция считается ключевым этапом формирования HELLP-синдрома. В результате повреждения эндотелия и активации воспалительного ответа происходит активация процессов свертывания крови, что приводит к развитию коагулопатии, усилению потребления тромбоцитов, формированию тромбоцитарно-фибриновых микротромбов. Разрушение тромбоцитов способствует массивному выбросу вазоконстриктивных субстанций: тромбоксана A_2, серотонина. Повышенная активация тромбоцитов и эндотелиальная дисфункция приводят к нарушению равновесия тромбоксан-простациклиновой системы, участвующей в поддержании баланса системы гемостаза.

Не вызывает сомнения параллельное с развитием HELLP-синдрома внутрисосудистое свертывание крови. Так, ДВС-синдром отмечается у 38% женщин с HELLP-синдромом и обусловливает практически все клинические проявления и тяжелые осложнения HELLP-синдрома — ПОНРП, внутриутробную гибель плода, акушерские кровотечения, субкапсулярную гематому печени, разрыв печени, кровоизлияние в мозг. Наиболее часто изменения при HELLP-синдроме обнаруживаются в печени и почках, но эндотелиальная дисфункция может развиваться и в других органах, что сопровождается развитием сердечной недостаточности, ОРДС, ишемии мозга.

Таким образом, ПЭ уже сама по себе считается проявлением полиорганной недостаточности, а присоединение HELLP-синдрома свидетельствует о крайней степени активации процессов системного воспаления и повреждения органов.

По данным Sullivan и соавт. (1994), исследовавших 81 женщину, перенесшую HELLP-синдром, последующая беременность в 23% случаев осложняется развитием ПЭ или эклампсии, а в 19% случаев наблюдается рецидив HELLP-синдрома. Однако в последующих исследованиях Sibai и соавт. (1995) и Chames и соавт. (2003) отмечается меньший риск повторного развития HELLP-синдрома (4–6%). Sibai и соавт. показывают более высокий риск преждевременных родов, ВУЗРП, невынашивания беременности, перинатальной смертности при последующих беременностях у женщин, перенесших HELLP-синдром.

Достаточно высокий риск рецидива HELLP-синдрома и развития осложнений в последующих беременностях свидетельствуют о возможном наличии у таких женщин определенной наследственной предрасположенности. Так, по данным Kraus и соавт. (1998), у женщин, перенесших HELLP-синдром, выявляются повышенная частота резистентности к активированному протеину С и мутация FV Leiden.

akusher-ik.ru

Schlembach и соавт. (2003) обнаружили, что мутация FV Leiden в 2 раза чаще встречается у женщин с HELLP-синдром по сравнению со здоровыми беременными. Кроме того, сочетание HELLP-синдрома и тромбофилии ассоциировалось с более высоким риском развития ВУЗРП.

Moessmer и соавт. (2005) описали развитие HELLP-синдрома у женщины с гомозиготной мутацией гена протромбина 20210A. При этом у ребенка была обнаружена гетерозиготная мутация гена протромбина. Следует отметить, что частота мутации гена протромбина, тем более гомозиготная, в общей популяции невелика.

HELLP-синдром также считается достаточно редким осложнением беременности (0,2–0,3%). Кроме того, взаимосвязь между тромбофилией и повышенным риском HELLP-синдрома выявляется не во всех исследованиях. Однако наличие генетической тромбофилии, особенно в сочетании с аномалиями гемостаза у плода, может быть серьезным фактором риска для развития коагулопатии (в частности, HELLP-синдрома) во время беременности. Так, по данным Schlembach и соавт. (2003), тромбофилия плода может способствовать формированию микротромбов плаценты, нарушению плацентарного кровотока и возникновению ВУЗРП.

Altamura и соавт. (2005) описали женщину с HELLP-синдромом, осложнившимся развитием инсульта, у которой были выявлены гетерозиготные мутации генов MTHFR и протромбина. Беременность сама по себе представляет состояние, характеризующееся гиперкоагуляцией и развитием субклинического системного воспаления. Так, по данным Wiebers и соавт. (1985), частота инсультов у небеременных женщин в возрасте 15–44 лет составляет 10,7/1 000 000, тогда как при беременности риск инсульта возрастает в 13 раз. При наличии предшествующих аномалий гемостаза (генетической тромбофилии, АФС), беременность может послужить триггерным фактором к чрезмерной активации процессов системного воспаления и способствовать развитию коагулопатии, которая составляет патогенетическую основу целого ряда патологических синдромов: HELLP-синдрома, ПЭ, эклампсии, ДВС-синдрома, ВУЗРП.

С одной стороны, HELLP-синдром может быть первым проявлением наследственно обусловленной патологии гемостаза, с другой — генетический анализ на предмет наследственной тромбофилии позволяет выделить женщин, входящих в группу риска развития осложненной беременности, которые требуют особого внимания врачей и специфической профилактики.

Хотя возникновение тромботической микроангиопатии при HELLP-синдроме не исключено в результате влияния различных этиопатогенетических факторов, в последнее время появились данные о роли ADAMTS-13. Так, в исследовании P.M. Manucci, Lattuada и соавт. у всех женщин с HELLP-синдромом была снижена активность ADAMTS-13 (в среднем 31% от нормы) по сравнению со здоровыми беременными (71%) или небеременными женщинами (101%). В отличие от пациенток с ТТП, у которых снижение активности ADAMTS-13 значительно более выражено, при HELLP-синдроме активность ADAMTS-13 нормализуется (115%) как только HELLP-синдром подвергается обратному развитию. Инактивирующие (нейтрализующие) антитела к ADAMTS-13 при HELLP-синдроме не были обнаружены, в отличие от пациенток с приобретенной ТТП. Уровень vWF-антигена у пациенток с HELLP-синдромом отмечался достоверно выше, чем у пациенток с физиологическим течением беременности, возможно, в результате повреждения эндотелиальных клеток. Ультратяжелые мультимеры vWF в плазме пациенток с HELLP-синдромом при этом не обнаруживались, в отличие от пациенток с ТТП (врожденной и, в ряде случаев, приобретенной).

Развитие тромботической микроангиопатии помимо HELLP-синдрома характерно также для ТТП, ГУС, а также считается одним из проявлений КАФС. Это свидетельствует о возможном наличии единого механизма патогенеза этих заболеваний. Известно, что АФС ассоциируется с высокой частотой развития осложнений беременности: ВУЗРП, внутриутробной гибели плода, преждевременных родов, ПЭ. Кроме того, рядом исследователей описаны случаи проявления HELLP-синдрома у женщин с АФС, что еще раз подтверждает значение нарушений гемостаза как предрасполагающего фактора для HELLP-синдрома. Koenig и соавт. (2005) наблюдали женщину с АФС, у которой беременность осложнилась возникновением HELLP-синдрома, а после оперативного родоразрешения развилась клиническая картина КАФС с инфарктами печени, ЖКТ и костного мозга вследствие прогрессирующей микроангиопатии. Следует также учитывать, что HELLP-синдром может быть первым проявлением АФС. Поэтому у женщин с HELLP-синдромом необходим анализ на АФА.

Диагностика HELLP-синдрома. К диагностическим критериям HELLP-синдрома относятся следующие.

1. Тяжелая форма преэклампсии и эклампсия.
2. Гемолиз (микроангиопатическая гемолитическая анемия, деформированные эритроциты).

3. Повышение билирубина более 1,2 мг/дл.
4. Повышение лактатдегидрогеназы более 600 ЕД/л.
5. Увеличение печеночных ферментов (аминотрансфераз) АСТ > 70 ЕД/л.
6. Тромбоцитопения (количество тромбоцитов меньше 100×10^9/л).
7. Гемостазиограмма:
   - удлинение показателей $r + k$ тромбоэластограммы, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени;
   - повышение содержания D-димера, комплекса тромбин—антитромбин III;
   - снижение концентрации антитромбина III;
   - повышение уровня фрагментов 1+2 протромбина;
   - снижение активности протеина С (менее 57%);
   - циркуляция волчаночного антикоагулянта.
8. Определение уровня суточной протеинурии.
9. УЗИ печени.

Характерным признаком HELLP-синдрома считается также снижение концентрации гаптоглобина меньше 0,6 г/л.

Дифференциальную диагностику HELLP-синдрома следует проводить в первую очередь с заболеваниями печени (ОЖДП), внутрипеченочной холестатической желтухой; следует дифференцировать HELLP-синдром и с заболеваниями печени, которые могут обостряться при беременности, среди них синдром Бадда—Киари (тромбоз печеночных вен), вирусные заболевания, холелитиаз, хронический аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона—Коновалова. Сочетание гемолиза, повышения активности печеночных ферментов и тромбоцитопении может наблюдаться и при акушерском сепсисе, спонтанных разрывах печени у беременных, системной красной волчанке. В 1991 г. Goodlin описал 11 случаев ошибочной диагностики HELLP-синдрома у женщин с острой кардиомиопатией, расслаивающей аневризмой аорты, кокаиновой наркоманией, гломерулонефритом, гангренозным холециститом, СКВ и феохромацитомой. Следовательно, при выявлении тромбоцитопении, микроангиопатической анемии и признаков цитолиза, диагноз HELLP-синдрома может быть поставлен только при тщательной оценке клинической картины и исключении других причин указанных симптомов.

При подозрении на HELLP-синдром беременную необходимо госпитализировать в отделение интенсивной терапии (табл. 22.9).

Терапия HELLP-синдрома включает внутривенную инфузию магнезии для предотвращения экламптических судорог, введение жидкостей и электролитов, трансфузию эритро- и/или тромбомассы (по необходимости), введение глюкокортикоидов (если срок беременности меньше 34 нед.) и немедленное родоразрешение.

Главная задача лечения пациенток с преэклампсией — безопасность матери и рождение жизнеспособного плода, состояние которого не потребует оказания длительной и интенсивной неонатальной помощи. Инициальным в лечении считается госпитализация для оценки состояния матери и плода. Последующая терапия индивидуальна, в зависимости от состояния и гестационного срока. Ожидаемым результатом терапии у большинства пациенток с легкой формой заболевания должно быть благополучное завершение беременности. Результаты терапии у пациенток с тяжелой формой заболевания зависят как от состояния матери и плода при поступлении, так и срока гестации.

Таблица 22.9

Необходимый объем исследований при подозрении на HELLP-синдром

Критерий исследования	Лабораторные и инструментальные исследования
Гематологический	Гематокрит, тромбоциты, ПВ, АЧТВ, фибриноген, продукты деградации фибрина, мазок красной крови, кровь и моча на свободный гемоглобин
Сердечно-сосудистая система	ЭКГ, эхокардиография
Функция печени	АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, билирубин (непрямой), глюкоза крови, УЗИ органов брюшной полости, КТ (при болях в эпигастральной области и правом подреберье)
Функция поджелудочной железы	Амилаза плазмы
Функция почек	Диурез, мочевина, креатинин, мочевая кислота
Фетоплацентарный комплекс	Мониторинг состояния плода, УЗИ

Примечание: АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ПВ — протромбиновое время; ЩФ — щелочная фосфатаза.

akusher.ru

Основными проблемами в терапии HELLP-синдрома считаются флюктуирующее течение заболевания, непредсказуемое возникновение тяжелых материнских осложнений и высокая материнская и перинатальная смертность. Поскольку нет достоверных клинических и лабораторных четко обозначенных критериев прогноза и течения заболевания, исход HELLP-синдрома непредсказуем. Высокая материнская заболеваемость и смертность в основном обусловлена развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови; частота развития острой формы ДВС-синдрома достоверно растет с увеличением интервала между постановкой диагноза и родоразрешением.

При HELLP-синдроме родоразрешение путем кесарева сечения проводят независимо от сроков беременности. *К показаниям к экстренному родоразрешению относятся:* прогрессирующая тромбоцитопения, признаки резкого ухудшения клинического течения ПЭ, нарушения сознания и грубая неврологическая симптоматика, прогрессирующее ухудшение функции печени и почек, беременность 34 нед. и более, дистресс плода.

Консервативное ведение беременности в этих случаях ассоциируется с повышением риска эклампсии, отслойки плаценты, развития дыхательной и почечной недостаточности, материнской и перинатальной смертности. Анализ последних исследований показал, что агрессивная тактика приводит к достоверному снижению показателей материнской и перинатальной смертности. Роды через естественные родовые пути возможны лишь при достаточной зрелости шейки матки, тщательной оценке состояния плода и кровотока в пупочной артерии при доплеровском исследовании. Консервативная тактика оправдана только в случаях незрелости плода в ситуации, когда нет признаков прогрессирования заболевания, внутриутробного страдания плода и ведется интенсивное наблюдение в условиях специализированного акушерского стационара квалифицированным акушером-гинекологом в тесном и обязательном сотрудничестве с анестезиологом и неонатологом.

Принципы терапии включают восполнение ОЦК с восстановлением микроциркуляции плазмозаменителями: гидроксиэтилированным крахмалом, альбумином, СЗП. Применяется одногруппная донорская эритроцитарная масса с целью ликвидации анемии при гемоглобине меньше 70 г/л. Проводится трансфузия тромбоцитарной массы при снижении уровня тромбоцитов до 40 тыс. и меньше. При прогрессировании полиорганной недостаточности с признаками функциональной декомпенсации печени, почек эффективными методами лечения считаются гемодиафильтрация, гормональная (кортикостероидами) и антибактериальная терапия. Индивидуально назначаются антигипертензивные препараты (табл. 22.10).

Борьба с ДВС-синдромом в сочетании с детоксикационной терапией осуществляется путем проведения

Таблица 22.10

Принципы терапии HELLP-синдрома

Принципы терапии	Конкретные меры
1. Восполнение ОЦК и восстановление микроциркуляции	Гидроксиэтил-крахмал 6% и 10%; альбумин 5%; свежезамороженная донорская плазма
2. Ликвидация анемии	При Hb < 70 г/л — одногруппная свежезамороженная донорская эритроцитарная масса
3. Ликвидация тромбоцитопении	При тромбоцитопении < 40 тыс. — трансфузия тромбоконцентрата
4. Профилактика и борьба с ДВС	Переливание свежезамороженной плазмы
5. Гормональная терапия	Кортикостероиды
6. Эфферентные методы лечения	Плазмаферез, гемодиафильтрация (при прогрессировании полиорганной недостаточности)
7. Антибактериальная терапия	Препараты широкого спектра действия
8. Антигипертензивная терапия	Целевое АД < 160/105 мм рт. ст. Дигидралазин, лабеталол, нифедипин; натрия нитропруссид (при АД > 180/110 мм рт. ст.), магнезия (предотвращение судорог)
9. Контроль гемостаза	Антитромбин III (с целью профилактики — 1000–1500 МЕ/сут, при лечении — начальная доза 1000–2000 МЕ/сут, затем 2000–3000 МЕ/сут), дипиридамол, аспирин
10. Родоразрешение	Кесарево сечение

лечебного дискретного плазмафереза с замещением 100% ОЦК донорской СЗП в эквивалентном объеме. Применение плазмафереза в комплексе интенсивной терапии HELLP-синдрома позволило снизить материнскую смертность с 75 до 3,4–24,2%.

Внутривенное введение больших доз глюкокортикоидов позволяет не только снизить перинатальную смертность, благодаря профилактике ОРДС, но и уменьшить материнскую смертность, что было подтверждено в ходе 5 рандомизированных исследований. Goodlin и соавт. (1978), Clark и соавт. (1986) описывают случаи, когда применение глюкокортикоидов (10 мг дексаметазона внутривенно каждые 12 ч) и соблюдение беременной полного покоя позволяют добиться транзиторного улучшения клинической картины (снижение АД, повышение количества тромбоцитов, улучшение функций печени, увеличение диуреза). Данные исследований Magann и соавт. (1994), Yalcin и соавт. (1998), Isler и соавт. (2001) свидетельствуют о том, что применение глюкокортикоидов до и после родов способствует уменьшению тяжести HELLP-синдрома, потребности в гемотрансфузии и позволяет продлить беременность на 24–48 ч, что важно для профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Isler и соавт. показали бóльшую эффективность внутривенного введения глюкокортикоидов по сравнению с внутримышечным.

Предполагается, что применение глюкокортикоидов может способствовать восстановлению функций эндотелия, предотвращать внутрисосудистое разрушение эритроцитов и тромбоцитов и прогрессирование ССВО. Однако вслед за улучшением клинической картины в течение 24–48 ч после применения глюкокортикоидов может возникнуть т.н. *ребаунд-феномен*, проявляющийся ухудшением состояния беременной. Таким образом, введение глюкокортикоидов не предотвращает полностью развитие патологического процесса, а лишь ненадолго улучшает клиническую картину, создавая условия для более успешного родоразрешения.

У большинства пациенток с HELLP-синдромом рекомендуется применять по 10 мг дексаметазона в/в дважды с перерывом в 6 ч, после чего дополнительно дважды по 6 мг дексаметазона в/в каждые 6 ч. При тяжелом течении HELLP-синдрома (тромбоцитопения менее 20 000/мл, признаки поражения ЦНС) дозу дексаметазона увеличивают до 20 мг и применяют 4-кратно с интервалом в 6 ч.

В послеродовом периоде некоторые клиницисты рекомендуют назначение кортикостероидов (4-кратное внутривенное введение дексаметазона с 12-часовым интервалом — 10, 10, 5, 5 мг) сразу после родов и переливание свежезамороженной донорской плазмы. По данным Martin и соавт. (1994), применение глюкокортикоидов в послеродовом периоде позволяет снизить риск осложнений и материнскую смертность.

В послеродовом периоде необходимо продолжать наблюдение за женщиной до полного исчезновения клинических и лабораторных симптомов. Это связано с тем, что в отличие от ПЭ и эклампсии, симптомы которых обычно быстро исчезают после родоразрешения, при HELLP-синдроме пик гемолиза наблюдается через 24–48 ч после родов, что нередко требует повторного переливания эритроцитарной массы [Baxter et al., 2004]. В послеродовом периоде необходимо продолжать терапию магнезией в течение 24 ч [O'Brian et al., 2005]. Исключение составляют только женщины с почечной недостаточностью. При продолжающемся гемолизе и уменьшении количества тромбоцитов более 72 ч после родоразрешения показан плазмаферез [Baxter et al., 2004].

Применение эфферентных методов с плазмозамещением в антенатальном периоде не ликвидирует проявление HELLP-синдрома, тем не менее плазмаферез с заменой плазмы может уменьшить кровопотерю и морбидность. Плазмаферез с заменой плазмы показан, если в течение 72–96 ч после родов HELLP-синдром не купируется.

Хотя обычно состояние пациенток стабилизируется в течение 24–48 ч после родов, смерть развивается в 3–5% случаев. Материнская смертность при HELLP-синдроме, вплоть до 1980 г., составляла 25% в основном от церебральных геморрагий, сердечно-легочной недостаточности, ДВС, ОРДС, гипоксической ишемической энцефалопатии. Другие осложнения могут включать инфекцию, отслойку плаценты, послеродовое кровотечение, внутриабдоминальное кровотечение, отек легких, отслойку сетчатки, кортикальную «слепоту», гипогликемическую кому, субкапсулярную гематому печени с последующем разрывом (смертность около 50%). Пациентки с последним осложнением, как правило, жалуются на боли в правом верхнем отделе живота, в эпигастрии и грудном отделе справа. У этих женщин может развиться шок с асцитом и/или плевральным выпотом. Обычно гематомы возникают в передневерхней правой доле печени. Глубокая и частая пальпация печени, судороги или рвота могут способствовать разрыву печени и катастрофическому кровотечению.

Наиболее безопасная терапия у пациенток с разрывом печени при HELLP-синдроме — установка

akusherstvo.ru

дренажей в печени и брюшной полости с целью мониторинга продолжающего кровотечения, а также продолжение поддерживающей терапии препаратами крови (включая FVIIa, криопреципитат и др.). В некоторых случаях, при тяжелом поражении печени с развитием некроза, необходима трансплантация печени.

Почечные осложнения HELLP-синдрома могут включать повышение уровня креатинина, гипонатриемию, нефрогенный *diabetes inspiridus* или острую почечную недостаточность. Нефрогенный диабет при HELLP-синдроме может быть результатом нарушенного метаболизма в печени продуцируемой плацентой вазопрессиназы. В результате развивается избыточный «распад» вазопрессина (антидиуретический гормон), продуцируемого задней долей гипофиза, и формируется резистентность к вазопрессину. Так как печень относится к белокпродуцирующему органу, а беременность — к «гиперметаболическому» состоянию, возможно изучение специальных белков плазмы как предикторов HELLP-синдрома. Одним из первых данных предикторов выделяют сывороточный амилоид А (SAA), который значительно выше у пациенток с HELLP-синдромом, чем в контрольной группе. Однако не понятно, SAA — реальный предикторный маркер HELLP-синдрома или же сурро-проявление поражения печени?

Плодовая заболеваемость и смертность могут колебаться от 9 до 24%. Плодовые осложнения обычно связаны с недоношенностью, отслойкой плаценты, внутриутробной гипоксией и асфиксией. Около 39% детей у пациенток с HELLP-синдромом имеют синдром задержки роста плода, а около $^1/_3$ — тяжелую тромбоцитопению.

У 27% женщин отмечается рецидив HELLP-синдрома при последующей беременности, а частота развития гипертензивных расстройств в последующую беременность (эклампсия, преэклампсия, гестационная гипертензия) составляет около 30%.

22.6.3. Острая жировая дистрофия печени

Острая жировая дистрофия печени — редкое осложнение беременности (частота в среднем 1/13 000 родов), но представляющее опасность для жизни женщины и плода, характеризуется значительной материнской и перинатальной смертностью. В отличие от HELLP-синдрома не ассоциируется с микроангиопатической гемолитической анемией, но сопровождается тромбоцитопенией. Клинические проявления схожи с таковыми при HELLP-синдроме и развиваются в III триместре беременности. ДВС сопровождает ОЖДП в 90% случаев. Материнская смертность достигает 15%, а фетальная — ниже 5%.

Первичный дифференциальный диагноз должен проводиться с HELLP-синдромом и острым фульминантным гепатитом. Диагноз обычно ставится на основании клинических проявлений и может быть подтвержден биопсией печени. Однако биопсия далеко не всегда возможна из-за быстрого нарастания симптомов и развития ДВС-синдрома и коагулопатии.

Гистологически ОЖДП характеризуется микровезикулярным стеатозом. Рутинные лабораторные тесты выявляют лейкоцитоз и тромбоцитопению в условиях нормобластоза, ДВС (с удлинением ПВ, АЧТВ, снижением уровня фибриногена). Уровени мочевины, мочевой кислоты и креатинина повышены, выявляется гипогликемия. Сывороточные аминотрансферазы значительно растут, ЩФ в 3–4 раза превышает норму (хотя ее уровень и во время физиологической беременности может подниматься в результате плацентарной продукции).

Патогенез. ОЖДП может быть результатом митохондриальной дисфункции. Существует тесная взаимосвязь между ОЖДП и дефицитом фермента длинной цепи 3-гидроксиацил-CoA-дегидрогеназы (long chain 3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase) (LCHAD) у плода — нарушением митохондриального β-окисления жирных кислот. β-Окисление жирных кислот — важнейший источник энергии для скелетных мышц и сердца, в то время как в печени жирные кислоты окисляются в условиях длительного голодания, во время болезни и при усиленной мышечной активности.

Митохондриальное β-окисление жирных кислот — комплексный процесс. LCHAD — часть энзимного комплекса митохондриального трифункционального протеина (МТП), ассоциированного с внутренней мембраной митохондрий.

При полном дефиците МТП отмечается значительное снижение всех трех энзимов этого комплекса. Несколько часов спустя после родов, дети с этим расстройством проявляют некетоновую гипогликемию и печеночную энцефалопатию, которые в отсутствие терапии прогрессируют с развитием комы и смерти.

Исследования свидетельствуют о связи между фетальным МТП-дефектом и ОЖДП.

Точный механизм патогенеза ОЖДП у матери при LCHAD-дефицитарном плоде еще не ясен. Однако существует гипотеза, что гетерозиготные по МТП дефекту матери обладают сниженной способностью к окислению длинноцепочечных жирных кислот.

акушерство.ru

Стресс беременности ассоциирован с нарушением метаболизма, повышенным липолизом, сниженным β-окислением. При этом гепатотоксичные LCHAD, продуцируемые плодом или плацентой, могут накапливаться в материнском кровотоке. Таким образом, не исключено, что примерно у одной из пяти женщин с ОЖДП плод станет LCHAD-дефицитарным. Скрининг новорожденных у женщин с ОЖДП сразу после родов на предмет этого нарушения может спасти жизнь новорожденным и будет требовать специального генетического консультирования и скрининга в последующую беременность.

22.7. Возможности прогнозирования, профилактика и медикаментозное ведение преэклампсии

Поскольку точная этиология ПЭ до сих пор не известна, в настоящее время нет четких рекомендаций и стратегий профилактики ПЭ. Поэтому ранние прогнозирование и выявление ПЭ приобретают наибольшее значение.

Гиперурикемия (повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови) — признанный маркер тяжелой ПЭ, коррелирующий с гистологической выраженностью поражения почек и клинически — с неблагоприятными исходами для плода. Однако этот маркер имеет низкую информативность как отрицательный предиктор.

Доплер маточных артерий в сроке между 20-й и 24-й неделей позволяет выявить матерей с высоким риском развития различных (не только ПЭ) плацента-ассоциированных сосудистых осложнений беременности. Корреляция между повышением резистентности маточных артерий и высоким риском ПЭ/ВУЗРП впервые была продемонстрирована в конце II триместра, возможно, отражая происходящий процесс инвазии трофобласта в спиральные артерии. Билатеральный «notching» в 20–24-ю неделю может прогнозировать ВУЗРП и ПЭ, хотя ложноположительный прогностический уровень остается высоким.

Наряду с доплером в 20–24-ю неделю беременности хорошее прогностическое значение имеет определение эндотелиальных маркеров. Шесть молекулярных маркеров могут иметь потенциальное прогностическое значение: ЛПВП-холестерол, отношение PAI-1/PAI-2, лептин и плацентарный фактор роста.

С 24 нед. беременности позитивное прогностическое значение маркеров выше: повышенный уровень растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и сниженный показатель растворимого PlGF могут почти за 5 нед. до клинических проявлений указывать на возросший риск развития ПЭ. При этом увеличенный уровень sFlt «отвечает» за развитие ПЭ, в то время как сочетание повышенных уровней sFlt и растворимого эндоглина (sEng) — за возникновение HELLP-синдрома. sEng является корецептором факторов роста β1 и β3, экспрессированных на трофобласте. Их уровни растут при ПЭ и способствуют повышению сосудистой проницаемости и гипертензии.

Другие прогностические маркеры ПЭ, которые можно отнести к ранним (с I триместра), — плацентарный протеин-13 (PP13), плацента-ассоциированный протеин А. Однако роль этих маркеров требует дальнейшего изучения.

Учитывая значимость тромбофилии в этиопатогенезе ПЭ, с нашей точки зрения, показано выявление АФА, гомоцистеина и генетической тромбофилии (FV Leiden, Pt G20210A, полиморфизм «4G/5G» в гене PAI-1), дефицита AT III, протеина С, активности ADAMTS-13, антител к ADAMTS-13, особенно в группах риска (ПЭ, ВУЗРП, ПОНРП, синдром потери плода в анамнезе).

Ведение преэклампсии. В настоящее время единственным методом эффективной терапии считается родоразрешение и удаление плаценты. Симптомы обычно ослабевают или полностью исчезают спустя несколько дней после родов. Поэтому ранняя диагностика и своевременное родоразрешение необходимы для материнской и плодовой выживаемости.

Профилактика ПЭ. Предлагаемые ранее с целью профилактики ПЭ витамины С, Е, кальций не оправдали себя. В настоящее время наибольшую эффективность демонстрируют антитромботические и, по некоторым данным, антигипертензивные препараты.

Антигипертензивные препараты не используются для вторичной профилактики ПЭ у беременных с легкой или умеренной гипертензией в предшествующие беременности или развившейся во время беременности. Однако следует учитывать, что, несмотря на редукцию гипертензии, риск нарушений маточно-плацентарного кровотока и ВУЗРП повышается. Во время беременности применяются в основном β-блокаторы, метилдопа и ингибиторы кальциевых каналов. Абсолютно противопоказаны ингибиторы АПФ вследствие возможной тератогенности. Диуретики применяются только в исключительных случаях, в частности при заболеваниях сердца и почек.

Антитромбоцитарные препараты. В последнее время аспирин рассматривается как существенный фактор профилактики осложнений беременности. Об этом свидетельствуют данные Cochrane Library.

Анализ 59 исследований, включавших 37 560 женщин, получавших аспирин с целью профилактики ПЭ, показал, что *применение аспирина ассоциируется со снижением на:*

- 17% риска ПЭ (46 исследований, 32 891 женщин, относительный риск (OP/RR) 0,83, 95% доверительного интервала (ДИ/CI) от 0,77 до 0,89);
- 8% RR преждевременных родов (29 исследований, 31 151 женщин, RR 0,92, 95% CI 0,88–0,97);
- 14% плодовой и неонатальной смертности (40 исследований, 33 098 женщин, RR 0,86, 95% CI 0,76–0,98);
- 10% маловесных детей (36 исследований, 23 638 женщин, RR 0,90, 95% CI 0,83–0,98).

Perinatal Antiplatelet Review of International Studies Collaborative Group опубликовала метаанализ, включавший 31 рандомизированное исследование по первичной профилактике ПЭ, включавшее 32 217 женщин и 32 819 их детей. Согласно этому анализу, аспирин умеренно снижает риск ПЭ, преждевременных родов до 34 нед. и неблагоприятных исходов беременности. Так, риск ПЭ составил 0,9 (95% CI, 0,84–0,97). Риск родоразрешения до 34 нед. — 0,9 (0,95 CI, 0,83–0,98), неблагоприятные исходы беременности — 0,9 (95% CI, 0,85–0,96). Однако применение аспирина не оказывало значительного эффекта на риски смерти плода/новорожденного, рождения маловесных детей, геморрагий (как у матери, так и плода). Несмотря на два больших метаанализа, необходимы дальнейшие исследования.

С нашей точки зрения, изолированное применение только антитромбоцитарных препаратов не может решить вопрос как первичной профилактики ПЭ, так и других осложнений. Так, когда ПЭ связана с наличием тромбофилии (прежде всего АФС, гипергомоцистеинемии и FV Leiden и пр.), НМГ с/без аспирина выходит на первые позиции, о чем свидетельствуют и наши собственные данные (см. выше).

Антикоагулянты (НМГ) и концентрат АТ III. Больших рандомизированных исследований по применению НМГ с/без аспирина пока недостаточно, чтобы судить о его эффективности в первичной профилактике ПЭ.

Наши данные (см. выше) свидетельствуют о высокой эффективности НМГ в профилактике повторных ПЭ у беременных с ПЭ и другими осложнениями беременности (в частности СПП) в анамнезе. Возможно, это связано с плейотропными эффектами НМГ (антикоагулянтный, противовоспалительный, антикомплементарный и пр.) (см. схему 4.10, рис. 9.4, *а*).

В одном из недавних исследований по оценке влияния НМГ на исходы беременности было продемонстрировано снижение рецидивов ПЭ, неблагоприятных исходов беременности, резистентности в маточно-плацентарном кровотоке, а также нормализация АД у гетерозиготных по «ДД»-аллелю (при полиморфизме гена АПФ) пациенток и с ПЭ в анамнезе. Исследование включало женщин с ПЭ в анамнезе, 41 из них получали НМГ далтепарин 5 тыс. ЕД/сут, 39 женщин составили контрольную группу и не получали НМГ.

Уровень АТ III при ПЭ снижается. Применение АТ III в сроке между 24-й и 35-й неделей беременности значительно улучшало материнские симптомы и массу тела плода при рождении. АТ III улучшает или по крайней мере «сохраняет» фетальный биофизический профиль. Это было подтверждено в недавнем исследовании по изучению терапии АТ III у 42 пациенток с тяжелой ПЭ до 32 нед. беременности — применялся концентрат АТ III 3000 МЕ в течение 7 дней. Однако необходимы дальнейшие исследования по применению естественных антикоагулянтов (АТ III, протеин С) в профилактике ПЭ.

Таким образом, если исходить из патогенетических механизмов ПЭ и учитывать роль гипоксии, синдрома системного воспалительного ответа, ADAMTS-13, эндотелиопатии, sFlt, PlGF, сосудистого эндотелиального фактора роста, перекисного окисления липидов, гипергомоцистеинемии, наиболее многообещающей представляется стратегия, направленная на профилактику и купирование перечисленных выше факторов.

Данная профилактика на сегодняшний день включает в себя применение НМГ, антиагрегантов (аспирин, аспирин + дипиридамол), АТ III, АРС, фолиевой кислоты и комплекса витаминов группы В, в будущем, возможно, концентрата ADAMTS-13, анти-sFlt-антитела.

Учитывая роль прогестерона в «децидуализации» эндометрия, его противовоспалительные (антицитокиновые) и иммунные эффекты, применение микронизированного прогестерона с НМГ оптимизирует профилактику ПЭ через влияние на имплантацию, инвазию трофобласта и плацентацию (рис. 22.3; см. рис. 9.4, *б*).

akusher.ru

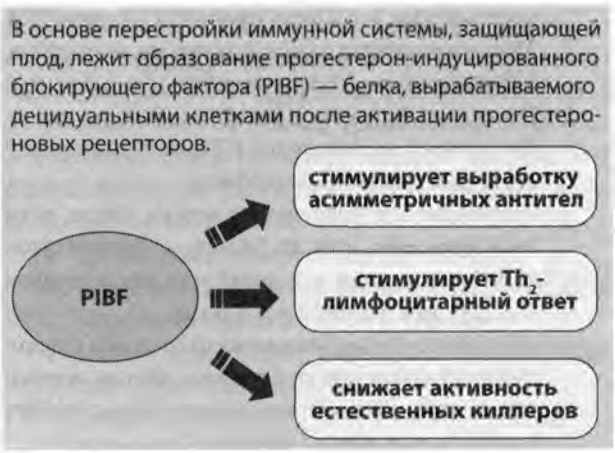


Рис. 22.3. Эффекты микронизированного прогестерона

Учитывая на сегодняшний день разноречивые данные в клинической практике акушеров, не получены ответы на два вопроса.

1. Следует ли рутинно обследовать всех беременных на тромбофилию?
2. Следует ли рутинно применять НМГ при СПП, ПЭ и СЗРП в анамнезе?

С учетом имеющихся на сегодня результатов исследований и собственного опыта считаем возможным выдвинуть следующие суждения.

1. Рутинное обследование на тромбофилию всех беременных не рекомендуется.
2. Обследованию на предмет тромбофилии подлежат пациентки с СПП (когда исключены хорошо известные причины невынашивания — хромосомные, гормональные, инфекционные и т.д.), повторными ПЭ, СЗРП и ПОНРП, осложненным личным и семейным тромботическим анамнезом.
3. Пациентки с повторными осложнениями беременности должны быть обследованы на генетические формы тромбофилии, АФА, повышенный уровень гомоцистеина. Для пациенток с тромбофилией требуется раннее начало патогенетической терапии при последующих беременностях. Профилактика НМГ в сочетании с естественным прогестероном высокоэффективна для предупреждения развития повторных потери плода и ПЭ (умеренной и тяжелой формы) у пациенток с тромбофилией.
4. НМГ и аспирин рекомендованы пациенткам с тромбофилией, получающим ART (вспомогательную репродуктивную терапию), в т.ч. ЭКО (IVF), как с целью возможного влияния на имплантацию, так и в плане профилактики венозного тромбоэмболизма.
5. У пациенток с тромбофилией и акушерскими осложнениями в анамнезе применение НМГ желательно начинать как можно с более ранних сроков беременности с целью снижения гипертромбинемии, если таковая определяется до беременности, и продолжать в течение всего срока гестации. В нашей практике мы используем эноксапарин натрий (клексан, гемапаксан), надропарин кальций (фраксипарин), далтепарин натрий (фрагмин), бемипарин натрий (цибор).
6. Поскольку тромбофилия ассоциирована с высоким риском ВТЭ в послеродовом периоде, то профилактика НМГ после родов должна быть продолжена в течение не менее 6 нед.

Сегодня тромбофилия рассматривается как проблема современной перинатологии. Десять лет назад, David Barker впервые показал, что люди, которые имели низкую массу тела при рождении, подвергаются большему риску развития наиболее важных социально-значимых заболеваний (атеросклероз, метаболический синдром, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца).

С нашей точки зрения, различные формы тромбофилии — это промежуточный механизм патогенеза внутриутробного страдания плода. Однако наличие тромбофилии у родителей ставит вопрос о необходимости обследования новорожденного для прогнозирования и профилактики заболеваний во взрослой жизни.

Планирование оптимального времени родоразрешения. В случае, когда ПЭ развивается в сроке после 34 нед. беременности, независимо от степени тяжести, показано немедленное родоразрешение. Если же ПЭ развилась до 34 нед. беременности, то нужно здраво взвесить риск для матери и плода. Однако гемодинамическая нестабильность, фетальный дистресс и быстрое прогрессирование болезни считаются прямым показанием к родоразрешению.

Если предусмотрены индуцированные, преждевременные роды, необходимо введение простагландинов для «созревания» шейки матки. С целью «защиты» легких плода обязательно введение глюкокортикоидов. В основном предпочтение отдается родам через естественные родовые пути, а не кесареву сечению. В обоих случаях родоразрешения желательно, чтобы количество тромбоцитов было больше 50×10^9/л. Если количество тромбоцитов меньше, рекомендуется трансфузия тромбомассы.

Региональная анестезия предпочтительна, но при условии, что количество тромбоцитов более 80×10^9/л при условии нормальной функциональной активности. В условиях ДВС или недавнего применения НМГ (до 12 ч после последней инъекции) региональная анестезия не показана.

Следует учитывать, что ПЭ не исчезает немедленно после родоразрешения, и судороги могут развиться и в послеродовом периоде. Соответственно, профилактика судорожного синдрома, антигипертензивная терапия и мониторинг в рамках палаты интенсивной терапии должны осуществляться в течение не менее 12–48 ч после родов. Как правило, сульфат магния, антигипертензивная терапия необходимы в течение 12–16 ч после родов.

Медикаментозное ведение ПЭ. *Сульфат магния.* Магнезия (сульфат магния) остается препаратом выбора в профилактике ПЭ. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что применение сульфата магния у женщин с высоким риском преждевременных родов оказывает нейропротективный эффект у плода, что уже подтверждено в систематическом Cochrane ревю. Этот эффект, возможно, зависит от церебральной вазодилатации и, соответственно, купирования гипоксии, связанной с вазоспазмом во время эклампсических судорог. У женщин, получающих сульфат магния, риск эклампсии на 58% ниже, чем в плацебо группе, а следовательно, и материнская смертность ниже.

Антигипертензивные препараты. Наиболее используемые антигипертензивные средства, применяемые при ПЭ, — метилдопа, лабеталол и нифедипин. Лабеталол — относительно безопасный и эффективный β-блокатор, снижает ЧСС и имеет меньше побочных эффектов, чем другие препараты (отсутствуют рефлекторная тахикардия, гипотензия, повышение внутричерепного давления).

Категорически запрещаются высокие дозы диазоксида из-за повышенного риска гипотензии, а также антагониста серотониновых рецепторов кетансерина.

Следует избегать применения ингибиторов АПФ и препаратов, блокирующих рецепторы ангиотензина, а также диуретиков.

Нифедипин должен назначаться перорально, но не сублингвально.

Гидралазин больше не используется как препарат I линии из-за непредсказуемого гипотензивного эффекта.

Также не показано сочетание сульфата магния и нифедипина.

Далее приводим в помощь **протокол ведения ПЭ.**

1. Мониторинг витальных признаков, рефлексов, неврологическое обследование.
2. Постельный режим и релаксация.
3. Фетальный мониторинг: КТГ, окситоциновый тест, биофизический профиль.
4. Стероиды для созревания легких плода, если срок беременности до 34 нед. — бетаметазон 12 мг в/м в сутки в 2 дозах или дексаметазон 6 мг/сут в/м через 12 ч × 4 дозы.
5. «Бережное» ограничение жидкости для снижения риска перегрузки объемом. Объем жидкости должен быть 80 мл/ч (max 150 мл/ч) или 1 мл/кг в час; диурез 10 мл/ч.
6. Кислородная маска.
7. Поддержание диастолического давления менее 110 мм рт. ст., систолического давления менее 160 мм рт. ст. с помощью антигипертензивных препаратов.
8. В/в сульфат магния для предотвращения эклампсии в родах и послеродовом периоде.
9. Лабораторный мониторинг: клинический анализ крови, количество тромбоцитов, коагуляционные параметры для исключения ДВС (АЧТВ, ПВ, фибриноген, продукты деградации фибриногена и фибрина, D-димер), мочевина, электролиты сыворотки крови, печеночные функциональные тесты, ЛДГ.
10. Ургентное родоразрешение в сроке свыше 34 нед., при быстром прогрессировании болезни в сроке до 34 нед.

* * *

Исторически гипертензивные синдромы беременности считались ограниченными временными рамками беременности с минимальными остаточными влияниями на здоровье по окончании беременности. И только недавний анализ исследований, как эпидемиологических, так и научных, позволил рассматривать ПЭ не только как болезнь беременных, но и как весомый фактор риска развития хронических заболеваний в дальнейшей жизни. Непосредственными и хорошо известными осложнениями ПЭ считаются эклампсия, HELLP-синдром (с кровотечением или без него), ишемический/геморрагический инсульт, отслойка плаценты, ДВС-синдром, кровоизлияния (разрывы печени, отек легких, ОРДС взрослых, ОПН, смерть).

Однако пожизненные или отдаленные последствия ПЭ для матери и ребенка связаны с повышенным риском развития хронической гипертензии, ишеми-

akusher-ip.ru

ческой болезни сердца, неврологического дефицита и цереброваскулярных заболеваний, тромбоэмболических осложнений, сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома, хронической почечной недостаточности и преждевременной смерти. Так, к *относительному риску развития заболеваний после преэклампсии относятся*:

- хроническая гипертензия (RR 2,5–3,7);
- сердечно-сосудистое заболевание, если преэклампсия связана с ВУЗРП (RR 3,9);
- ИБС: в целом (2,16); после легкой (2,0) и тяжелой (5,36) преэклампсии;
- смертность от ИБС (1,38), ССЗ (1,30), ССЗ — преэклампсия > 34 нед. (2,08) и преэклампсия < 34 нед. (9,54);
- преждевременная смерть (в течение 25 лет) — 2,71;
- инсульты: нефатальный (1,76), фатальный (2,98), при ПЭ > 37 нед. (0,98) и ПЭ < 37 нед. (5,98);
- другие факторы: венозная тромбоэмболия (1,19), терминальная стадия почечной недостаточности (4,7), сахарный диабет 2-го типа (1,40–3,8), гипотиреоз (1,7), рак (0,92–0,86).

В то же время оказалось, что эти пациентки неожиданно оказались более «защищенными» от онкологических заболеваний.

Степень сердечно-сосудистого риска зависит от типа и тяжести гипертензивного синдрома во время беременности, гестационного срока развития, рецидивирующей формы ПЭ.

Женщины с ранним началом тяжелой ПЭ (до 34 нед.) оказываются в группе самого высокого риска: опасность заболеваемости и смертности оказывается выше в 4–8 раз, чем у женщин с физиологическим течением беременности. Относительный риск ИБС у женщин с ПЭ легкой степени тяжести — 2,00 (95% CI 1,83–2,19), у женщин с тяжелой ПЭ — 5,36 (95% CI, 3,96–7,27).

Неудивительно, что риск тромбоэмболизма после беременности с тяжелой ПЭ по крайней мере в 2 раза выше, чем у женщин с физиологическим течением беременности и нормальным АД. Тромбофилии (генетические и приобретенные — АФС и пр.) считаются признанными факторами риска развития ПЭ.

Существует несколько гипотез относительно повышенного риска поздних осложнений ПЭ (особенно сердечно-сосудистых): 1) ПЭ имеет те же факторы риска и метаболические расстройства, что и ССЗ, а беременность — это своего рода стресс-тест и «великий провокатор», проявляющий эти скрытые предрасположенности; 2) это происходит из-за перманентного системного повреждения сосудов, развивающегося после патологической беременности. Возможно, верны обе гипотезы.

Вполне вероятно, что ПЭ «выбирает» женщин с «уязвимой» сосудистой системой, которые имеют предрасположенность к эндотелиальной дисфункции и, следовательно, преэклампсия — лишь преждевременная манифестация сосудистого заболевания.

Беременность — стресс-тест для организма женщины, так как сама по себе является проатерогенным метаболическим и провоспалительным состоянием, характеризующимся высоким сердечным выбросом, гиперкоагуляцией, усиленной воспалительной реактивностью, резистентностью к инсулину и гиперлипидемией.

Беременность сама по себе, за счет указанных выше изменений, может вызывать патологические изменения, которые могут сохраняться в дальнейшей жизни.

Некоторые факторы, например высокий индекс массы тела, уровень липидов, АД, резистентность к инсулину, тромбофилия, присутствуют у женщин и до беременности, что, безусловно, повышает риски ПЭ и отдаленных последствий ПЭ.

Изучение роли факторов ангиогенеза, молекул адгезии, дисфункции эндотелия и резистентности к инсулину частично проливает свет на вопрос отдаленных последствий ПЭ. Оказалось, что не только эндотелиальная дисфункция сохраняется после ПЭ, но и маркеры активации эндотелия, такие как фактор межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и фактор сосудистой клеточной адгезии-1 (VCAM-1), могут оставаться повышенными более 15 лет. Сохранение этого «антиангиогенного» состояния может способствовать повышению риска ССЗ. Уровни ингибитора ангиогенеза (sFlt) остаются повышенными по крайней мере в течение 18 мес. после родов у женщин с ПЭ в анамнезе по сравнению с пациентками без ПЭ. Возможно, это «антиангиогенное состояние» у женщин с ПЭ в анамнезе объясняет более низкую опасность развития онкологических новообразований и высокий риск гипотиреоза.

Тяжелые формы ПЭ у матерей не проходят бесследно и для здоровья их детей. Как уже указывалось, не менее $^1/_3$ беременностей с ПЭ осложняются фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) и ВУЗРП.

В соответствии *с гипотезой Баркера о фетальном происхождении заболеваний у взрослых*, отдаленные

akusher-ip.ru

осложнения ПЭ у детей включают хронические заболевания легких, ДЦП, неспособность к обучению, сахарный диабет 2-го типа, легочную гипертензию, ССЗ и инсульты в дальнейшей жизни, артериальную гипертонию в детстве.

Конечно, нельзя с уверенностью утверждать, связаны ли эти риски непосредственно с ПЭ или сопутствующей ВУЗРП и недоношенностью (при досрочном родоразрешении пациенток с ПЭ). Некоторые исследования указывают на повышенный риск гипертонии уже в детстве.

Таким образом, ПЭ сегодня — это мультидисциплинарная проблема и «точка интереса» не только для акушеров, но и для терапевтов, кардиологов, неврологов, нефрологов, эндокринологов, педиатров и неонатологов.

Женщины, перенесшие ПЭ, должны быть информированы о существующих рисках «поздних» заболеваний в дальнейшей жизни и ориентированы на обследование и, возможно, лечение у специалистов других клинических дисциплин.

В то же время это еще раз подтверждает необходимость улучшения прогнозирования и ранней профилактики этого «коварного» осложнения беременности.

Литература

Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. — М.: Медпресс-информ, 2008. — 264 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерской практике. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 442 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилия и противотромботическая терапия. — М., 2003.

Шифман Е.М. Преэклампсия, HELLP-синдром. — Петрозаводск: Ител-тек, 2002. — 432 с.

Akihide O., Chikako H. et al. Serum sFlt-1: PIGF Ratio, PIGF and Soluble Endoglin levels in Gestational Proteinuria. Hypertension in pregnancy // Int. J. Womens Cardiovasc. Health. — 2009. — V. 28. — P. 95–108.

Arnadottir G.A., Geirsson R.T., Argrimsson R. et al. Cardiovascular death in women who had hypertension in pregnancy: a case-control study // B.J.O.G. — 2005. — V. 112. — P. 286–292.

Baxter J.K., Weinstein L. HELLP-syndrome. The state of the art // Obstet. Gynec. Surv. — 2004. — V. 59 (12). — P. 838–845.

Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D. et al. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systemic review and meta-analysis // B.M.J. — 2007. — V. 335. — P. 974–977.

Bhattacharya S., Prescott G.J., Iversen L. et al. Hypertension disoders of pregnancy and future health and mortality: a record linkage study. Pregnancy Hypertens // Int. J. Womens Cardiovasc. Health. — 2012. — V. 2. — P. 1–7.

Bouwns E.A.M., Stravenuiter F., Mosnier L.O. Mechanisms of anticoagulant and cytoprotective actions of protein C pathway // J. Thromb. Haemost. — 2013. — V. 11 (1). — P. 242–253.

Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L. et al. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2011. — V. 2004 (3). — P. 193–201.

Brosens I.A., Robertson W.B., Dixon H.G. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia / In: Winn R., editor // Obstet. Gynecol. Annual. — 1979. — P. 177–191.

Chesley L.C., Annitto J.E., Cosgrove R.A. The remote prognosis of eclamptic women. Sixth periodic report // A.J.O.G. — 1976. — V. 124. — P. 446–459.

Chireau M.V., Bushnell C., Brown H. et al. Pregnancy complications are associated with stroke risk later in life // Ann. Neurol. — 2005. — V. 58. — P. 41.

de Vries J.I., van Pampus M.G., Hague W.M. et al. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset preeclampsia in the women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT // J. Thromb. Haemost. — 2012. — V. 10 (1). — P. 64–72.

Dekker G.A., de Vries J.I. et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — P. 173 (4). — P. 1042–1048.

George J.N. The assotiation of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura — hemolytic uremic syndrome // Cur. Opin. Haematol. — 2003. — V. 10 (5). — P. 339–344.

Germain S.J., Sacks G.P., Sooranna S.R. et al. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles // J. Immunol. — 2007. — V. 178 (9). — P. 5949–5956.

Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclanpsia // Semin. Perinatol. — 2012. — V. 36. — P. 56–59.

Gruslin A., Lemyre B. Pre-eclampsia: fetal assessment and neonatal outcomes // Bst. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. — 2011. — V. 25. — P. 491–507.

Hale S.A., Badger G.J., McBride C.M. et al. Pregnancy vascular dysfunction in women who subsequently deve-

lop hypertension during pregnancy. Pregnancy Hypertension // Int. J. Womens Cardiovasc. Health. — 2013. — V. 3. — P. 140–145.

Heazell A., Norwitz E.R., Kenny L.C. et al. Hypertension in Pregnancy. — United Kingdom: Cambridge University press, 2010. — P. 190.

Heazell A.E.P., Moll S.J., Jones C.J.P. et al. Formation of syncytial knots is increased by hyperoxia, hypoxia and reactive oxygen species // Placenta. — 2007. — V. 28. — P. 33–40.

Huppertz B., Kingdom J. et al. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation // Placenta. — 2003. — V. 24 (2–3). — P. 181–190.

Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis // Hypertension. — 2008. — V. 51 (4). — P. 970–975.

Johnstone E.D., Sawicki G., Guillbert L. et al. Differential protlomic analysis of highly purified placental cytotrophoblasts in preeclampsia demonstrates a state of increased oxidative stress and reduced cytotrophoblast antioxidant defense / Proteomics-2011 Conference held in HICC Hyderabad, India during June 06–08.

Lee M., Rodansky E.S., Smith J.K. et al. ADAMTS-13 promotes angiogenesis and modulates VEGF-induced angiogenesis // Microvase Res. — 2012. — V. 84. — P. 109–115.

Levine R.J., Maynard S.E. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia // New Engl. J. Med. — 2004. — V. 350 (7). — P. 672–683.

Levy G.G., Nichols W.C., Lian E.C. et al. Mutations in a family cause thrombotic thrombocytopenic purpura // Nature. — 2001. — V. 413. — P. 488–494.

Lykke J.A., Bare L.A., Olsen J. et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort // J. Thromb. Haemost. — 2012. — V. 10 (7). — P. 1320–1325.

Malek-Khosravi S., Kaboudi M. et al. Plasma Homocysteine in Preeclampsia. Pregnancy Hypertension // Int. J. Womens Cardiovasc. Health. — 2009. — V. 28. — P. 13–22.

Martinelly I., Ruggenenti P., Cetin I. et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective randomized multicenter controlled clinical trial // Blood. — 2012. — V. 119 (14). — P. 3269–3275.

Mayhew T.M., Ohadike C., Baker P.N. et al. Stereological investigation of placental morphology in pregnancies complicated by preeclampsia with intrauterine growth restriction: studies on exchange surface areas, diffusion distances and villous membrane diffusive conductances // Placenta. — 2007. — V. 28 (2–3). — P. 233–238.

McCrae K.R., Cines D.B. Thrombotic microangiopathy during pregnancy // Semin. Haemat. — 1997. — V. 34 (2). — P. 148–158.

Mello G., Parretti E., Marozio L. et al. Thrombophilia is significantly assotiated with severe preeclampsia: results of large-scale, case controlled study // Hypertension. — 2005. — V. 46. — P. 1270–1274.

Moake J.L. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2002. — V. 126 (11). — P. 1430–1433.

Moessmer G., Mueller B., Kolben M. et al. HELLP-syndrome with fetal growth retardation in a women homozygous for the prothrombin gene variant 20210A // Thromb. Hemost. — 2005. — V. 93 (4). — P. 787–788.

Pijnenborg R., Vercruysse L., Hanssens A. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies // Placenta. — 2006. — V. 27 (9–10). — P. 939–958.

Ray J.G., Vermeulen M.J., Schull M.J. et al. Cardiovascular health after maternal placental syndroms (CHAMPS): population-based retrospective cohort study // Lancet. — 2005. — V. 366. — P. 1797–1803.

Redman C.W., Sacks I.L. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1999. — P. 180 (2). — P. 499–506.

Roberts D.J., Post M.D. The placenta in preeclampsia and intrauterine growth restriction [rewiew] // J. Clin. Pathology. — 2008. — V. 61 (12). — P. 1254–1260.

Roberts J. Preeclampsia a two-stage disorder: what is the linkage? Are there directed fetal/placental signals? // In: Preeclampsia: etiology and clinical practice / Eds. F. Lyall, M. Belfort. — United Kingdom: Cambridge University press, 2007. — P. 183–194.

Roberts J. Pregnancy related hypertension / Eds. R. Creasy, R. Resnik, J.D. Iams // Maternal-fetal medicine: principles and practice. — Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. — P. 650–688.

Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review // Brit. J. Heamatol. — 2006. — V. 132. — P. 171–196.

Rodger M.A. An update on thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: What should we tell our patients? // Thromb. Res. — 2013. — V. 131 (1). — P. 25–27.

Rojakumar A., Jeyabalan A., Marcovich N. et al. Placental HIF-1 alpha, membrane and soluble VEGF

receptor-1 proteins are not increased in normotensive pregnancies complicated by late-onset intrauterine growth restriction // Amer. J. Phisiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2007. — V. 293 (2). — P. 766–774.

Rojakumar A., Whitelock K.A., Markovick N. et al. Selective overexpression of the hypoxia-inducible transcription factor, HIF-2 alpha, in placentas from women with preeclampsia // Biol. Reprod. — 2001. — V. 64 (2). — P. 499–506.

Romero R., Gotsch F. et al. Inflammation in pregnancy its roles in reproductive physiology6 obstetrical complications and fetal injury // Nutr. Rev. — 2007. — V. 65 (12). — P. 194–202.

Smith G.C.S., Pell J.P., Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischemic heart disease: a retrospective cohort study of 129, 290 births // Lancet. — 2001. — V. 357. — P. 1213–1236.

Stepanian A., Cohen-Moatti M., Sanglier T. et al. Von Willebrand factor and ADAMTS-13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. — 2011. — V. 31. — P. 1703–1709.

Studd J., Tan L.S., Chervenak F.A. Current Progress // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2012. — V. 428. — P. 182–197.

Tranguilli A.L., Landi B., Giannubilo S.R. et al. Preeclampsia: no longer solely a pregnancy disease. Pregnancy Hypertension // Int. J. Womens Cardiovasc. Health. — 2012. — V. 2. — P. 350–357.

Tsai H.M. Shear stress and von Willebrand factor in health and disease // Semin. Thromb. Hemost. — 2003. — V. 29. — P. 479–488.

van Walraven C., Mamdani M., Cohn A. et al. Risk of subsequent thromboembolism for patient with preeclampsia // B.M.J. — 2003. — V. 326. — P. 791–792.

Yan-Qiong O., Si-Jian Li et al. Interactions between inflammatory and oxidative stress in preeclampsia. Hypertension in pregnancy // Int. J. Womens Cardiovasc. Health. — 2009. — V. 28. — P. 56–62.

Zheng X.L. Structure-function and regulation of ADAMTS-13 protease // J. of Thrombosis ann Haemostasis. ISTH. State of the Art 2013. XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. — 2013. — V. 11 (1). — P. 11–13.

Zhon W., Dong L., Ginsburg D. et al. Enzymatically active ADAMTS-13 variants are not inhibited by anti-ADAMTS-13 autoantibodies: a novel therapeutic strategy? // J. Biol. Chem. — 2005. — V. 280. — P. 39934–39941.

Zhon Y., Genbacev O., Damsky C.H. et al. Oxygen regulates human cytotrophoblast differentiation and invasion — implications for endovascular invasion in normal pregnancy and in preeclampsia // J. Reprod. Immunol. — 1998. — V. 39 (1–2). — P. 197–213.

Zoja C., Morigi M., Remuzzi G. The role of the endothelium in hemolytic uremic syndrome // J. Nephrol. — 2001. — V. 14 (4). — P. 58–62.

akushenin.ru

ГЛАВА 23 БЕРЕМЕННОСТЬ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В настоящее время проблема ведения беременности и родов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями чрезвычайна актуальна. Это во многом связано с большим прогрессом в кардиологии, кардиохирургии, анестезиологии и реаниматологии, клинической фармакологии, что привело к совершенствованию специализированной акушерской помощи беременным высокого риска и способствовало увеличению продолжительности и качества жизни, а также расширению показаний к сохранению беременности у таких пациенток. Беременность у больных с кардиальной патологией связана с высоким риском возникновения различных терапевтических и акушерских осложнений, зачастую угрожающих здоровью и жизни как матери, так и плода, что диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению таких пациенток. Следует также отметить, что структура больных с сердечно-сосудистой патологией постоянно меняется, что особенно хорошо заметно на примере изменения соотношения между беременными с врожденными и приобретенными пороками сердца от 1:20 несколько десятилетий назад до 1:1 в настоящее время.

Многие ССЗ связаны с материнской смертностью. Так, по данным Великобритании, основными причинами материнской смертности, связанной с кардиальной патологией, были кардиомиопатия и легочная гипертензия (рис. 23.1).

23.1. Адаптационные изменения функции сердечно-сосудистой системы во время беременности

Во время беременности происходят значительные адаптационные изменения функции сердечно-сосудистой системы. Разработка новых более точных инвазивных и неинвазивных методик привела к более детальному пониманию перестраивающейся данной функции во время беременности, родов и послеродового периода (табл. 23.1). Увеличение нагрузки на ССС может привести к обнаружению ранее не проявляющихся заболеваний сердца или к значительному ухудшению состояния у беременных с кардиальной патологией, вплоть до развития угрожающих жизни осложнений. В связи с этим знание адаптационных изменений функции ССС во время беременности, родов и послеродового периода чрезвычайно важно для успешных исходов беременности у больных с кардиальной патологией.

Объем циркулирующей крови. Как правило, увеличение ОЦК отмечается начиная с 6-й недели беременности, причем данный процесс быстро происходит до середины беременности, затем прослеживаются более медленные темпы роста ОЦК. Степень изменения ОЦК в большую сторону варьирует от 20 до почти 100% от уровня, наблюдаемого до беременности. По данным многих исследователей,

akusher-lib.ru

Рис. 23.1. Материнская смертность от причин, связанных с кардиальной патологией, в Великобритании с 1997 по 1999 гг.

Таблица 23.1

Изменения функции сердечно-сосудистой системы во время физиологической беременности

Показатель	Изменения в зависимости от недели беременности					
	5	12	20	24	32	38
ЧСС	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑↑
САД	↔	↓	↓	↔	↑	↑↑
ДАД	↔	↓	↓↓	↓	↔	↑↑
УО	↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑
СВ	↑↑	↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑↑↑
ОСС	↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓
ФВЛЖ	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑

Примечание: ДАД и САД — диастолическое и систолическое артериальное давление; СВ — сердечный выброс; ОСС — общее сосудистое сопротивление; УО — ударный объем; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЧСС — частота сердечных сокращений;
↑ — < 5%; ↑↑ — 6–10%; ↑↑↑ — 11–15%; ↑↑↑↑ — 16–20%; ↑↑↑↑↑ — 21–30%; ↑↑↑↑↑↑ — > 30%; ↑↑↑↑↑↑↑ — > 40%.

в среднем увеличение ОЦК составляет 50% от показателя, отмечаемого до беременности, или 73–96 мл/кг. При нарушении данного адаптационного механизма характерны различные осложнения беременности (преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода).

Количество эритроцитов во время физиологически протекающей беременности растет в среднем на 17–40%. Поскольку увеличение объема плазмы значительно больше по сравнению с повышением числа эритроцитов, концентрация гемоглобина снижается. Такое состояние называется «физиологической анемией беременных». Средняя величина гематокрита составляет 33–38% и менее, уровень гемоглобина — 110–120 г/л.

23.2. Механизмы гиперволемии при беременности

Механизмы, приводящие к гиперволемии во время беременности, до сих пор детально не определены, однако большинство исследователей склоняются к мультифакториальной природе гиперволемии (схема 23.1). Некоторые процессы объема плазмы свя-

akusher-lib.ru

Схема 23.1. Потенциальные механизмы гиперволемии во время беременности

заны с изменениями баланса жидкости в результате воздействия стероидных гормонов. Так, эстрогены, увеличивают задержку натрия. Механизмы данного эффекта эстрогенов включают как непосредственное воздействие на функцию почек, так и увеличение продукции предшественника ренина в печени. Последние исследования показали также важную роль других гормонов — дезоксикортикостерона, простагландинов, пролактина, плацентарного лактогена, гормона роста и адренокортикотропного гормона (АКТГ). Некоторое значение отводят частичному напору мочеточников беременной маткой, что приводит к увеличению давления в мочеточниках. Некоторые исследования указывают также на роль предсердного натрийуретического фактора.

Сердечный выброс. Одно из важнейших изменений гемодинамических параметров во время беременности — рост сердечного выброса, который происходит начиная с I триместра беременности (5–10 нед.). Пик отметки сердечного выброса, по данным большинства исследователей, приходится на период с 25-й по 35-ю неделю беременности и составляет 43–48% от исходного уровня. Такая величина сердечно выброса поддерживается вплоть до родов.

Сердечный выброс складывается из ударного объема и частоты сердечных сокращений. В ранние сроки беременности повышение сердечного выброса происходит значительно быстрее, чем ЧСС, и связано в основном с ростом ударного объема. Затем с увеличением срока беременности главным компонентом, определяющим изменение сердечного выброса в бóльшую сторону, становится ЧСС. Ударный объем постепенно растет до конца II триместра беременности, затем остается на одном уровне или незначительно снижается.

Влияние беременной матки на гемодинамику. Впервые данное состояние описали в 1953 г. Howard

и соавт., выявившие увеличение давления в бедренной вене у беременных. Радиологические исследования показали, что примерно у 90% беременных в положении лежа происходит сдавление нижней полой вены, аорты и ее ветвей. Во время маточных сокращений смещается аорта и отмечается транзиторная окклюзия общей подвздошной артерии, пересекающей позвоночник на уровне поясничных позвонков 4 и 5 (L_4–L_5). Иногда также наблюдается сдавление правой почечной артерии. Другие ветви аорты, подвергающиеся компрессии во время беременности, — яичниковые и поясничные артерии.

Частота сердечных сокращений. К моменту родов работа сердца усиливается в среднем на 10–20 сокращений за минуту и составляет 78–89 уд./мин. Ряд авторов не находят изменений ЧСС в процессе беременности и связывают увеличение этого показателя в конце беременности лишь с положением женщин на спине и сдавлением нижней полой вены.

Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Значительное падение ОПСС во время беременности приводит к снижению артериального давления, главным образом диастолического компонента, и увеличению пульсового давления. Постепенное уменьшение ОПСС начинается с 5-й недели беременности (9%) и достигает минимального значения к 20-й неделе (34%). Затем величина ОПСС остается неизменной, вплоть до 32 нед. беременности и несколько возрастает к моменту родов. В сроке 38 нед. беременности величина ОПСС приблизительно на 27% меньше по сравнению с ОПСС до беременности.

Механизмы снижения ОПСС связывают с прямым вазодилатирующим эффектом гормонов, простагландинов E_2 и I_2 (PGE_2 и PGI_2), оксида азота, а также с образованием маточного круга кровообращения, характеризующегося низким сопротивлением.

Особенности регионального кровотока во время беременности. Во время беременности происходит значительное увеличение маточного кровотока в среднем с 50 мл/мин на 10-й неделе беременности до 200 мл/мин на 28-й неделе, и к моменту родов составляет около 500 мл/мин. Основным механизмом, обеспечивающим повышение маточного кровотока, выступает снижение ОПСС.

Определенные изменения касаются также кровотока в почках, печени, конечностях, коже, молочных железах и других органах (табл. 23.2).

Потребление кислорода — показатель, отражающий скорость метаболизма. Во время беременности происходит постоянное увеличение данного показателя, достигая пика к моменту родов (20–30% от исходного уровня), что связано с возрастающими потребностями матери и плода. Значительный рост сердечного выброса при относительно небольшом повышении потребления кислорода в ранние сроки беременности приводит к увеличению тока высокооксигенированной крови в матке, что имеет большое значение для процесса органогенеза до окончательного развития фетоплацентарного кровотока.

Показатели функции миокарда. Фракция выброса левого желудочка постепенно повышается до максимума на 20-й, а затем постепенно снижается, достигая исходного уровня к 38-й неделе беременности.

Таблица 23.2

Изменения регионарного кровотока во время физиологически протекающей беременности

Орган	Характер изменений	Комментарий
Матка	↑	Прогрессивно увеличивается с 50 мл/мин на 10-й неделе беременности до 1200 мл/мин к 37-й неделе
Почки	↑	Увеличивается на 30–80%, что сопровождается повышением скорости клубочковой фильтрации на 50%. К моменту родов достигает уровня, наблюдаемого до беременности
Конечности	↑	Более значительное увеличение кровотока наблюдается в верхних конечностях
Кожа	↑	Приводит к увеличению температуры кожных покровов, липким ладоням, эритеме ладоней, заложенности носа
Печень	↔	
Головной мозг	↔	
Молочные железы	↑	Данных недостаточно. Иногда приводит к возникновению постоянного шума при аускультации
Коронарные артерии	?	Данные противоречивы

Примечание: ↑ — увеличение; ↔ — не обнаружено значительных изменений.

akusherstvo.ru

Большинство исследований показали постепенное увеличение систолической функции левого желудочка с ранних сроков до 20-й недели беременности, после которой она остается на постоянном уровне до момента родов.

Повышение сократимости миокарда левого желудочка во время беременности может быть обусловлено как положительным инотропным действием эстрогенов, так и уменьшением постнагрузки (снижение ОПСС, вязкости крови, увеличение скорости кровотока и эластичности магистральных сосудов), способствующей ускорению сокращений волокон миокарда. Как показали исследования, повышение работы левого желудочка всецело зависело от увеличения минутного объема сердца.

23.3. Гемодинамические изменения в родах, при кесаревом сечении и послеродовом периоде

Во время родов отмечаются выраженные гемодинамические изменения, которые большей частью обусловлены возникающей болью и возбуждением. Так, при открытии маточного зева на 3 см и менее происходит прогрессивное увеличение сердечного выброса на 17%, при открытии в пределах 4–7 см — на 23%, при 8 см и более — на 43%. По данным Ueland и Hansen (1969), сердечный выброс в положении лежа на спине увеличивался на 1,31 л/мин и на 0,5 л/мин в латеральной позиции. К основному механизму увеличения сердечного выброса относятся увеличение ОЦК и венозного возврата к сердцу, возникающие при маточных сокращениях. Ueland и Hansen (1969), используя метод разведения красителей, показали дальнейшее увеличение сердечного выброса во втором периоде родов.

При применении сакральной анестезии увеличение сердечного выброса менее выражено, чем при местном обезболивании. Эпидуральная анестезия предупреждает увеличение ЧСС и не вызывает увеличения систолического объема.

Во время маточных сокращений происходит повышение как систолического, так и диастолического артериального давления. Было показано, что артериальное давление поднимается за 5–8 с до начала схватки. Во втором периоде родов происходит более значительный рост артериального давления.

Наиболее стабильные **гемодинамические показатели** наблюдаются **при** родоразрешении путем **операции кесарево сечение** при применении эпидуральной анестезии без использования эпинефрина. Артериальное давление незначительно снижалось после начала анестезии и оставалось на постоянном уровне в течение всей операции. Не обнаружено также значительных изменений ЧСС, сердечного выброса и ударного объема. После родоразрешения отмечалось относительно небольшое увеличение сердечного выброса (на 25%), при этом ЧСС оставалась на прежнем уровне.

Таким образом, гемодинамические изменения во время операции кесарево сечение во многом определяются методом анестезии. Наименьшие гемодинамические изменения отмечаются при сбалансированной анестезии с использованием тиопентала, оксида азота и сукцинилхолина, а также при эпидуральной анестезии без эпинефрина, в связи с чем данные методы анестезии являются наиболее предпочтительными у больных с ограниченными резервами сердечно-сосудистой системы.

Ueland и Hansen (1969) изучали влияние спинальной анестезии на гемодинамические параметры.

Таблица 23.3

Эхографические показатели на 38-й неделе беременности и в послеродовом периоде
(по Robinson и соавт., 1987)

Показатель	Беременность, 38 нед.	Послеродовый период, нед.			
		2	6	12	24
Конечный систолический размер, см	3,22	3,30	3,23	3,22	3,17
Конечный диастолический размер, см	4,86	4,75	4,72	4,68	4,17
Размер ЛП, см	3,74	3,42	3,45	3,36	3,33
Общая толщина миокарда ЛЖ, см	2,01	1,97	1,94	1,81	1,69
Масса ЛЖ, г	203	191	182	167	157
Фракции выброса, %	70	67	68	67	67
Средняя V_{cf}, диам/с	1,27	1,09	1,08	1,05	1,07

Примечание: ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; V_{cf} — скорость циркулярного укорочения.

акушер.ru

По их данным, между 5-й и 10-й минутами после начала анестезии наблюдалось значительное снижение ударного и сердечного выброса, а также выраженное увеличение ЧСС и снижение АД. Не отмечено зависимости гемодинамических изменений от дозы или уровня анестезии. Показано, что гипотензия не оказывала неблагоприятного влияния на новорожденного и практически полностью устранялась в латеральной позиции роженицы. По данным исследования, при кесаревом сечении с использованием спинальной анестезии отмечаются выраженные гемодинамические изменения, в связи с чем данный метод анестезии не рекомендуется беременным с кардиальной патологией.

Несмотря на кровопотерю в родах, величина сердечного выброса через 1–2 ч **после родов** значительно превышает свой изначальный показатель, наблюдаемый до начала схваток. Сердечный выброс увеличивается на 60–80% сразу после родов, а затем быстро снижается в течение 10 мин и остается постоянным в течение 1 ч послеродового периода. Повышение сердечного выброса после родов связано с притоком крови из опорожненной матки в системную циркуляцию («аутотрансфузия»), а также с уменьшением компрессии нижней полой вены, что приводит к росту венозного возврата к сердцу.

Robinson и соавт. (1987) провели исследование по изучению гемодинамических изменений в послеродовом периоде. Полученные данные представлены в табл. 23.3.

23.4. Планирование беременности у больных с кардиальной патологией

При планировании беременности у больных с кардиальной патологией необходимо оценить состояние ССС, возможность ее адаптации к физиологическим изменениям во время беременности, а также риск последней для матери и плода. *Основными этапами* при этом считаются следующие.

- Оценка риска материнской заболеваемости и смертности (вероятность возникновения сердечной недостаточности, усугубления аритмии, ухудшения функции желудочков и т.д.).
- Снижение риска для матери:
  - при необходимости хирургическая коррекция до беременности;
  - планирование возраста наступления беременности, поскольку при многих заболеваниях сердца значительно больше осложнений отмечается при возрасте беременной старше 30 лет.
- Оценка и снижение риска для плода, включающие:
  - риск наследования заболевания;
  - влияние лекарственных препаратов, принимаемых женщиной до и во время беременности;
  - материнские факторы, которые могут оказывать влияние на плод (гипоксия, аритмия и т.д.).
- Обеспечение мультидисциплинарного подхода к ведению беременных с кардиальной патологией.

Определение групп риска по возникновению кардиальных осложнений во время беременности имеет чрезвычайно важно значение (табл. 23.4).

Противопоказания к беременности

- Легочная гипертензия различного генеза.
- Системная дисфункция левого желудочка с фракцией выброса менее 20%.
- Выраженный митральный или аортальный стеноз.
- Синдром Марфана с дилатацией корня аорты.

Основные отличия между клиническими признаками, указывающими на наличие кардиальной патологии, и симптомами, характерными для физиологической беременности, перечислены в табл. 23.5.

23.5. Приобретенные заболевания сердца

23.5.1. Ишемическая болезнь сердца

Инфаркт миокарда. Ишемическая болезнь сердца во время беременности отмечается довольно редко. Частота острого инфаркта миокарда составляет 1 на 10 тыс. беременностей, однако сегодня в связи с более старшим возрастом беременных она имеет тенденцию к увеличению. Материнская смертность при данном осложнении составляет 37–50%. Среди факторов, значительно увеличивающих риск летальности, выделяют инфаркт миокарда в поздние сроки беременности, возраст беременной старше 35 лет, родоразрешение за 2 нед. до или после инфаркта.

Основная особенность инфаркта миокарда во время беременности заключается в его развитии без предшествующих симптомов стенокардии или других проявлений ишемической болезни сердца. Наиболее частая причина инфаркта миокарда — разрыв коронарной артерии.

akusher.ru

Таким образом, существуют основные причины и предрасполагающие факторы возникновения инфаркта миокарда во время беременности.

- Спонтанный разрыв коронарной артерии.
- Введение окситотических средств.
- Эмболия, происходящая из плаценты.
- Пузырный занос.
- Метастазы хориокарциномы.
- Гиперкоагуляция.
- Эмболия коронарных артерий (при наличии протезированного аортального/митрального клапанов сердца и стенозе митрального

Таблица 23.4

Группы риска по развитию кардиальных осложнений во время беременности в зависимости от предшествующего ей состояния ССС

Группа	Состояние ССС до беременности
Низкого риска	Небольшой шунт слева направо Корригированные пороки без нарушения функции ССС после операции Изолированный пролапс митрального клапана без выраженной регургитации Бикуспидальный клапан аорты без стеноза Небольшой или умеренный стеноз легочной артерии Клапанная регургитация без нарушения систолической функции желудочков
Среднего риска	Некорригированные цианотические врожденные пороки сердца Больные с цианотическими врожденными пороками сердца, перенесшие паллиативную операцию Большой шунт слева направо Некорригированная коарктация аорты Митральный и аортальный стеноз Больные с протезированными механическими клапанами Выраженный стеноз легочной артерии Умеренное или выраженное нарушение системной функции желудочков Послеродовая кардиомиопатия в анамнезе без остаточного нарушения функции желудочков
Высокого риска	Сердечная недостаточность III или IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской сердечной ассоциации (NYHA) Выраженная легочная гипертензия Синдром Марфана с поражением корня аорты или клапанов сердца Выраженный аортальный стеноз Послеродовая кардиомиопатия в анамнезе с остаточным нарушением функции желудочков

Таблица 23.5

Клинические симптомы, характерные для физиологической беременности и кардиальной патологии

Могут наблюдаться при физиологической беременности	Указывают на наличие кардиальной патологии
♦ Усталость	♦ Боль в груди
♦ Одышка при физической нагрузке	♦ Тяжелая одышка, одышка в вертикальном положении тела, пароксизмальные приступы ночной одышки, кашель
♦ Тахикардия по типу *re-entry* или желудочковая экстрасистолия	♦ Мерцание или трепетание предсердий, желудочковая тахикардия
♦ Повышение давления в яремных венах	♦ Системная гипотензия
♦ Синусовая тахикардия, составляющая не более 10–15% по сравнению с нормой	♦ Синусовая тахикардия, составляющая более 15% по сравнению с нормой
♦ Пульс нормального наполнения	
♦ Наличие третьего сердечного тона при аускультации	♦ Наличие четвертого сердечного тона при аускультации
♦ Слабый систолический шум	
♦ Небольшие отеки нижних конечностей	♦ Отек легких ♦ Плевральный выпот

akusher-lib.ru

клапана, инфекционном эндокардите, миксоме левого предсердия).
- Парадоксальная эмболия (при дефекте межпредсердной перегородки, открытом овальном окне или цианотических врожденных пороках сердца).
- Преэклампсия.
- Спазм коронарных артерий.
- Атеросклеротическое поражение коронарных артерий.
- Артериит (при системной красной волчанке, антифосфолипидном синдроме, узелковом полиартериите; болезнях Стилла, Такаясу и Кавасаки).
- Эмболия коронарных артерий (при инфекционном эндокардите, миксоме левого предсердия).
- Злоупотребление кокаином.
- Феохромоцитома

Две трети случаев инфаркта миокарда приходятся на III триместр беременности, большинство инфарктов наблюдается непосредственно до или после родов. Практически во всех случаях при инфаркте миокарда во время беременности вовлекается передняя стенка левого желудочка.

Диагноз устанавливается на основании данных ЭКГ и определения специфических кардиальных ферментов. Метод выбора — определение уровня тропонина I, поскольку в норме его уровень не меняется во время беременности и родов. Концентрация минутного выброса фракции (МВ-фракции) креатинин-киназы в норме повышается после родов, что связано с ее высвобождением из миометрия.

Для определения причины инфаркта миокарда при возможности следует немедленно провести коронарографию. Из-за высокого риска кровотечения надо избегать назначения тромболитиков при инфаркте миокарда в течение 10 суток после кесарева сечения, а также на поздних сроках беременности. Однако в исследованиях описан опыт местного применения тромболитиков (стрептокиназы) по жизненным показаниям при обширном инфаркте передней стенки с благоприятным исходом для матери и плода.

Для уменьшения риска возникновения аритмии, ограничения участка инфаркта и риска разрыва, следует как можно раньше после возникновения инфаркта миокарда использовать β-блокаторы. При обширном инфаркте показаны также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермент. При возникновении аритмии врачебная тактика не отличается от таковой вне беременности.

При фибрилляции желудочков и проведении реанимационных мероприятий необходимо сместить матку латерально для предотвращения аортокавальной компрессии. При неэффективности реанимационных мероприятий и жизнеспособном плоде в течение 15 мин следует произвести экстренное кесарево сечение.

По возможности как можно дольше пролонгируют беременность. Для уменьшения потребностей миокарда в кислороде назначают β-блокаторы.

Предпочтительным методом родоразрешения является кесарево сечение, поскольку это позволяет уменьшить физическую нагрузку, особенно в случае поражения левого желудочка. При выборе обезболивания следует избегать средств, вызывающих угнетение работы миокарда. Общая анестезия позволяет избежать выраженных гемодинамических изменений и хорошо контролировать основные гемодинамические параметры.

После родоразрешения в связи с сокращением матки увеличивается венозный возврат к сердцу. Введение окситоцина противопоказано из-за его способности повышать венозный возврат и вызывать спазм коронарных артерий.

Стенокардия напряжения. Стенокардия напряжения во время беременности встречается редко. Основной механизм развития стенокардии — ишемия миокарда. Одной из возможных причин стенокардии может быть ранний атеросклероз коронарных артерий, особенно у женщин более старшего возраста, имеющих факторы риска развития атеросклероза. Стенокардия, связанная с обструктивным поражением коронарных артерий, имеет тенденцию к прогрессированию во время беременности, при этом повышается риск возникновения тромбоэмболии коронарных артерий и инфаркта миокарда. Среди основных препаратов, используемых для лечения стенокардии у беременных, выбирают β-блокаторы, антагонисты кальция, нитраты, аспирин. Необходимо также избегать физических нагрузок.

23.5.2. Кардиомиопатия

Дилатационная кардиомиопатия. Беременность значительно усугубляет состояние больных с дилатационной кардиомиопатией. Риск материнской смертности при наличии сердечной недостаточности III или IV функционального классов по классификации NYHA составляет приблизительно 7%. К другим факторам высокого риска относятся фракция выброса

менее 20%, митральная регургитация, правожелудочковая недостаточность, фибрилляция предсердий и системная гипотензия. Таким пациенткам беременность противопоказана в связи с высоким риском материнской смертности, прогрессирования сердечной недостаточности во время беременности, развития необратимых изменений вентрикулярной функции, а также с высокой вероятностью невынашивания беременности.

Ведение пациенток с сердечной недостаточностью такое же, как и вне беременности. Единственным исключением является невозможность использования ингибиторов АПФ, вплоть до родов, поскольку они могут вызывать агенезию почек плода.

Гипертрофическая кардиомиопатия. Гипертрофическая кардиомиопатия представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся гипертрофией недилатированного левого, а иногда и правого желудочков при отсутствии повышенной гемодинамической нагрузки.

Заподозрить заболевание можно при наличии систолического шума, который следует дифференцировать с физиологическим. Среди основных методов диагностики применяют ЭКГ и Эхо-КГ.

Больные с бессимптомной гипертрофической кардиомиопатией обычно хорошо переносят беременность, лишь у небольшого числа пациентов симптомы заболевания впервые возникают во время беременности. Вероятность материнской смертности у таких пациенток довольно низка.

Существуют определенные факторы риска — выраженная гипертрофия и тяжелые рестриктивные проявления. Таким больным беременность противопоказана из-за невозможности перенести гемодинамические изменения, свойственные нормальной беременности.

Для уменьшения одышки и стенокардии используют β-блокаторы. Необходим хороший контроль сердечного ритма, поскольку фибрилляция предсердий у таких больных может привести к серьезным осложнениям.

Пациентки с гипертрофической кардиомиопатией обычно хорошо переносят роды через естественные родовые пути. Во время родов обязательно постоянное мониторирование ЭКГ и АД. Использование простагландинов нежелательно из-за их вазодилатирующего эффекта; более предпочтительно применение окситоцина. По этой же причине нежелательна эпидуральная анестезия. Также важно во время родов тщательно контролировать жидкостный баланс для поддержания удовлетворительного наполнения левого желудочка. При этом следует принимать во внимание возможность возникновения венозного застоя в легких. Для предотвращения данного осложнения после окончания третьего периода родов родильнице следует принять сидячее положение. При высокой вероятности возникновения венозного застоя в легких показано внутривенное введение 20–40 мг фуросемида с началом родовой деятельности.

При неосложненной беременности основной риск для плода заключается в высокой частоте наследования заболевания (50%). Поскольку гипертрофическая кардиомиопатия редко диагностируется в раннем возрасте, скрининг потомства от матерей с данной патологией следует проводить до достижения возраста 20–25 лет.

Послеродовая кардиомиопатия. Послеродовая кардиомиопатия определяется как сердечная недостаточность с фракцией выброса менее 45%, возникающая в течение последнего месяца беременности или 5 мес. после родов при отсутствии каких-либо причин возникновения сердечной недостаточности. Частота этой патологии, по данным различных авторов, составляет 1 на 3–15 тыс. беременностей.

Патогенез заболевания полностью не ясен. Определенная роль отводится миокардитам вирусной этиологии (вирусы гриппа, Коксаки B_2).

Материнская смертность при данной патологии составляет более 20%. К факторам риска относятся возраст старше 30 лет, наличие большого количества родов в анамнезе, многоплодная беременность. Заболевание встречается примерно у 50% женщин с наличием дилатации и дисфункции левого желудочка.

Исход для плода обычно благоприятный, поскольку симптомы послеродовой кардиомиопатии появляются лишь в конце III триместра. В то же время высокая частота преждевременных родов и новорожденных с низкой массой тела указывает на то, что заболевание начинается гораздо раньше появления симптомов со стороны матери.

На ЭКГ обычно обнаруживаются признаки синусовой тахикардии, часто имеет место эктопическая предсердная или желудочковая аритмия, изменение комплекса QRS. На рентгенограммах грудной клетки определяются увеличение размеров сердца, признаки венозного застоя или отека легких, а также часто плевральный выпот. При Эхо-КГ обычно выявляются дилатация всех четырех камер сердца, тотальная гипокинезия левого желудочка. Может наблюдаться небольшой перикардиальный выпот. При доплеровском

akusher.ru

исследовании определяется регургитация митрального и трикуспидального клапанов, а также клапана легочной артерии, при этом структурные изменения в клапанах отсутствуют.

Дифференциальный диагноз следует проводить с дилатационной кардиомиопатией, вызванной другими причинами, инфарктом миокарда, эмболией легочной артерии (тромбоэмболией или эмболией околоплодными водами), избыточной трансфузией жидкости.

К основным средствам лечения относятся кислород, диуретики, ингибиторы АПФ (в послеродовом периоде), дигоксин, варфарин. Использование β-блокаторов оправданно лишь при сохраненном сердечном выбросе. В тяжелых случаях необходима интубация, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), внутривенное введение добутамина, дофамина. В связи с высокой вероятностью возникновения кардиогенного шока необходимо быстрое купирование аритмии.

В тяжелых случаях, когда при биопсии выявляются признаки миокардита, показана иммуносупрессивная терапия с использованием преднизолона и азатиоприна.

Одна из важнейших задач при ведении пациенток с послеродовой кардиомиопатией заключается в предотвращении рецидива заболевания при последующих беременностях. При сохранении сердечной недостаточности, спустя год после родов, риск смертельного исхода при последующей беременности составляет 20%.

23.5.3. Ревматические заболевания сердца

В настоящее время ревматические заболевания сердца в развитых странах встречаются довольно редко, в то время как в развивающихся странах они до сих пор являются основной причиной материнской заболеваемости и смертности.

Митральный стеноз. Наиболее частое осложнение ревматической лихорадки — митральный стеноз. Митральный стеноз относится к основной причине смертности и заболеваемости среди других ревматических заболеваний сердца у беременных. У 75% пациенток с митральным стенозов в течение III триместра беременности или в раннем послеродовом периоде развивается сердечная недостаточность.

Уменьшение диастолического тока жидкости через отверстие митрального клапана способствует возрастанию давления в левом предсердии, что ведет к возникновению застоя в легких, отека легких. Вторичная легочная гипертензия вызывает дилатацию и гипертрофию правого желудочка, развитие правожелудочковой сердечной недостаточности.

Состояние усугубляют гемодинамические изменения, происходящие во время беременности, в частности увеличение сердечного выброса, ЧСС, ОЦК, пик которых приходится на срок 20–24 нед. беременности. В качестве неблагоприятного фактора отмечается развитие фибрилляции предсердий, поскольку это может привести к острому отеку легких.

Среди основных методов диагностики выделяют эхокардиографическое исследование.

Митральный стеноз разделяют на три степени: тяжелую — при площади митрального отверстия менее 1,1 см^2; среднюю — 1,1–1,5 см^2; легкую — более 1,5 см^2.

При ведении беременных с митральным стенозом следует рекомендовать постельный режим, β-блокаторы, диуретики. Применение гепарина для предотвращения тромботических осложнений показано больным с предсердной аритмией, выраженной дилатацией левого предсердия, а также при соблюдении постельного режима. Обязательно выполнение динамического эхокардиографического исследования. Имеются случаи успешного проведения баллонной вальвулотомии у беременных с митральным стенозом.

Основной метод родоразрешения — роды через естественные родовые пути с применением эпидуральной анестезии.

Кесарево сечение рекомендуется больным с выраженным митральным стенозом для предотвращения гемодинамических изменений, свойственных родам через естественные родовые пути, однако анестезия сама по себе может спровоцировать увеличение ЧСС и привести к развитию отека легких.

23.5.4. Противотромботическая терапия и показания к ней у беременных с заболеваниями клапанов сердца

Антитромботическая терапия у больных с заболеваниями клапанов сердца и искусственными клапанами зависит от патогенеза и степени риска тромбоза и тромбоэмболии. В качестве субстрата тромбоза могут выступать кальцифицированные или деэндотелизированные клапаны сами по себе (при этом обнажается субэндотелиальный коллаген), гетеротопные или ксенотопные клапанные ткани, а также искусственные материалы (искусственные клапаны сердца), являющиеся наиболее тромбогенными.

Однако наиболее тромбогенным субстратом является сам тромб, особенно «свежая» поверхность

akusherstvo.ru

тромба, содержащая тромбин, адсорбированный на фибрине. Таким образом, свежий (недавний) тромбоэмболизм всегда представляет высокий риск рецидивирующего тромбоэмболизма.

В зависимости от всего этого выделяют *состояния со средним и высоким риском развития тромбоэмболических осложнений.*

- Средний риск
  - IA. Предсердная фибрилляция (хроническая или пароксизмальная) наряду с митральной регургитацией *или после* антикоагуляции в течение года при митральном стенозе.
  - IB. Предсердная фибрилляция (хроническая или пароксизмальная) вне зависимости от типа или тяжести заболевания клапанов сердца у больных старше 60 лет в сочетании с одним или более из следующих условий:
    - a) САД > 160 мм рт. ст.;
    - b) предшествующий тромбоэмболизм;
    - c) снижение функции левого желудочка (умеренное) выраженное, глобальное (региональное);
    - d) женщины в возрасте старше 75 лет.
  - 2. Синусовый ритм при значительно расширенном левом предсердии (более 55 мм М-эхо при эхокардиографии).
  - 3. Наличие сердечной недостаточности или выраженной дисфункции левого желудочка.
- Высокий риск
  - 4. Предсердная фибрилляция (хроническая или пароксизмальная) при митральном стенозе в течение первого года антикоагуляции.
  - 5. Тромбоэмболизм в анамнезе.
  - 6. Искусственные клапаны сердца.

Таким образом, риск развития тромбоэмболических осложнений у пациенток с заболеваниями клапанов сердца зависит от того, какой клапан или клапаны поражены, степени дисфункции левого желудочка, размера левого предсердия, наличия фибрилляции предсердий или тромбоэмболизма в анамнезе.

23.5.4.1. Митральный стеноз и недостаточность. Пролапс митрального клапана

Митральный стеноз. Относится к одной из наиболее частых причин тромбоэмболизма среди заболеваний клапанов сердца. Одновременно со стенозом может персистировать и митральная регургитация. Тромбы с одинаковой частотой способны локализоваться как на стенке левого предсердия, так и в ушке. Тромбоэмболизм развивается более чем у 10% больных митральным стенозом. Фибрилляция предсердий повышает риск тромбоэмболизма в 5–18 раз. Частота тромбоэмболизма составляет около 12% в год.

Митральная недостаточность. Частота тромбоэмболизма составляет 1–3% в год, что значительно меньше, чем при стенозе. Однако при выраженной регургитации и/или в сочетании с митральным стенозом риск повышается. Особенно высока опасность развития тромбоэмболизма при одновременном присутствии фибрилляции предсердий и/или снижении функции левого желудочка. При наличии указанных выше трех факторов риска частота тромбоэмболизма повышается (более 4% в год), и в среднем развивается у 14–18%.

По данным наблюдений в клинике Мэйо за 10 лет, тромбоэмболизм развивается в среднем у 2,9% пациентов с заметной регургитацией в год.

Таким образом, выраженная митральная регургитация ассоциируется по меньшей мере со средним риском тромбоэмболизма и требует антикоагулянтной профилактики.

Пролапс митрального клапана (ПМК). Относится к наиболее частой патологии клапанов сердца и встречается у 2–6% в общей популяции. Почти 17% молодых женщин имеют ПМК.

Несмотря на то что связь между ПМК и церебральной ишемией была обнаружена уже 20 лет назад, исследования последующих лет не подтверждают каузальную роль ПМК как такового. С нашей точки зрения, противоречия относительно связи между ПМК и тромбоэмболизмом имеют научное объяснение.

Несмотря на существующее мнение, что ПМК без регургитации не представляет угрозы здоровью человека, в свете новых открытий в области гемостазиологии, общей биологии и генетики, взгляд на проблему ПМК и течение гестационного процесса у женщин с ПМК без регургитации претерпел изменения.

Относительно возросла частота выявлений ПМК, что, вероятно, связано с улучшением диагностических возможностей, в т.ч. Эхо-КГ. Благодаря этому в 1997 г. C. Oakley была разработана новая классификация пролапсов митрального клапана (включающая т.н. *Эхо-ПМК,* когда ПМК выявляется только при УЗИ), которую мы приводим далее.

akusher.ru

Классификация пролапса митрального клапана *(по C. Oakley, 1997)*

Первичный ПМК

1. Эхо-ПМК.
2. «Хлопающий» МК.
3. Синдром ПМК.
4. Пролапс в результате «истощения» или, иначе, «изнашивания»:
   - клапаны не изменены;
   - иногда наследственный;
   - имеет место у меньшей части пациентов с ПМК;
   - развивается реже, в пожилом возрасте.

Вторичный ПМК

1. Связанный с врожденным заболеванием соединительной ткани:
   - синдром Марфана;
   - синдром Элерса—Данлоса типа IV;
   - несовершенный остеогенез;
   - *pseudoxantoma elasticum.*
2. Связанный со структурными заболеваниями сердца:
   - вторичные дефекты предсердной перегородки;
   - гипертрофическая кардиомиопатия;
   - ревматический кардит;
   - постинфекционные заболевания сердца.

Поскольку в основном ПМК обнаруживается у молодых женщин репродуктивного возраста и реже — у женщин среднего возраста (около 1%), то этот факт, с одной стороны, способствовал изучению течения гестационного процесса у женщин с ПМК, а с другой — укоренению мнения, что некоторые формы ПМК — явление преходящее и не угрожающее здоровью женщины и вообще один из вариантов нормы (в частности, Эхо-ПМК и другие формы первичного ПМК без регургитации).

Тем не менее первичный ПМК часто носит наследственный характер и передается как аутосомно-доминантный признак. Как правило, для членов этих семей характерно астеническое телосложение и другие признаки, однако отсутствуют другие критерии, достаточные для диагностики синдрома Марфана.

Таким образом, *к некоторым клиническим признакам, обнаруживаемым в случаях «семейного» ПМК, относятся* астеническое сложение, синдром «прямой кишки», впалая грудь, высокое аркообразное нёбо, гипермобильность суставов, односторонняя гипомастия.

Учитывая рассмотренное ранее, можно оспорить мнение о том, что ПМК первичны. В таких случаях ПМК здесь — в рамках недифференцированных или малодифференцированных заболеваний соединительной ткани. Это подтверждается еще и тем, что в некоторых семьях определяется и мутация гена фибриллина. В свою очередь, это еще раз дает основание для пересмотра вопросов классификации ПМК, а также «безобидности» ПМК.

Хотя большинство неспецифических симптомов, таких как боли в груди, головокружение, одышка, усталость, у большинства пациентов может отсутствовать, наличие их не всегда объясняется нарушением гемодинамики, в особенности когда они слабо выражены. Термин «синдром митрального клапана» относится лишь к немногим пациентам с пролапсом митрального клапана и наличием симптомов, которые в то же время могут быть результатом аутосомных расстройств с дисбалансом симпатической и парасимпатической систем.

Таким образом, *к возможным механизмам синкопальных состояний у пациентов с синдромом ПМК относятся* тахиаритмии, ортостатический феномен (ведущий к снижению внутригрудного объема крови и соответственно усилению пролапса клапана), тахикардия, гипотензия, аритмии (часто эктопический вентрикулярный ритм в ответ на нагрузку), низкий ударный объем, симпатические и парасимпатические нарушения, лабильность АД.

Специфические симптомы проявляются в большей степени из-за аритмий, а не прогрессирования митральной регургитации. Учащенное сердцебиение имеет различный генез даже при невыраженной регургитации и может быть вызвано как наджелудочковым, так и желудочковым эктопическим ритмом. Смерть от остановки сердца в связи с аритмией и ПМК — довольно редкое явление. Однако здесь следует отметить, что если имеют место нарушение ритма у беременных или рожениц с ПМК наряду с тромбофилией, то риск тромбоэмболических осложнений чрезвычайно высок.

Благодаря открытию феномена АФС и выделению целого ряда заболеваний и патологических состояний, которые чаще характеризуются циркуляцией антифосфолипидных антител, среди которых заболевания соединительной ткани в т.ч., появилась возможность изучить репродуктивную функцию и течение гестационного процесса у женщин с ПМК. Исследование тем более интересно, что, с одной стороны, большое количество ПМК рассматривается как проявление аномалий соединительной ткани, а с другой — опубликованы данные, свидетельствующие

о достоверной связи между поражением клапанов и циркуляцией АФА. Кроме того, в настоящее время пересматриваются клинические критерии АФС, и большинство ведущих исследователей склоняются к мысли, что наряду с другими признаками патология клапанов сердца тоже может входить в состав причин АФС.

Поскольку АФС относится к ведущему фактору тромботических осложнений и невынашивания беременности, гестоза, внутриутробной гибели плода и прочих осложнений беременности, нами была предпринята попытка исследовать течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с ПМК без регургитации, без и с циркуляцией АФА. В итоге среди 87 беременных с ПМК у 37 (42,4%) обнаруживались АФА.

Группу пациенток с ПМК и циркуляцией АФА мы разделили на две подгруппы: первую составили 22 женщины, клинико-лабораторные признаки которых удовлетворяли диагнозу АФС; вторую (15) — первобеременные с ПМК и циркуляцией АФА (без классических и клинических признаков АФС).

Самым частым типом потерь в нашем исследовании в подгруппе с ПМК и АФС были самопроизвольные выкидыши, которые составили 35% в подгруппе. Потери плода в сроке более 10 нед. гестации отмечались у 23% обследованных в 1-й подгруппе. Здесь следует отметить, что потери плода в сроке более 10 нед. оценивались нами как диагностически наиболее значимый критерий диагностики АФС, поскольку после 10 нед. гестации практически нивелируется влияние других возможных причин прерывания беременности (хромосомные аберрации, гормональные нарушения) и патологическая роль АФА выходит на передний план.

Тромбозов в анамнезе в нашем исследовании не было ни у одной пациентки.

Что касается лабораторных признаков АФС, то мы выявили циркуляцию волчаночного антикоагулянта (ВА) у 100% пациенток в 1-й и 2-й подгруппах, антикардиолипиновые антитела (АКА) — у 31,8% в 1-й и 53,3% во 2-й подгруппах. Сочетание ВА и АКА также имело место у 31,8% (1-я подгруппа) и 53,3% (2-я подгруппа) обследуемых.

В первой подгруппе у всех пациенток обнаруживалась повышенная активность тромбоцитов. При этом максимальная агрегационная активность отмечалась при стимуляции индуктором ристомицином. Это косвенно свидетельствует о повреждении эндотелия, что относится к одному из патогенетических звеньев АФС. Отмечалось повышение уровня циркуляции молекулярных маркеров тромбофилии комплекса тромбин—антитромбин.

Во второй подгруппе у беременных с ПМК и циркуляцией АФА без признаков АФС увеличенная агрегационная активность тромбоцитов наблюдалась у 60%.

Таким образом, как в 1-й, так и во 2-й подгруппах имела место активация гемостаза с гипертромбинемией, повышением агрегационной активности тромбоцитов, а также в ряде случаев активацией внутрисосудистого свертывания крови. Однако характерно, что в 1-й подгруппе признаки хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания обнаруживались несколько чаще (22,7%), чем во второй (19%), хотя разница недостоверна. Поскольку пациентки с анатомическими дефектами строения половых органов, хромосомными нарушениями и выраженными гормональными изменениями в исследование не включались, тромбофилия в результате циркуляции АФА являлась, безусловно, независимой причиной потерь плода в анамнезе и осложнений настоящей беременности.

Исходя из множественных эффектов тромбофилии, индуцированной циркуляцией АФА, мы применяли патогенетическую терапию противотромботическими препаратами у пациенток с ПМК и АФС. Также учитывая, что патологические изменения имеют место уже с самых ранних сроков беременности, мы считаем наиболее оправданным как можно более раннее начало этой терапии.

Так, в 1-й подгруппе беременных с момента постановки диагноза АФС 10 женщин получали профилактические дозы НФГ в сочетании с низкими дозами аспирина (10 000 ЕД + 75 мг/сут), 12 пациенток — НМГ (фраксипарин в профилактической дозе 150 ICU/кг).

Касаясь вопроса терапии у беременных с ПМК и АФС, следует заметить, что гемодинамических нарушений в течение беременности у них не наблюдалось.

В нашем исследовании выявление АФА, а точнее диагностика АФС у беременных с ПМК, стало показанием для профилактики его разнообразных проявлений в течение беременности по мере ее прогрессирования, в родах, послеродовом и послеоперационном периодах. С учетом современных знаний о патогенезе АФС мы предприняли попытку купировать тромбофилическое состояние, вызванное АФС, НМГ (фраксипарином), учитывая его преимущества в сравнении с НФГ.

В целях профилактики как тромботических осложнений, так и невынашивания беременности и синдрома задержки развития плода 10 беременным с ПМК и АФС с момента диагностики АФС была начата антитромботическая терапия НМГ (фраксипарином в дозе 150 ICU/кг 1 р./сут п/к) в течение всей беременности, а также в послеродовом и послеоперационном периодах в течение 10 дней с контролем количества тромбоцитов. Уже на 10-й день применения НМГ в 1-й подгруппе беременных с ПМК и АФС ни в одном случае не отмечалось гиперфункции тромбоцитов при использовании в качестве индукторов стимуляции адреналина, АДФ и ристомицина. Произошла нормализация функции тромбоцитов у всех пациенток с исходной гиперактивацией в тромбоцитарном звене. По-видимому, данный эффект связан с влиянием фраксипарина на эндотелий и с усилением простациклиновых эффектов.

Контрольное определение маркеров внутрисосудистого тромбообразования (ТАТ и продуктов деградации фибриногена и фибрина) во время беременности нами проводилось одновременно с оценкой тромбоцитарного и плазменного звеньев. В подавляющем большинстве случаев (91%) на фоне длительного применения НМГ (фраксипарина) признаков внутрисосудистого тромбообразования не отмечалось. У двух беременных (9%) в сроке 32–34 нед. на фоне применения фраксипарина, а также токолитической терапии мы получили положительный результат на наличие маркеров ДВС. При этом проявилась клиническая картина угрозы прерывания беременности и нарушения маточно-плацентарного кровотока Ia–Iб степени. В анамнезе у одной из них в сроке 30–31 нед. были преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты с последовавшей антенатальной гибелью плода. Наличие маркеров внутрисосудистого свертывания на фоне антитромботической терапии мы объяснили неадекватной антикоагуляцией, поэтому доза НМГ у пациенток была повышена.

В результате проведенной терапии (применялся НМГ (фраксипарин) в постоянном режиме) 22 женщины в 1-й подгруппе (все, без исключения) родили 22 живых детей.

Ведение беременности во 2-й подгруппе у пациенток с ПМК и циркуляцией АФА отмечалось от такового в первой. Обусловлено это было тем, что согласно классическим клиническим признакам АФС они не отвечали необходимым критериям данного синдрома, Однако, по последним сведениям, критериев проявлений АФС становится все больше, отсюда некоторые исследователи склонны причислять и ПМК к одному из них. Тем не менее, согласно обобщенным данным мировой литературы, беременные с циркуляцией антител к фосфолипидам и без отягощенного акушерского анамнеза представляют более низкую группу риска потерь плода и осложнений беременности по отношению к беременным с АФС, однако риск в этой группе достоверно выше, чем в общей популяции.

Оптимальная тактика ведения беременности у таких пациенток на сегодняшний день не определена. Мы считаем, что в случае выявления серологических маркеров АФС оценка степени риска и подход к профилактике потерь плода и других осложнений беременности должен быть дифференцированным с учетом соматического, семейного, гинекологического анамнеза и клинико-гемостазиологических особенностей течения настоящей беременности. Возможные варианты ведения таких пациенток включают применение малых антиагрегантов и спазмолитиков в различных комбинациях, классической антиагрегантной и антикоагулянтной терапии с использованием как НМГ, так и НФГ курсами различной продолжительности. В случаях выраженной тромбофилии и наличия дополнительных факторов риска тромбоза пациентам с циркуляцией АФА показаны антикоагулянты в постоянном режиме.

Основная предпосылка применения антикоагулянтной терапии у беременных во 2-й подгруппе с циркуляцией АФА и ПМК без клинических проявлений АФС в нашем исследовании сводилась к лабораторным критериям активации тромбоцитарного и/или плазменного звеньев гемостаза, а также к признакам активации внутрисосудистого свертывания крови. Так, гиперфункция тромбоцитов во 2-й подгруппе была обнаружена у 9 пациенток и составляла 60%, поднятие уровня ТАТ — у 12 (80%), повышенный уровень D-димера — у 2 женщин (13%). Следует сразу отметить, что в процессе ведения беременности проявления угрожающего или начавшегося самопроизвольного выкидыша и/или клинические и доклинические признаки плацентарной недостаточности по данным доплерометрического исследования присутствовали у всех 15 беременных на различных сроках беременности.

С целью купирования исходных гемостазиологических нарушений пациенткам назначалась антикоагулянтная профилактика с применением НМГ (курсами длительностью от 10 до 30 дней с учетом преморбидного фона и эффективности терапии).

Первый курс проводился, как правило, в 7–9-ю неделю гестации, 27–31-ю неделю беременности.

Вопрос о необходимости дополнительных курсов антикоагулянтной профилактики решался нами на основе клинико-гемостазиологических показателей. При этом в первую очередь оценивался характер течения беременности, с дальнейшим лабораторным подтверждением. Особое значение в этом случае мы придавали ранней доплерометрии в сроке 20–21 нед., позволяющей выявить доклинические признаки плацентарной недостаточности. Адекватная коррекция именно на стадиях начальных нарушений давала наилучший результат.

Между курсами антикоагулянтной терапии с применением НМГ все беременные 2-й подгруппы получали антиагрегантные препараты в постоянном режиме. При выборе оптимальных сроков антикоагулянтной терапии мы руководствовались прежде всего попыткой обеспечить оптимальные условия для трофобластической трансформации, адекватную глубину инвазии трофобласта и дальнейшую полноценную плацентацию.

Выбор срока 27–31 нед. для антикоагулянтной терапии преследовал цель предупредить не только потерю плода и задержку его развития, но также тромбозы и тромбоэмболии, поскольку в эти сроки беременности происходит физиологически предусмотренное повышение свертывающего потенциала крови. В условиях же циркуляции АФА эффекты предшествующей тромбофилии могут проявляться клинически.

При назначении фраксипарина обнаруженные ранее признаки тромбофилии купировались, как правило, на 7–10-й день терапии. Кроме того, отмечалась положительная динамика клинической картины и доплерометрии. Однако, несмотря на курсовую терапию фраксипарином и применение, в отсутствие фраксипарина, антиагрегантов, проявления плацентарной недостаточности все же имели место у 6 женщин (40% в подгруппе), из них у 2 отмечалась внутриутробная задержка плода. У одной пациентки, находящейся на терапии антиагрегантами (курантил), произошла антенатальная гибель плода при сроке 35 нед.

Таким образом, у больных с ПМК и циркуляцией АФА среди наиболее неблагоприятных аспектов развития беременности выделяются высокий риск невынашивания, СЗРП с проявлениями тромбофилии, которые характеризуются как постоянные признаки течения беременности.

Наш опыт применения НМГ (фраксипарина) как в 1-й, так и во 2-й подгруппах показал его высокую эффективность. Противотромботическая терапия с применением НМГ в профилактических дозах позволила предотвратить тромбофилию в 1-й и купировать развившийся хронический ДВС-синдром в обоих подгруппах за первые 7–10 дней терапии. Также снижение не только уровня молекулярных маркеров тромбофилии (ТАТ, D-димер), но и нормализация агрегационной активности тромбоцитов при этом показали себя как лучшие маркеры эффективности проводимой терапии наряду с оценкой клинических признаков. Самые хорошие результаты в 1-й подгруппе были получены у пациенток с ПМК и АФС, которые с ранних сроков беременности получали НМГ в непрерывном режиме.

Таким образом, чем раньше начата профилактика НМГ у беременных с ПМК и циркуляцией АФА, как в рамках классического АФС, так и при циркуляции АФА без традиционных признаков АФС, тем лучше исходы беременности.

Результаты нашего исследования показали, что течение беременности у женщин с ПМК без признаков регургитации и отсутствие циркуляции АФА не имеет каких-либо особенностей, отличных от контрольной группы. В то же время сочетание ПМК и циркуляции АФА значительно осложняет течение беременности, что характерно для АФС. Своевременно начатая патогенетическая терапия с использованием противотромботической профилактики на протяжении всей беременности позволяет не только предупредить развитие тромботических осложнений, но и пролонгировать беременность, вплоть до срочных родов.

Таким образом, дородовое консультирование женщин с ПМК должно включать не только исследование гемодинамики и выраженность кардиальной патологии, но и обязательное исследование системы гемостаза с целью выявления АФА, в особенности учитывая, что на сегодняшний день ПМК относят к одному из клинических состояний, часто сопровождающих АФС. Далее мы приводим *основные положения вопроса ПМК и беременности.*

- Течение беременности и родов у пациенток с ПМК без циркуляции АФА, регургитации, нарушений ритма сердца достоверно не отличается от такового у соматически здоровых беременных.
- Определение циркуляции АФА у беременных с ПМК и тромботическими осложнениями в анамнезе и/или СПП относится к важному диагностическому мероприятию, позволяющему установить наличие АФС с целью свое-

временного предотвращения рецидива этих осложнений.

- У беременных с ПМК без регургитации и нарушений ритма сердца АФС проявляется в виде самостоятельного фактора тромбофилии, отягощающего течение беременности как развитием тромботических осложнений, так и СПП.
- При применении НМГ в профилактической дозе в течение всей беременности у 100% больных ПМК с АФС и СПП получается пролонгировать беременность, вплоть до своевременных родов, и предупредить развитие тромбоэмболических осложнений.
- Течение беременности у 100% первобеременных с ПМК, циркуляцией АФА и без признаков регургитации и нарушений ритма сердца отмечается тем, что оно сопровождалось угрозой прерывания беременности на различных сроках.
- Применение НМГ (фраксипарина) с ранних сроков беременности у женщин с ПМК и циркуляцией АФА проявляется наиболее эффективно для профилактики СПП и неосложненного течения гестационного процесса.
- Наличие АФС или циркуляции АФА без клинических признаков АФС у родильниц с ПМК считается патогенетическим обоснованием для проведения профилактики послеродовых и послеоперационных тромбоэмболических осложнений НМГ (фраксипарином) в профилактической дозе.
- Наличие ПМК у беременных без признаков регургитации, нарушений ритма сердца и в отсутствие циркуляции АФА не является показанием для родоразрешения в специализированном кардиологическом родильном доме.
- Обнаружение АФА, а также установление диагноза АФС у беременных с ПМК относят к факторам риска осложненного процесса и показаниям для раннего назначения противотромботической профилактики (10 000 ЕД НФГ + 75 мг аспирина, либо 150 ICU/кг фраксипарина) в течение всей беременности у пациенток с АФС и курсами у первобеременных с циркуляцией АФА.
- Выявление ВА осуществляется с использованием не только скринирующих методов, но и с обязательным проведением коррекционных и подтверждающих проб с фосфолипидами.
- Под контролем эффективности противотромботической профилактики, проводимой как с помощью НМГ (фраксипарина), так и НФГ в сочетании с аспирином, подразумевается определение уровней молекулярных маркеров тромбофилии ТАТ, фрагментов 1+2 протромбина, D-димера, а также агрегационной активности тромбоцитов.
- Снижением уровня молекулярных маркеров тромбофилии и изначально повышенной агрегационной активностью тромбоцитов доказывается, что проводимая терапия эффективна.

Наиболее часто местом скопления церебральных эмболов при ПМК выступают вальвулярные тромбы. Другими источниками могут быть тромбы в левом предсердии или ушке левого предсердия в сочетании с пароксизмальной или хронической предсердной фибрилляцией. К счастью, массивные церебральные инфаркты менее характерны для ПМК в отсутствии фибрилляции предсердий. В большинстве случаев при ПМК отмечаются транзиторные ишемические атаки или микроинсульты.

Стеноз аортального клапана. Тромбоэмболизм при патологии аортального клапана встречается значительно реже, чем при заболеваниях митрального клапана, и чаще ассоциируется с другими факторами риска — фибрилляцией предсердий или эндокардитом. Точная статистика относительно частоты аортального клапана отсутствует. По данным наблюдений 68 пациентов с выраженной аортальной регургитацией в клинике Мэйо, частота тромбоэмболизма составила 0,8% в год и 4,4% за 10 лет.

При аортальном стенозе большинство эмболов обызвествлены, они обнаруживаются при исследовании глазного дна в ретинальных артериях и могут быть клинически бессимптомны. Риск эмболизма не коррелирует с выраженностью стеноза. Эмболы могут смещаться и стать причиной тромбоэмболии чаще при катетеризации сердца или операции на сердце. При заболеваниях аортального клапана чаще встречаются преходящая молекулярная потеря зрения и окклюзия ретинальной артерии, чем инфаркт мозга. Клинические наблюдения свидетельствуют, что относительно малый размер эмболов связан с кальцификацией в области аортального стеноза.

23.5.4.2. Факторы риска системного эмболизма. Показания к антитромботической терапии

Факторы риска системного эмболизма. Среди данных факторов выделяют фибрилляцию предсердий, размеры левого предсердия, предшествующий эмболизм и др.

Фибрилляция предсердий. Один эпизод фибрилляции предсердий в отсутствие других заболеваний сердца, легких или гипертензии только у 2–3% пациентов в возрасте до 60 лет осложняется тромбоэмболизмом. В то же время эта патология относится к наиболее значимому фактору риска и маркеру тромбоэмболизма при хронической или пароксизмальной фибрилляции предсердий. Частота этого осложнения прогрессивно повышается с возрастом вне зависимости от пола. Не связанная с заболеваниями клапанов фибрилляция предсердий манифестирует в среднем у лиц от 60–64 лет и старше и развивается у 2–5% больных, которым за 60 лет, в общей популяции; тромбоэмболические осложнения при этом составляют 5–7% в год. У молодых женщин детородного возраста с заболеваниями клапанов сердца фибрилляция предсердий почти всегда ассоциируется с патологиями митрального клапана. Тромбоэмболизм часто возникает вскоре после приступа фибрилляции. По данным исследования Szekely, 33% тромбоэмболий развивается в течение первого месяца и 66% в течение 12 мес. после приступа фибрилляции предсердий.

Как уже указывалось, у пациенток с пароксизмальной или хронической фибрилляцией предсердий даже в отсутствие заболеваний клапанов риск тромбоэмболизма повышен.

Размеры левого предсердия. Расширение левого предсердия, как правило, характерно для заболеваний митрального клапана, однако размер левого предсердия не относится к самостоятельному фактору риска тромбоэмболизма. Однако ряд исследований свидетельствует о том, что при невальвулярной фибрилляции предсердий увеличенные размеры левого предсердия способны повышать риск инсульта. Исходя из этого можно сделать вывод, что увеличение левого предсердия у пациенток с синусовым ритмом является непрямой причиной тромбоэмболизма, поскольку предрасполагает к развитию фибрилляции предсердий. Поэтому у пациенток с резко увеличенным левым предсердием необходима антикоагулянтная профилактика, особенно во время беременности и послеродовом периоде.

Предшествующий эмболизм. Данный тромбоэмболизм, в особенности недавний, относится к наиболее серьезному фактору риска последующего рецидива, поскольку, как ранее уже указывалось, остаточный тромб представляет собой высокотромбогенный субстрат. Частота возвратного тромбоэмболизма при заболевании клапанов сердца достигает 10% в год и в целом развивается у 30–75% пациентов. Наиболее часто рецидив происходит в течение первых 6 мес. после первой манифестации. Смертность от рецидива тромбоэмболизма у пациенток с митральным стенозом высокая и достигает 42%. Таким образом, беременные с заболеваниями клапанов сердца и тромбоэмболизмом относятся к категории высокого риска и нуждаются в адекватной антикоагуляции.

Другие факторы. При невальвулярной фибрилляции предсердий гипертензия (даже в условиях ее терапии), недавняя (в течение 3 последних месяцев) сердечная недостаточность и тромбоэмболизм в анамнезе относятся к клиническим факторам высокого риска (7% в год при наличии одного фактора и 18% в год при наличии двух факторов риска и более).

Клиническая картина, определяющая заболевание клапанов или функциональный класс, не выступает в качестве прогностической для развития тромбоэмболизма. Так, например, митральная комиссуротомия облегчает симптомы основного заболевания, но не уменьшает риск возвратного тромбоэмболизма. Низкий минутный сердечный выброс — важный фактор риска тромбоэмболизма и отчасти может быть связан с дисфункцией левого желудочка или с выраженным увеличением размеров левого предсердия, способствующим развитию фибрилляции предсердий и снижению скорости кровотока в ушке левого предсердия. Хотя возраст рассматривается как независимый фактор риска, последний может быть связан с более высокой частотой атеросклероза грудной аорты и аортальной фибрилляции в пожилом возрасте.

При заболеваниях митрального клапана первый эпизод тромбоэмболизма чаще происходит в возрасте 30–40 лет и 38% — в возрасте после 60 лет, если не получают профилактическую терапию.

Следует отметить, что впервые тромбоэмболизм у пациенток с заболеваниями митрального клапана может проявляться во время беременности в силу ряда причин: свойственной беременности гиперкоагуляции, наличия гестоза и/или инфекции, гнойно-септических осложнений в послеродовом/послеоперационном периоде. Безусловно, отдельный фактор риска — операция кесарева сечения, а также изменения гемостаза, характерные для послеродового/послеоперационного периодов.

Важно отметить, что если выше рассматривались клинические, хорошо известные факторы риска тромбоэмболизма у беременных с заболеваниями клапанов сердца, то скрытые факторы риска, такие как генетически обусловленная тромбофилия, АФС, далеко не всегда распознаются у беременных с кардиальной

патологией. В то же время наш опыт свидетельствует, что только эти факторы чаще всего и выступают причиной тяжелых и, нередко, фатальных тромбоэмболий у беременных с заболеваниями клапанов сердца. Именно потому, с нашей точки зрения, на этапе планирования беременности у женщин с заболеваниями клапанов сердца обоснован скрининг на предмет АФА и генетической формы тромбофилии. Раннее обнаружение скрытых форм тромбофилии у таких женщин позволяет своевременно начать антикоагулянтную терапию и избежать тромбоэмболизма во время беременности и в послеродовом периоде.

Конечно, такой скрининг не всегда удается провести, в т.ч. из-за его дорогой стоимости. Однако если нет возможности выявления АФА или генетических дефектов гемостаза, следует тщательно выяснять семейный тромбоэмболический анамнез, а также акцентировать внимание на акушерском сборе данных; поскольку в свете современных представлений о роли тромбофилии в патогенезе СПП, гестоза, ПОНРП отягощенный акушерский анамнез также может косвенно указывать на возможность наличия АФС или генетической тромбофилии. В таких группах беременных необходим тщательный контроль маркеров тромбофилии, D-димера, растворимых комплексов мономеров фибрина, ТАТ, и при наличии признаков тромбофилии — начало антикоагулянтной профилактики.

Показания к антитромботической терапии. *Заболевания митрального клапана.* Пациентки с риском тромбоэмболизма должны получать антикоагулянтную профилактику. Все пациентки с пароксизмальной или хронической фибрилляцией предсердий в отсутствие/наличии заболеваний клапанов нуждаются в антикоагулянтной терапии. Присоединение гестоза у беременных с осложнениями митрального клапана также требует назначения антикоагулянтов. Все беременные с митральным стенозом нуждаются в антикоагулянтной терапии в послеродовом/послеоперационном периодах, поскольку риск тромбоэмболизма в эти сроки значительно повышается. При наличии АФС или генетической тромбофилии необходима антикоагулянтная профилактика в течение всей беременности и в послеродовом/послеоперационном периодах с дальнейшим переходом на оральную антикоагуляцию варфарином в дозе, поддерживающей МНО 2,0–3,0 в течение не менее 6 нед.

В группах низкого риска (митральная недостаточность — легкая или средней тяжести) антикоагулянтная терапия показана в послеродовом/послеоперационном периодах и в зависимости от ситуации (повышение уровня маркеров тромбофилии) курсами во время беременности.

Пролапс митрального клапана. Долгое время считалось, что беременные с ПМК практически не представляют группу риска по развитию тромбоэмболизма. И действительно, частота тромбоэмболизма у них невысока, а потому антикоагулянтная терапия в качестве рутинной профилактики тромбоэмболизма не показана. Однако только эта группа беременных должна в первую очередь уже на этапе планирования беременности или в ее ранние сроки скринироваться на наличие АФА, поскольку ПМК относится к одному из клинических проявлений АФС. Также если в анамнезе пациентки отмечаются СПП или тяжелый гестоз, то на это следует особо обратить внимание в отношении возможного АФС. Своевременное назначение таким пациенткам профилактических доз гепарина в сочетании с низкими дозами аспирина (5000 ЕД гепарина × 2 р./сут п/к + аспирин 81–100 мг/сут) позволяет предотвратить не только возможный тромбоэмболизм, но и пролонгировать беременность и избежать развития тяжелых форм гестоза.

Если АФА или другие факторы риска тромбоэмболизма (генетическая форма тромбофилии или иные опасные причины) отсутствуют, необходимости в антикоагулянтной профилактике нет. Когда же во время беременности были эпизоды венозных или артериальных тромбозов, то строго назначается антикоагулянтная терапия на протяжении всей беременности и в послеродовом/послеоперационном периодах и, соответственно, проводится поиск возможной причины ТИА.

Заболевания аортального клапана. Среди пациенток с заболеваниями аортального клапана риск тромбоэмболизма, как рассматривалось ранее, невысок, поэтому рутинная тромбопрофилактика им не назначается. Однако при наличии других факторов риска, к каковым в т.ч. относится скрытая тромбофилия (АФС, генетическая форма тромбофилии), показана антикоагуляция во время всей беременности и в послеродовом/послеоперационном периодах с последующим переходом на варфарин (МНО 2,0–3,0) в течение не менее 6 нед.

В большинстве случаев эмболы у пациенток с заболеваниями аортального клапана кальцинированы. Такие эмболы обычно не подвергаются профилактике и ассоциируются с операцией по замене клапана, при этом возможен рецидив тромбоэмболизма. Объяснением этому факту может быть повреждение кла-

панного эндотелия турбулентным кровотоком, что стимулирует отложение тромбоцитарных агрегатов.

Таким образом, неврологические симптомы у пациенток с аортальным стенозом обусловлены тромбоцитарными эмболами и требуют лечения антиагрегантами. Однако во время беременности в патологическом процессе тромбообразования участвуют и факторы свертывания, а потому мы считаем необходимым наряду с обязательной антиагрегантной терапией назначать и профилактические дозы антикоагулянтов (гепарин, НМГ).

23.5.5. Гестационный процесс и легочная гипертензия

Легочная гипертензия — состояние, характеризующееся стойким повышением давления в сосудах малого круга кровообращения. В развитии легочной гипертензии участвует ряд факторов: изменение давления наполнения левого сердца, сердечный выброс, ЧСС, гематокрит и объем крови в легких. Среди наиболее важного патофизиологического фактора выделяют повышение легочного сосудистого сопротивления, локализованное главным образом в прекапиллярных артериях и артериолах. Гипертензия может быть вызвана как сужением или окклюзией микроциркуляторного ложа (анатомическая основа), так и вазоконстрикцией, но чаще действуют оба механизма.

Когда независимо от этиологии резервы сосудистого русла сокращаются в результате снижения его протяженности или растяжимости, увеличение сердечного выброса приводит к легочной гипертензии. С течением времени все меньший прирост сердечного выброса сопровождается повышением легочного артериального давления.

Наиболее сильным стимулятором легочной вазоконстрикции является альвеолярная гипоксия, которая действует на прилегающие к альвеолам мелкие легочные артерии и артериолы. При хронической гипоксемии воздействия стимулов легочной вазоконстрикции часто усиливаются повышенной вязкостью крови вследствие вторичной полицитемии. Гиперкапния способствует легочной гипертензии, вызывая ацидемию, а не прямую вазоконстрикцию. Незначительная ацидемия (pH крови < 7,2) приводит к легочной вазоконстрикции.

Гистологические изменения сосудов легких, наблюдающиеся в средней внутренней оболочках или просвете сосуда, способствуют формированию патологии легких. Они могут быть первичными, вследствие усиленного кровотока, повышенного давления или хирургического стресса. Начальные изменения обратимы, но со временем они закрепляются.

Помимо пролиферативных гистологических изменений, тромбоз *in situ* увеличивает легочное сосудистое сопротивление. К причинам возникновения тромбоза относят пониженную местную фибринолитическую активность эндотелия; высвобождение ингибиторов активации тромбоцитов; повреждения эндотелия, запускающие процесс тромбообразования.

Легочная гипертензия может быть следствием ряда заболеваний ССС или выступать как самостоятельное заболевание. От соотношения величин легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и легочного кровотока зависит давление в малом круге кровообращения.

Первичная (идиопатическая) легочная гипертензия (ПЛГ) по определению ВОЗ (1973), относится к одному из наиболее редких заболеваний ССС. Диагноз ПЛГ устанавливается при наличии легочной гипертонии (когда среднее давление в стволе легочной артерии превышает 25 мм рт. ст. в покое и 30 мм рт. ст. при нагрузке), нормальном давлении заклинивания легочной артерии (до 10–12 мм рт. ст.) и отсутствии заболеваний, приводящих вторично к развитию легочной гипертонии.

Болезнь, как правило, поражает лиц молодого возраста, преимущественно женщин, обычно приводит к смертельному исходу. По данным C. Oakley (1988), в Великобритании частота заболеваемости ПЛГ — 1 случай на 500 тыс. населения в год, регистрируется около 100 смертей в год, вызванных данной причиной. В специальных кардиологических центрах, занимающихся этой проблемой, появляются 1–2 новые пациентки в год, поэтому клинический опыт ведения беременностей у женщин с первичной легочной гипертонией мал.

Вторичные причины легочной гипертонии (по L. Rubin, 1993)

1. Заболевание легких (заболевания паренхимы легких, нарушение вентиляции, врожденные аномалии, высокогорная легочная гипертензия).
2. Заболевания сердца — нарушение наполнения левого желудочка (митральные пороки сердца, застойная сердечная недостаточность), врожденные пороки сердца (дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок).
3. Тромбоэмболии или обструкция легочных сосудов (тромбоэмболия, медиастинальный

фиброз, врожденные стенозы легочных сосудов, эмболии инородными телами, гемоглобинопатии, эмболия яйцами шистосом).
4. Коллагенозы и васкулиты.
5. Употребление токсического рисового масла, L-триптофана, аминорекса.

Острая легочная тромбоэмболия — частая причина заболеваемости и смертности у пациентов с венозными тромбозами. У подавляющего большинства выживших легочный эмбол и в большей степени венозный тромб в месте возникновения эмбола быстро разрешается благодаря эндогенной системе фибринолиза. У остальных пациентов разрешения не происходит, эмбол подвергается фиброваскулярной организации, что вызывает обструкцию тока крови в легких. Результатом этого может быть состояние, известное как хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия или хронический легочный тромбоэмболизм. Проявляется симптомами прогрессирующей правожелудочковой недостаточности и гипоксии. У большинства пациенток с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией выявляется коагулопатия. Это может быть врожденный дефицит различных компонентов системы гемостаза, таких как антитромбин III, протеинов S или C, с семейным анамнезом тромбозов и эмболий.

Легочный эмболизм относится к ведущей причине легочной гипертензии у пациентов с АФС. Следует отметить, что в настоящее время легочная гипертензия — один из клинических симптомов, которые в первую очередь должны настораживать в отношении возможного АФС. Легочный эмболизм с тромбозом глубоких вен составляет 17–33% у пациентов с АФС, по данным различных исследований, в т.ч. и у акушерских пациентов. Однако известно, что легочный эмболизм развивается у $^1/_3$ пациентов с тромбозом глубоких вен и АФС, но источником тромбоэмболии могут быть также нижняя полая вена и почечная артерия, вегетации трикуспидального клапана, а также правосторонние внутрисердечные тромбы. Последнее обстоятельство требует систематического проведения Эхо-КГ у больных с АФС и легочным эмболизмом. Наличие высоких титров АКА или ВА у пациентов с идиопатическим венозным тромбоэмболизмом значительно повышает риск рецидивирующих тромбозов и тромбоэмболий. Легочная гипертензия может обнаруживаться у пациентов с СКВ-обусловленным или первичным АФС.

Согласно данным исследований Anger и соавт., из 216 больных с хроническим легочным тромбоэмболизмом и легочной гипертензией у 10,6% была обнаружена циркуляция ВА, в то время как АКА не выявлялись.

В настоящее время еще нет единого мнения о патофизиологии ПЛГ, хотя роль АФА в генезе хронического легочного эмболизма не вызывает сомнений.

Возможно, в тех случаях хронического легочного эмболизма и легочной гипертензии, когда частота циркуляции АФА была не достоверно высока, не проводились исследования на наличие генетических причин тромбофилии. Вероятно, что в случаях идиопатического венозного тромбоэмболизма и легочной гипертензии вне циркуляции АФА присутствовала генетическая форма тромбофилии.

Прогноз у пациенток с легочной гипертензией обычно неблагоприятный и зависит от степени гипертензии. По данным M. Riedel и соавт. (1982), при артериальном давлении в легких 30 мм рт. ст. 5-летняя выживаемость характерна для 30% пациенток, при давлении больше 50 мм рт. ст. — для 10%.

Исключительное значение имеет легочная гипертензия на фоне беременности и родов.

В соответствии с классификацией риска беременности и родов при сочетании с пороками сердца (Л.В. Ванина, 1991) беременность на фоне легочной гипертензии (II, III стадия по И.Х. Рыбкину) относится к III и IV (максимальной) степеням риска и является противопоказанной.

Первичная легочная гипертензия относится к абсолютному противопоказанию к беременности. Первичный тип данной гипертензии представляет собой осложнение многих аутоиммунных заболеваний: СКВ, системной склеродермии, синдрома Шегрена и ревматоидного артрита. По данным J.S. Simonson и соавт. (1989), при проведении доплер-Эхо-КГ у пациенток с СКВ более чем в 14% случаев обнаружили легочную гипертензию. Последняя вследствие довольно высокой частоты встречаемости должна быть исключена у каждой пациентки с коллагенозом, особенно при СКВ, перед тем как разрешить ей беременность. По клиническому течению подобную легочную гипертензию нельзя отличить от первичной, не связанной с другими заболеваниями.

Первые клинические проявления легочной гипертензии определяются, когда в большинстве легочных сосудов имеются уже необратимые морфологические изменения.

К основным симптомам относятся прогрессирующая одышка и утомляемость, хотя у некоторых пациенток среди первого признака возникают обмороки

при физическом напряжении. У ряда больных наблюдается кровохарканье. Этот симптом может быть связан как с тромбоэмболиями в мелкие ветви легочной артерии, которые характерны у пациенток с декомпенсацией на фоне выраженных прокоагуляционных нарушений в системе гемостаза, так и вследствие разрыва мелких легочных сосудов из-за высокой легочной гипертензии.

Наиболее постоянный аускультативный признак легочной гипертензии — акцент 2-го тона над легочной артерией. К другим аускультативным признакам относятся систолический шум, связанный с недостаточностью трикуспидального клапана; систолический шум изгнания, связанный с турбулентным током в клапане легочного ствола.

Беременность способствует появлению загрудинных ишемических болей, гипотензии, обмороков и правожелудочковой недостаточности. Насыщение артериальной крови кислородом может быть нормальным или сниженным как в результате сброса крови через овальное окно, так и внутрилегочного шунтирования, а на поздних стадиях заболевания вследствие снижения оксигенации крови в легких. Кроме того, во время беременности легочная гипертензия может прогрессировать сама по себе, по некоторым данным, за счет гормонального влияния.

Одним из основных мест в диагностике легочной гипертензии считается рентгенография органов грудной клетки. Электрокардиографическое исследование также необходимо для выявления легочной гипертензии. Фонокардиография дает возможность не только диагностировать гипертензию либо гиперволемию в малом круге кровообращения (в т.ч. относительную недостаточность трехстворчатого клапана и клапана легочной артерии), но и обнаруживать врожденные и приобретенные пороки сердца, сопровождающиеся вторичной легочной гипертензией.

Эхокардиография относится к обязательному методу в диагностике легочной гипертензии. Применение этого способа позволяет выявлять гипертензию малого круга кровообращения и оценивать ее выраженность. Возможности метода значительно возрастают при использовании доплер-Эхо-КГ. Данная методика значительно повышает достоверность диагностики врожденных и приобретенных пороков сердца, устанавливает наличие и выраженность недостаточности трехстворчатого клапана и клапана легочной артерии, позволяет количественно оценить давление в легочной артерии.

Один из важнейших методов выявления легочной гипертензии как катетеризация правых отделов сердца считается основным в обнаружении ПЛГ. Без проведения этого исследования установление заболевания, т.е. ПЛГ, неправомерно. Метод до сих пор относится к «золотому стандарту» в диагностике врожденных пороков сердца, с которыми чаще всего приходится дифференцировать легочную гипертензию, а также в определении уровня давления в легочной артерии и других показателей центральной гемодинамики.

Гематологические исследования у пациенток выявляют полицитемию, гиперкоагуляционное состояние, нарушение функции тромбоцитов и фибринолиза. У пациенток с недостаточностью правого желудочка часто может быть нарушена функция печени.

Современная теоретическая модель патогенеза легочной гипертензии предполагает значительную роль тромбоза *in situ* в развитии данного заболевания. Пусковым моментом считаются повреждение и нарушение функции эндотелия, которые возникают вследствие вазоконстрикции легочных артерий и способствуют ее усилению. Подобное состояние представляет собой результат дисбаланса в действии тромбоксана и простациклина, а также других эндотелиальных факторов. Повышение уровня тромбоксана приводит не только к вазоконстрикции легочных сосудов, но также к активации агрегации тромбоцитов. Взаимодействие между гуморальными и клеточными элементами крови и поврежденным эндотелием приводит к ремоделированию легочных сосудов. Следовательно, изменения в эндотелиальных клетках могут вызвать тромбоз *in situ* вследствие нарушения состояния свертывающей, фибринолитической и противосвертывающей систем. Повышенный уровень фибринопептида А, который отмечается у пациенток с ПЛГ, также указывает на возможность тромбоза *in situ* у данной категории больных.

По данным Ю.Н. Беленкова и И.Е. Чазовой (1999), были выявлены значительные нарушения как в плазменном, так и тромбоцитарном звеньях гемостаза у больных с ПЛГ. Было обнаружено повышение уровня маркеров активации свертывающей системы, которые считаются наиболее чувствительными и специфичными. К ним относятся F1+2, образующиеся при превращении протромбина в тромбин: ТАТ и D-димер, характеризующий интенсивность внутрисосудистого отложения нитей фибрина. Кроме того, при ПЛГ отмечался рост уровня таких показателей свертывающей системы, как фибриноген и протромбиновое отношение. Об активации тромбоцитарного звена гемостаза свидетельствовали повышение спонтанной агрегации тромбоцитов и поднятие уровня β-тромбоглобулина, наиболее надежного маркера активации тромбоцитов.

Исходя из имеющихся данных во время беременности должна быть продолжена антикоагулянтная терапия, несмотря на существующий риск для плода. Антикоагулянты необходимы вследствие тромботической артериопатии, которая приводит к тромбозу *in situ* на пораженном или обнаженном эндотелии. Кроме того, высок риск венозной тромбоэмболии, обусловленной низким сердечным выбросом и гиперкоагуляционным состоянием во время беременности.

Несмотря на проведение комплексного лечения, обычно следует ожидать ухудшения симптомов заболевания, особенно во II и III триместрах. Легочная гипертензия имеет самостоятельное неблагоприятное значение для беременной и плода, так как во многих случаях определяет тяжесть гипоксического синдрома и увеличивает вероятность таких тяжелых осложнений, как тромбозы легочных сосудов и инфаркты легких, острый отек легких, тромбоэмболия легочной артерии. Перечисленные осложнения при пороке, сопровождающемся легочной гипертензией, провоцируют физическая нагрузка, боль, эмоциональное напряжение в родах, особенно ведущихся без должного анестезиологического пособия. Во время беременности нарастают одышка и утомляемость, усугубляется правожелудочковая недостаточность, часто возникают загрудинные боли вследствие ишемии миокарда. Большинство смертей происходит в перипартальном периоде из-за гипотензии (особенно после кровопотери), внезапных аритмий, легочной эмболии или недостаточности правого желудочка. Часто наблюдаются преждевременные роды с высоким уровнем перинатальной смертности. Кроме того, чем травматичнее способ родоразрешения (кесарево сечение), тем значительнее роль легочной гипертензии в его неблагоприятном исходе. Прогноз улучшают комиссуротомия при митральном стенозе, роды через естественные родовые пути с выключением потуг и наложением акушерских щипцов и с медикаментозной профилактикой возможных осложнений.

При сочетании ПЛГ и беременности высок уровень осложнений и материнской смертности. По данным ряда авторов, 15 (40,5%) из 37 женщин с ПЛГ погибли во время беременности или в раннем послеродовом периоде.

Беременность противопоказана женщинам с ПЛГ по следующим причинам.

1. Высокая частота материнской заболеваемости и смертности.
2. Трудности прогнозирования течения и исхода беременности, даже у женщин без симптомов или с легким течением болезни.
3. Высокая частота заболеваемости и смертности у плода (в т.ч. связанная с врожденными сердечными аномалиями).
4. Возможное ускоренное прогрессирование ПЛГ во время беременности.

Кроме того, пациентка и ее семья должны быть проинформированы о плохом прогнозе и снижении продолжительности жизни при ПЛГ, даже если женщина выживает после беременности. Это в полной мере относится и к пациенткам с выраженной (высокой) вторичной легочной гипертензией.

Необходимы подборы оптимального метода контрацепции для пациенток с ПЛГ. Чаще всего могут быть использованы внутриматочные контрацептивы (противопоказаны женщинам с клапанными пороками сердца в связи с высокой предрасположенностью к инфекциям). Применение комбинированных оральных контрацептивов противопоказано вследствие их протромбогенного эффекта. Перевязка маточных труб (как любое хирургическое вмешательство) потенциально опасна для пациенток с ПЛГ, однако допустима при легкой форме заболевания.

При наступлении беременности аборт должен быть выполнен как можно раньше под контролем гемодинамики и ЭКГ и с обязательной антикоагулянтной профилактикой в послеабортном периоде.

Женщины, настаивающие на пролонгировании беременности, нуждаются в особом наблюдении (госпитализация после 20 нед. беременности или раньше при появлении малейших признаков прогрессирования заболевания).

Во время родов и в послеродовом периоде обязательно проведение мониторного контроля за показателями гемодинамики и ЭКГ. Рекомендуется установление катетера в легочную артерию в начале родов. Крайне важно свести к минимуму объем кровопотери в родах и немедленно ее возмещать. Для профилактики гипоксемии проводится ингаляция кислорода. Родоразрешение в условиях гипербарической оксигенации (ГБО) предполагает значительное улучшение оксигенации крови, уменьшение одышки и цианоза прежде всего у пациенток с врожденными пороками сердца и легочной гипертензией.

Основной метод родоразрешения — досрочно индуцированные роды через естественные родовые пути выключением потуг во II периоде родов с помощью наложения акушерских щипцов.

В послеродовом периоде мониторирование гемодинамических показателей и ЭКГ продолжается, как правило, в течение 1–2 сут, так как возможно ухудше-

akusher-ltd.ru

ние состояния вследствие послеродового увеличения венозного возврата. Послеродовая госпитализация должна составлять не менее 10–14 дней.

Легочная гипертензия любого происхождения связана со значительной заболеваемостью и смертностью, особенно во время беременности. Несмотря на последние данные об эффективности лечения при ранней диагностике, для большинства прогноз для жизни и исхода беременности остается малоутешительным.

Анализ течения гестационного процесса у 70 беременных с первичной и вторичной легочной гипертензией в специализированном кардиологическом роддоме при 67 ГКБ Москвы еще раз свидетельствует, что легочная гипертензия любого происхождения связана с высоким уровнем материнской смертности: 7 женщин из 70 умерли в родах или в послеродовом (послеоперационном) периоде вследствие выраженных тромбоэмболических осложнений, декомпенсации ССС, тяжелого гипоксического синдрома.

Для беременности, протекающей на фоне легочной гипертензии, характерно развитие тромбофилического состояния, которое было выявлено у 75,7% пациенток, в т.ч. у 12,9% была обнаружена циркуляция ВА.

Выраженность тромбофилических изменений в системе гемостаза находится в прямой зависимости от степени проявлений легочной гипертензии. Следовательно, у беременных с легочной гипертензией имеет место чрезвычайно высокий риск развития тромботических, тромбоэмболических осложнений, а также декомпенсированного ДВС-синдрома. Последний в большей степени характерен для вторичной легочной гипертензии у беременных с врожденными пороками сердца.

В послеродовом/послеоперационном периодах тромбофилическое состояние сохраняется и усугубляется. Следует отметить, что у пациенток с легочной гипертензией, по данным исследования, отмечается и высокая частота акушерских осложнений: у 38,6% — угрожающий самопроизвольный выкидыш, у 11,4% — угрожающие преждевременные роды, у 32,9% — анемия, у 14,3% — гестоз. Внутриутробная задержка развития плода и фетоплацентарная недостаточность были диагностированы у 28,6%. Самопроизвольные преждевременные роды произошли у 15,7%; 42,9% пациенток были родоразрешены путем операции кесарева сечения по сочетанным показаниям (кардиальные, акушерские). У 34,3% в послеродовом/послеоперационном периодах отмечались ухудшение течения порока сердца, осложнения инфекционного характера.

Для беременных с легочной гипертензией характерен и довольно высокий уровень перинатальных потерь: 2 случая интранатальной гибели при преждевременных родах, 1 — неонатальной гибели. У 4,7% новорожденных были выявлены пороки развития.

С нашей точки зрения, учитывая высокую частоту тромбофилии у беременных с легочной гипертензией, патогенетически оправданна антикоагулянтная терапия не только в послеродовом/послеоперационном периодах, когда риск тромбоэмболических осложнений максимален, но и в течение беременности, в т.ч. и с точки зрения улучшения маточно-плацентарно-плодового кровотока и профилактики внутриутробной задержки развития плода, гестоза.

В условиях гипоксемии, свойственной беременным с легочной гипертензией, улучшение микроциркуляторного кровотока приобретает наибольшее значение. Препаратом выбора в такой ситуации может быть НМГ, учитывая его эндотелиопротективный эффект наряду с антикоагулянтным.

Необходимо отметить, что геморрагические осложнения в этой группе пациенток также опасны в плане прогноза, как и тромботические. Поэтому важно подчеркнуть, что у беременных с врожденными пороками сердца и легочной гипертензией имеет место волнообразное течение ДВС-синдрома с превалированием подострой фазы, а потому и риск геморрагических осложнений у них выше. Данное обстоятельство диктует необходимость применения свежезамороженной плазмы наряду с антикоагулянтами и регулярного контроля системы гемостаза с целью своевременной диагностики повышенной тенденции к геморрагиям.

В то же время у беременных с ПЛГ, синонимом которой в последнее время все чаще считают «хронический легочный эмболизм», чрезвычайно важно выявление АФА и/или генетических форм тромбофилии. Риск тромбоэмболических осложнений у таких пациенток чрезвычайно высок и в первую очередь требует адекватной антикоагулянтной терапии.

23.5.6. Искусственные клапаны сердца и беременность

Подробнее данная тема освещена в гл. 14. Однако можно добавить следующее. Факторы перивальвулярных субстратов (хирургически обусловленное «обнажение» субэндотелия и протезный материал), реологии кровотока (стаз и турбулентность) и гемостаза (антитромботическая терапия, МНО, антитромбоцитарная

терапия) относятся к основным причинам, обусловливающим вальвулярный тромбоз и тромбоэмболизм (табл. 23.6). Тромбы начинают формироваться уже во время операции.

Таблица 23.6

Клапанные протезы сердца, факторы патофизиологии и риск системного эмболизма

Тип клапана	Тромбы			Эмболы
	Субстрат*	Кровоток**	Коагуляция***	Частота на 100 пациентов-лет. Без антикоагуляции (с антикоагуляцией)
Митральный механический	++	++	+	5 (2,5)
Аортальный механический	++	+	+	4 (2)
Митральный биопротез	+	+	0	2 (1)
Аортальный биопротез	+	0	0	1 (0,5)

* Перивальвулярное повреждение тканей, обнажение субэндотелия, дакроновые кольца, протез, шовный материал.

** Предсердная фибрилляция (размеры левого предсердия), тип протеза.

*** МНО и доза (тип) антитромбоцитарного препарата.

И механические клапаны, и биопротезы, содержащие дакроновые кольца, активируют как коагуляционный каскад, так и тромбоциты. В свою очередь, тромбоцитарные тромбы могут дополнительно стабилизироваться фибрином, который адсорбирует тромбин и способствует дальнейшей активации тромбоцитов.

Стаз и сниженный кровоток (в левом предсердном ушке при фибрилляции предсердий или вследствие снижения сердечного выброса с дисфункцией левого желудочка) также способствуют образованию фибрина. Свежие тромбы вскоре после операции по протезированию клапанов становятся основной причиной высокого риска тромбоэмболизма.

Уменьшение времени кругооборота тромбоцитов также указывает на повышенный риск тромбоэмболизма и часто имеет место у пациентов с протезированными клапанами.

Укорочение времени жизни тромбоцитов прямо коррелирует с поверхностной площадью протеза клапана. Аортальный клапан имеет меньшую площадь поверхности по сравнению с митральным. Короткое время жизни тромбоцитов коррелирует с повышенным риском тромбоэмболизма, так как отображает процессы интенсивной агрегации и дезагрегации тромбоцитов, которые могут быть кульминантными факторами, определяющими клиническую картину.

Фибринопептид А — маркер активности тромбина *in vivo* и отражает превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина. Повышенный уровень фибринопептида А может свидетельствовать о недостаточной ингибиции коагуляции гепарином или другим антикоагулянтом. Однако поскольку для ингибирования формирования тромбоцитарного тромба необходимо ингибирование в 5 раз большего количества тромбина, чем необходимо для ингибирования фибринового тромба, нормализация уровня фибринопептида А не может указывать на ингибицию тромбоцитарной активности, а соответственно, и образования тромбоцитарного тромба. Уровень оральной антикоагуляции обратно пропорционален уровню фибринопептида А у пациентов с клапанными протезами.

Факторы риска тромбоэмболизма (см. гл. 14). Как уже указывалось, риск тромбоэмболизма высок уже в раннем послеоперационном периоде (после протезирования клапана или клапанов). Кроме того, этот риск обусловлен факторами со стороны пациента и непосредственно клапанного протеза.

Возможно, оптимальная антикоагуляция является наиболее важным фактором, предотвращающим тромбоэмболизм. Вне беременности в качестве антикоагулянта используются оральные антикоагулянты, как правило, варфарин. В нашей стране до последнего времени использовался фенилин и другие оральные антикоагулянты, которые в сравнении с варфарином имеют ряд недостатков.

Выбор клапанов у беременных и женщин детородного возраста. На выбор протеза влияют факторы, связанные с хирургической процедурой, и сам пациент.

Ранняя смертность при замене клапана зависит, скорее всего, от хирургической бригады и состояния пациента, а не от типа протеза. Но некоторые анатомические факторы, описанные ниже, могут быть важны при выборе протеза клапана сердца. Отдаленные результаты хирургической замены клапана связаны в значительной степени с состоянием пациента, что и определяет выбор между биопротезами и механическими клапанами. Наиболее важные характеристики пациента, которые влияют на отдаленные результаты, — это возраст, наличие любого фактора риска или любых противопоказаний к терапии противосвертывающими препаратами.

Возраст — одна из наиболее серьезных проблем при выборе клапана из-за установленных различий в долговечности протезов. Биопротезы менее долговечны, чем механические клапаны. Следовательно, механические клапаны более предпочтительны у молодых пациентов, а биологические — у лиц старшего возраста. Многие авторы рекомендуют биопротезы для пациентов от 65 до 70 лет: дисфункция биопротезов появляется в сроки 6–10 лет. Дегенерация обычно заключается в постепенном увеличении регургитации, небольшую степень которой можно допускать в течение нескольких лет. Хотя в большинстве случаев разрушение клапанов происходит постепенно, давая возможность проведения повторной плановой операции, у некоторых пациентов возможен внезапный разрыв клапана. Частота дисфункции биологических клапанов, требующих повторной операции, около 30% к 10 годам после установки протеза.

Психосоциальные аспекты пациента (например, неспособность принимать противосвертывающие препараты) также могут влиять на выбор клапана.

Сегодня больше, чем когда-либо, должно рассматриваться предпочтение пациента. Поскольку все протезы клапанов сердца имеют потенциальные осложнения, в процессе информирования пациент часто начинает сравнивать один клапан с другим, выбирая для себя наилучший, как ему кажется. Врач по возможности обязан выполнить пожелания больного. Если доктор полагает, что мнение пациента неправильно, он должен сам или при помощи других врачей переубедить больного. При выборе протеза клапана сердца учитываются потенциальные последствия длительной терапии антикоагулянтами и их влияние на образ и качество жизни.

Наилучшая тактика — рекомендация сначала родить, затем оперироваться, так как большинство женщин с заболеваниями клапанов сердца могут благополучно родить без потребности в хирургическом вмешательстве. Но в каждом конкретном случае необходимо оценивать возможность вынашивания беременности в связи с тем, что операция при любых сроках гестационного периода опасна как для матери, так и для плода. При наличии тяжелого порока сердца замену клапана рекомендуется проводить до беременности.

Каждый клапан имеет недостатки. Механические клапаны прочны, но требуют длительной терапии антикоагулянтами. В связи с тем что при беременности заметно повышается сердечный выброс, могут подойти клапаны с низким уровнем трансвальвулярного градиента, например клапан Св. Иуды или Медтроник-Халла. Есть также данные, что клапан Св. Иуды обладает меньшей способностью к тромбообразованию, чем другие клапаны, хотя контролируемые исследования у беременных женщин не проводились. Биопротезы (в основном используют свиные гетеротрансплантаты) чаще используются в случаях, когда продолжительная терапия антикоагулянтами нежелательна. Но риск тромбоэмболий в первые 3 мес. после имплантации остается высоким, благодаря незащищенному кольцу, которое подвергается постепенной эндотелизации (см. табл. 14.4).

Дискуссионным остается вопрос о влиянии беременности на долговечность биопротезов. Ретроспективное исследование показало, что у 17 из 49 беременных женщин (35%) произошло ухудшение функции биопротеза, потребовавшее неотложной замены клапана в течение беременности или вскоре после нее. Другое исследование, включающее 57 женщин с биопротезами, обнаружило, что сохранение трансплантата в течение 10 лет после двух беременностей составляет только 16,7%, а после одной — 54,8%. Долговечность *свиных ксенографтов в различных возрастных группах* демонстрирует рис. 23.2. У пациентов 35 лет и младше 77% клапанов сохраняют свою функцию в течение 5 лет, 49% — в течение 10 лет и только 25% протезов остаются работоспособными через 15 лет. Эти данные показывают, что половина свиных клапанов, имплантируемых женщинам репродуктивного возраста, разрушается в течение 10 лет после операции.

Криоконсервированные гомотрансплантаты не требуют антикоагулянтов, более долговечны и, следовательно, имеют в данном случае преимущества. Кроме того, используют собственный легочный клапан пациента, т.е. аутотрансплантат, чтобы заменить дефектный аортальный клапан. В данном случае также не нужна терапия антикоагулянтами, клапаны резистентны к эндокардиту и долговечны. Но этот метод ограничен аортальной позицией и технически выполним не у каждой пациентки. Операция требует значительно большего технического обеспечения, более длительного искусственного кровообращения, что повышает операционный риск и для матери, и для плода. В литературе отсутствуют данные о течении беременности у пациенток с имплантированными гомотрансплантатами.

Некоторые авторы, анализируя риск, считают, что у женщины детородного возраста безопаснее произвести замену биопротезом, который не требует обязательной терапии антикоагулянтами во время беременности. После рождения ребенка при появлении

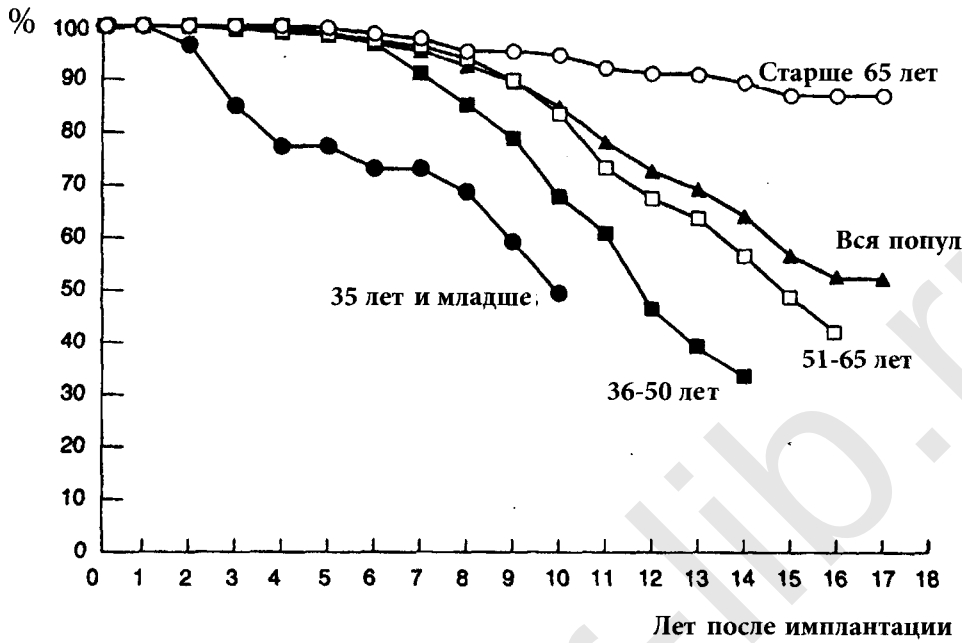


Рис. 23.2. Сохранение функции биологических клапанов (свиных биопротезов) в популяции и разных возрастных группах

признаков ухудшения работы клапана может быть поставлен механический протез. Однако операционная летальность при повторном хирургическом вмешательстве по замене клапана колеблется, по данным разных авторов, от 0,5 до 21,3% со средней смертностью 10,6% при сочетании данных плановой и экстренной хирургии и 6% при плановых операциях. Так как эти данные включают пациентов всех возрастов, возможно предположить, что риск при повторной операции у молодых пациентов может быть ниже.

В нашей стране, как правило, всем пациенткам детородного возраста, которые могут и хотят выполнять все медицинские рекомендации во время беременности, производят имплантацию механических клапанов сердца последнего поколения. Они имеют ряд преимуществ: прочность, прекрасные гемодинамические свойства, а также низкий риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений при тщательно подобранной и контролируемой антикоагулянтной терапии.

Следовательно, нет идеального клапана для замены у женщин детородного возраста, а тем более у беременных. В каждом случае риск и преимущества должны быть оценены индивидуально.

Подготовка к беременности. Дородовое консультирование и ведение беременности у пациенток с протезами клапанов сердца. Нередко пациентки репродуктивного возраста, не имеющие детей из-за заболевания сердца, соглашаются на хирургическую коррекцию порока, надеясь в будущем на возможность иметь потомство. Кроме того, после операции протезирования клапанов сердца важен не только вопрос выживаемости, но и «качества жизни» в отдаленной перспективе. «Качество жизни» оперированной больной предполагает оценку ее физического, социального и психического статуса. Клинические и социальные аспекты «качества жизни» больных после протезирования клапанов сердца включают в себя реабилитацию их физической работо- и трудоспособности. У женщин репродуктивного возраста благополучное течение и исход беременности можно рассматривать как один из аспектов клинической (медицинской), социальной и психологической реабилитации.

Подготовка к беременности и дородовое консультирование.

Основываясь на проведенных исследованиях, нами установлено, что кардиохирургическая оценка результатов по 3-балльной системе (хорошая, удовлетворительная, неудовлетворительная) может быть лишь ориентировочной в установлении противопоказаний к беременности и не должна служить основанием для окончательного решения этого вопроса.

При сборе анамнеза необходимо уделять особое внимание следующим вопросам.

1. Длительность заболевания, диагноз и исходная тяжесть состояния больной до операции на сердце.
2. Характер и давность перенесенной операции, тип протезирования, модель протеза.
3. Осложнения после операции на сердце в ближайшем и отдаленном периоде (тромбоэмболии, бактериальный эндокардит, реактивация ревматического процесса, нарушения сердечного ритма).
4. Оценка отдаленных результатов протезирования клапанов сердца кардиохирургами по трехбалльной системе.
5. Степень физической и социальной реабилитации после операции (характер выполняемой работы, переносимость физической нагрузки, инвалидность).
6. Профилактическое использование антикоагулянтов после операции на сердце (временное или постоянное, препарат, доза, побочные явления, МНО, использование во время беременности).
7. Состояние специфических функций репродуктивной системы до и после операции на сердце.
8. Ухудшение состояния во время беременности (специфические осложнения, недостаточность кровообращения, нарушение ритма сердца и др.).

Осложнения беременности, тактика ведения (см. гл. 14). *Кардиологические осложнения.* Как было отмечено ранее, нарастание сердечного выброса во время беременности приводит к увеличению трансвальвулярного градиента в любом протезированном клапане. Это увеличение менее гемодинамически и клинически значимо для женщин с нормальной функцией клапана или имевших симптомы I и II функционального класса до беременности. У женщин с симптомами III, IV класса или с патологической обструкцией протеза (например, из-за образования тромба) необходимо регулярное использование эхокардиографии для оценки ответа на увеличение сердечного выброса, включающего изменения функции левого желудочка, увеличение трансвальвулярного градиента, изменение давления в легочных артериях.

Таким образом, клинически наиболее частым кардиологическим осложнением гестационного процесса считается нарастание признаков недостаточности кровообращения, обусловленное нагрузкой на оперированное сердце. Кроме увеличения трансвальвулярных градиентов выявлен еще ряд факторов развития и/или усугубления сердечной недостаточности, среди которых наибольшее значение имеют сопутствующие некорригированные (или корригированные с неудовлетворительным результатом) пороки сердца.

По данным кардиохирургов, ухудшение состояния больных вследствие прогрессирования сопутствующих некорригированных пороков сердца вне беременности встречается редко. Во время беременности в связи с повышенной гемодинамической нагрузкой на миокард многоклапанные поражения сердца приобретают взаимоотягощающее течение.

Специфические осложнения. К специфическим осложнениям после протезирования клапанов сердца относятся тромбоэмболические осложнения, тромбоз протеза, инфекционный эндокардит протезов, нарушение функции искусственных клапанов, паравальвулярные фистулы и внутрисосудистый гемолиз.

После проведения интенсивной терапии показан артифициальный аборт, если тромбоэмболия произошла в ранние сроки беременности. Одним из наиболее ранних признаков начинающегося тромбоза клапана у наблюдавшихся нами больных была отмечена тотальная декомпенсация кровообращения, не поддающаяся медикаментозной терапии. Недостаточность кровообращения возникала вследствие повышения давления в полости левого предсердия и сосудах малого круга кровообращения (стенозирующий эффект тромба митрального клапана, приводящий к депонированию крови в системе малого и большого кругов кровообращения). На фоне общего благополучия больные начинали жаловаться на одышку в покое, боли в области сердца, сердцебиение. Объективно появлялись цианоз, одышка, нарастающая тахикардия, гипотония, отек легких. Таким образом, возникали клинические симптомы левожелудочковой недостаточности и декомпенсации кровообращения по большому кругу.

Несомненные признаки начинающегося тромбоза — повторные эпизоды артериальной эмболии с различной локализацией и особенно сочетание эмболических осложнений с декомпенсацией по большому кругу кровообращения.

Результаты исследования гемостаза при тромбозе митрального клапана свидетельствовали о резкой гиперактивности тромбоцитов и хроническом ДВС-синдроме.

У небеременных пациенток при наличии свежих тромбов обструкцию клапана можно иногда устранить тромболитической терапией, но в большинстве случаев показана повторная операция — замена протеза. Для беременных женщин единственным

akusher-lib.ru

способом спасения является экстренное оперативное вмешательство, выполняемое по жизненным показаниям и заключающееся в удалении тромбов и замене протезированного клапана. При повторном протезировании клапанов сердца, проводимом в условиях искусственного кровообращения, возможно спасение жизни матери и ребенка.

Нарушение функции искусственных клапанов сердца. Нарушение функции клапана происходит из-за спонтанной дегенерации коллагена и кальцификации биопротезов и заключается в постепенном увеличении регургитации, развивается у больных, перенесших почечную недостаточность в послеоперационном периоде.

Акушерские и перинатальные осложнения также рассмотрены в гл. 14.

Ведение беременных с протезированными клапанами сердца. Согласно последним данным, считается, что гепарин ассоциируется с бóльшим количеством тромбоэмболий, чем варфарин. Также опубликованы сообщения о безопасности применения варфарина во время беременности, в т.ч. и в I триместре, поскольку он не ассоциируется с эмбриопатиями. Тем не менее риск геморрагических осложнений у плода и влияние на ЦНС не отвергаются. Сообщение о высоком уровне тромбоэмболизма на фоне терапии гепарином у беременных с искусственными клапанами сердца, по сравнению с варфарином, могут объясняться неадекватностью дозы гепарина. Следует учитывать, что беременные с искусственными клапанами сердца не чувствительны к средним дозам гепарина. Поэтому ведение таких беременных требует особого внимания, поскольку недостаточная доза гепарина ассоциируется с неудачами в лечении.

Чтобы избежать тромбоэмболических осложнений, необходимы адекватная первоначальная гепаринизация и тщательный мониторинг терапии. Хотя терапевтическая доза гепарина подразумевает удлинение АЧТВ в 1,5 раза от контрольного времени, она считается недостаточной для обеспечения антитромботического эффекта у беременных с искусственными клапанами сердца, и потому необходимо добиться удлинения активированного частичного тромбопластинового времени по меньшей мере в 2 раза от контрольного времени. Доказано, что длительно применяющийся 2 р./день п/к гепарин в дозах, достаточных для поддержания терапевтического уровня в крови, также эффективен, как и длительно применяющийся варфарин (INR 2,5–4,9) для лечения острого венозного тромбоза. Однако такие дозы гепарина могут быть менее эффективны, чем варфарин для предупреждения артериального тромбоза у беременных с искусственными клапанами сердца. В связи с этим разумно рекомендовать наряду с гепарином аспирин в низких дозах (80–100 мг/день) на протяжении беременности.

В связи с рассмотренным ранее возможны два подхода к ведению беременных с искусственными клапанами сердца: первый подразумевает использование гепарина на протяжении всей беременности 2 р./день п/к в дозе, достаточной для достижения терапевтического значения АЧТВ (в 2 раза больше, чем контрольное). Второй подход рассчитывает принятие гепарина до 13 нед., с последующей заменой его на варфарин до середины III триместра, после чего вновь назначается гепарин до родов. Хотя второй подход позволяет избежать варфариновой эмбриопатии, другие фетопатии (например, аномалии ЦНС) все же возможны. Хотя в некоторых странах (в т.ч. и в Англии) еще остались приверженцы второго подхода, мы считаем, что все же предпочтение следует отдавать терапии гепарином на протяжении всей беременности.

Помимо того, что при варфаринотерапии риск аномалий ЦНС остается, беременные в III триместре с адекватной антикоагуляцией варфарином могут дать катастрофические кровотечения при неотложной акушерской ситуации, такой как отслойка плаценты, или при ургентном кесаревом сечении, а также при наложении щипцов. Варфарин имеет пролонгированный эффект, который нельзя быстро реверсировать. При назначении витамина К реверс достигается в течение 24 ч.

Единственный быстрый метод лечения при кровотечении — переливание свежезамороженной плазмы, которая восполняет недостаток витамин-К-зависимых факторов немедленно. Однако если данные факторы у плода в состоянии дефицита, то такое лечение не будет эффективным. Это объясняется тем, что уровень витамин-К-зависимых факторов возвращается к нормальному только через 7–9 дней после того, как мать прекратила принимать варфарин. Учитывая это важное обстоятельство, необходимо произвести родоразрешение наименее травматичным способом во избежание внутренних кровотечений у плода. В экстремальных случаях витамин К вводят плоду трансамниотическим путем.

В послеродовом периоде родильницы вновь могут принимать варфарин, даже если кормят грудью. Значительная секреция варфарина в грудное молоко отсутствует, а обнаруживаемые метаболиты варфарина

не вызывают антикоагуляцию у новорожденного. Как уже указывалось, то же нельзя отнести к фениндиону (фенилину): применение его кормящей матерью становится причиной тяжелых кровотечений у новорожденного, находящегося на грудном вскармливании.

Для женщин с искусственными клапанами сердца, принимающих гепарин длительно антенатально, желательно не применять гепарин в послеродовом периоде более 6 нед. и переходить как можно раньше на варфарин, из-за высокого риска развития осложнений (остеопороз, алопеция, снижение антитромбина III). В первые 2 нед.–1 мес. необходим тщательный мониторинг дозы варфарина с установлением терапевтического интервала INR в пределах 2,5–3,5.

Начальная доза гепарина в антенатальном периоде, как правило, составляет 17 500–20 000 ЕД каждые 12 ч п/к с достижением через 6 ч после инъекции терапевтического уровня АЧТВ.

НМГ имеют ряд преимуществ по сравнению с НФГ для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца в антенатальном периоде. Это объясняется прежде всего снижением риска кровотечения и остеопороза, а также отсутствием негативных эффектов на плод. Согласно нашему опыту, терапевтическая доза НМГ фраксипарина 250 ICU/кг 1 р./сут п/к эффективно предотвращает развитие тромбоэмболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца, а также не вызывает повышенной кровопотери при родоразрешении.

23.5.7. Проведение родов и кесарева сечения. Послеродовый период

Родоразрешение беременных, относящихся в процессе наблюдения и лечения к I или II степени риска, рекомендуется проводить через естественные родовые пути с ограничением физической нагрузки, выключением потуг во втором периоде родов (операция наложения акушерских щипцов). Наиболее тяжелые больные III степени риска при положительном результате медикаментозной терапии также родоразрешаются с помощью операции наложения акушерских щипцов (см. также гл. 14).

Согласно нашим данным, при родоразрешении через естественные родовые пути существенного ухудшения состояния больных не было отмечено, гемодинамика оставалась стабильной, нарушения ритма не прогрессировали.

Показания к абдоминальному родоразрешению в зависимости от степени риска у беременных: I и II степени — акушерская патология; III — сочетание тяжелой кардиальной и акушерской патологии и кардиальная патология с тенденцией к ухудшению.

Ведение родов через естественные родовые пути. Дородовая подготовка к родоразрешению через естественные родовые пути включает в себя:

1) лечение в условиях специализированного кардиоакушерского стационара не менее 4–5 нед. до родов, консультация кардиохирурга;
2) продолжение кардиальной терапии — замена перорального приема сердечных гликозидов на внутривенный в индивидуальной дозировке в сочетании с препаратами, улучшающими обменные процессы в миокарде (кокарбоксилаза, АТЭ, витамины группы В и С и др.);
3) за 2–3 нед. до предполагаемого срока родов — замена непрямых антикоагулянтов на гепарин в сочетании с антиагрегантами и иммуносупрессорной терапией (преднизолон) под контролем показателей системы гемостаза;
4) за 2–3 дня до предполагаемого срока родов назначение максимальных доз антибиотиков широкого спектра действия с целью профилактики развития местной инфекции и инфицирования в области протезированных клапанов;
5) одно-двукратное переливание свежезамороженной плазмы накануне родоразрешения, в случае выявления подострой формы ДВС-синдрома (профилактика коагулопатического кровотечения и образования гематом).

Ведение родов осуществляет бригада врачей, состоящая из акушера, терапевта (кардиолога), анестезиолога и неонатолога. Необходимо постоянное наблюдение за состоянием больной, функцией протезированного клапана сердца, стабильностью гемодинамики, течением родового процесса, состоянием плода (кардиомониторное наблюдение). Кардиальная терапия назначается в зависимости от гемодинамических нарушений. При стабильной гемодинамике достаточно введение сердечных гликозидов (дигоксин, изоланид, коргликон) в конце первого периода родов. Одновременно рекомендовано применять витамины группы В и С, АТФ, кокарбоксилазу, преднизолон (витаминно-энергетический комплекс). С началом родовой деятельности отменяют введение гепарина и возобновляют через 6–8 ч после родов.

Во втором периоде родов операция наложения акушерских щипцов проводится под общей анестезией:

используется наркоз анестетиками ультракороткого действия (сомбревин) или масочный наркоз пентраном (или фторотаном) в сочетании с закисью азота.

Ведение II, III и раннего послеродового периода проводится с «иглой в вене». С целью профилактики патологической кровопотери в момент прорезывания головки плода, одномоментно вводят метилэргометрин по общепринятой методике, после рождения ребенка добавляют 5 ЕД окситоцина (капельно).

Родоразрешение абдоминальным путем. Дородовая подготовка к родоразрешению абдоминальным путем включает все перечисленные мероприятия по подготовке к родоразрешению через естественные родовые пути. Помимо этого, с целью выбора параметров ИВЛ для эндотрахеального наркоза проводят определение показателей дыхательной функции легких. Накануне операции больным назначают седативные средства.

Операция кесарева сечения проводится под эндотрахеальным наркозом с проведением ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции по методике, разработанной Н.Н. Панкратовой для больных с сердечно-сосудистой патологией. Больным проводится надлобковое чревосечение по Пфанненштилю и кесарево сечение в нижнем маточном сегменте с поперечным его рассечением. Предоперационная подготовка с включением одно-двукратного переливания СЗП в количестве 200–250 мл, сочетанная противотромботическая терапия гепарином и антиагрегантная под контролем системы гемостаза, отмена гепарина за 8–12 ч до операции, тщательный гемостаз во время операции и адекватная анестезия позволяют избежать патологической кровопотери при операции кесарева сечения и образования под- и надапоневротических гематом.

Ведение послеродового периода (*см. главу 14*). Добавим также следующее. В первые дни послеродового периода продолжали терапию преднизолоном с постепенным снижением дозы и отменой к выписке из стационара.

В послеоперационном и послеродовом периодах через 8–12 ч после родоразрешения необходимо продолжение контролируемой противотромботической терапии. За 1–2 дня до окончания курса гепаринотерапии родильниц постепенно переводят на варфарин еще на фоне применения гепарина. Одновременно с антикоагулянтами больные продолжают принимать антиагреганты под контролем системы гемостаза. По достижении МНО 2,5–3,5 гепарин отменяется.

С первых дней послеродового периода проводится лечебная физкультура с включением дыхательных упражнений и движений в суставах конечностей.

Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что беременные с заболеваниями сердца представляют группу высокого риска развития не только сердечно-сосудистых осложнений, но и тромбоэмболических.

Анализ 22 случаев смерти беременных, рожениц и родильниц, имевших место в специализированном кардиологическом родильном доме 67 ГКБ с 1982 по 1998 г., показал, что у 3 (13,64%) были цианотические пороки, у 4 (18,18%) — ацианотические пороки, у 12 (54,5%) — приобретенные пороки сердца, у 7 (31,8%) — оперированное сердце, у 3 (13,6%) — первичная легочная гипертензия. Средний возраст женщин составил 27 ± 1,8 лет.

Ведущими причинами материнской летальности явились декомпенсация ССС (54,5%), тромбоэмболические (40,9%) и септические (4,6%) осложнения.

Противопоказания к наступлению беременности были у всех 22 умерших женщин: у 15 (68,2%) — абсолютные противопоказания у 7 (31,8%) — относительные.

Кроме того, при ретроспективном анализе архивного материала отсутствовали данные о проведении неспецифической профилактики, а также были выявлены ошибки, допущенные при проведении специфической профилактики (антикоагулянтная, антиагрегантная, инфузионная) у больных с сердечно-сосудистой патологией.

С нашей точки зрения, ошибки в тактике ведения обусловлены рядом факторов.

1. Отсутствие специальных методов лабораторной диагностики тромбофилии (ТАТ, D-димер).
2. Поздним началом противотромботической профилактики.
3. Неадекватной антикоагуляцией.
4. Неадекватным выбором антибактериальных препаратов по спектру действия для профилактики и лечения септических осложнений.

В заключение хотелось бы отметить, что раннее применение антикоагулянтов (предпочтительно НМГ) и антиагрегантов в группах высокого риска (в т.ч. при наличии генетической тромбофилии или АФС) при условии адекватного дозирования в абсолютном большинстве случаев позволяет избежать смертельных тромбоэмболических осложнений у пациенток с заболеваниями сердца и средним/высоким риском тромбоэмболизма.

akusherstvo.ru

23.6. Врожденные пороки сердца

23.6.1. Ацианотические врожденные пороки сердца

23.6.1.1. Дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП). Порок встречается у 8–16% больных с ВПС и занимает 2-е место после врожденного двустворчатого аортального клапана среди всех форм врожденных пороков сердца (ВПС) у взрослых. В зависимости от расположения дефекта и эмбриологических особенностей развития перегородки различают дефект первичной перегородки и дефект вторичной перегородки. Дефект вторичной межпредсердной перегородки может иметь различную локализацию. Иногда сочетаются различные типы дефектов.

При ДМПП наблюдается артериовенозный сброс крови из левого предсердия в правое. Это ведет к возрастанию минутного объема в малом круге кровообращения, увеличению диастолической перегрузки и дилатации правого желудочка. Давление в легочной артерии поднимается только на поздних стадиях заболевания. Обычно склеротические изменения в легочных сосудах развиваются после 25–30 лет. Склеротические изменения в легочных сосудах и легочная гипертензия дополняют диастолическую перегрузку правого желудочка систолической, в результате чего развивается гипертрофия, повышается конечное диастолическое давление в правом желудочке и правом предсердии, что приводит к обратному право-левому сбросу на уровне предсердий. Дальнейшие дистрофические изменения гипертрофированного миокарда правого желудочка способствуют развитию сердечной недостаточности.

Клинические проявления порока разнообразны, иногда выражены слабо. В основном больные жалуются на одышку при физической нагрузке. При тяжелом течении в раннем возрасте могут наблюдаться симптомы недостаточности кровообращения.

Диагноз устанавливают на основании данных аускультации, ЭКГ, рентгенологического исследования, Эхо-КГ и доплер-Эхо-КГ.

При неэффективности медикаментозного лечения показана хирургическая коррекция. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического вмешательства очень хорошие.

Дефекту межпредсердной перегородки могут сопутствовать различные дефекты эндокардиального валика. Сочетание ДМПП с митральным стенозом носит название синдрома Лютембаше.

У большинства женщин репродуктивного возраста ДМПП бессимптомен, и беременность протекает без осложнений. Нередко порок впервые диагностируется во время беременности.

При сердечной недостаточности, сохраняющейся, несмотря на надлежащую медикаментозную терапию, показано хирургическое вмешательство даже во время беременности. Реверсия шунта может произойти внезапно при перегрузке правых отделов сердца и нарастании легочной гипертензии. Системная гипотензия вследствие кровопотери во время родов также способна изменить направление шунта и привести к развитию цианоза. Низкая толерантность больных к острой кровопотере является неблагоприятным признаком ДМПП. При кровопотере объем должен быть немедленно возмещен, для коррекции АД применяют вазопрессоры.

Основной метод родоразрешения у больных с ДМПП — роды через естественные родовые пути. Показаниями к операции наложения акушерских щипцов следует считать наличие легочной гипертензии, сочетание ДМПП с ее аневризмой, наличие синтетической заплаты после коррекции порока и коррекция порока, произведенная во время беременности. Родоразрешение путем операции кесарево сечение проводится в основном по акушерским показаниям.

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Порок встречается довольно часто: в 15–20% случаев всех врожденных пороков сердца. ДМЖП в основном сочетается с транспозицией магистральных сосудов, коарктацией аорты, легочным стенозом и как часть полной формы *AV*-коммуникации. Сопутствующая аортальная регургитация возникает вследствие пролапса правой створки аортального клапана.

В зависимости от анатомической локализации дефекта отмечают различные типы ДМЖП, а по изменениям гемодинамики выделяют две группы больных с данной патологией: 1) с большим ДМЖП; 2) с размером дефекта 0,5–1,5 см.

Для ДМЖП характерен грубый систолический шум, интенсивность и распространение которого в значительной степени зависят от величины дефекта и степени развития легочной гипертензии.

Основной метод диагностики порока — Эхо-КГ с доплеровским исследованием.

Радикальное лечение больных заключается в ушивании или пластике дефекта. При своевременной операции, как правило, у больных очень хорошие отдаленные результаты, при наличии тяжелой легочной гипертензии они зависят от выраженности структурных изменений в легочных сосудах.

akusher.ru

При незначительном размере ДМЖП нарушения гемодинамики маловлиятельны, поэтому дополнительная нагрузка во время беременности переносится хорошо. Большие размеры дефекта уже более выраженно повышают риск развития осложнений во время беременности, могут приводить к развитию легочной гипертензии и застойной сердечной недостаточности. Еще выше становится риск у пациенток с поражением аортального клапана или инфекционным эндокардитом. При развитии синдрома Эйзенменгера беременность переносится крайне плохо, а количество осложнений и материнская смертность чрезвычайно высоки.

Течение беременности после хирургического закрытия неосложненного дефекта протекает без осложнений. При развитии склеротической стадии легочной гипертензии после операции возможна остаточная легочная гипертензия.

Особого внимания во время беременности требует функция правого желудочка. Нарушение его функции в сочетании с остаточной легочной гипертензией может серьезно ослабить резервы ССС. Желательно еще до зачатия провести исследование кардиопульмонарной системы и определить ее функциональные способности и толерантность к физической нагрузке.

Акушерская тактика при ДМЖП во многом зависит от локализации дефекта. При множественных дефектах в мышечной части перегородки (болезнь Толчанинова—Роже), составляющих примерно 20% от всех случаев ДМЖП, несмотря на богатую аускультативную картину, беременность, как правило, протекает без легочной гипертензии и признаков недостаточности кровообращения.

При отсутствии акушерских осложнений роды следует вести через естественные родовые пути. При высоком мембранозном ДМЖП и больших его размерах происходит развитие легочной гипертензии, что осложняет течение беременности и увеличивает риск развития сердечной недостаточности в родах. Поэтому рекомендуется родоразрешение через естественные родовые пути с выключением потуг с помощью наложения акушерских щипцов. В случае оперированного ДМЖП акушерская тактика зависит от возраста проведения хирургической коррекции порока, наличия остаточной легочной гипертензии и результатов от данной операции.

В послеродовом периоде может возникнуть потенциальный риск реверсии шунта при развитии значительной гипотензии у пациенток с повышенным легочным давлением. Быстрое восполнение объема крови, назначение вазопрессоров могут предотвратить катастрофические последствия.

23.6.1.2. Открытый артериальный проток

Открытый артериальный проток (ОАП) наблюдается в среднем у 20% всех детей с ВПС. Находится на 2-м месте по встречаемости во время беременности после ДМПП.

При ОАП артериальная кровь, благодаря разнице в давлении поступает из аорты в легочную артерию. Дополнительное количество крови из аорты в малый круг кровообращения ведет к перегрузке сосудов легких, правого предсердия и правого желудочка. По мере повышения сопротивления в сосудах легких в них возникает склеротический процесс, и нарастает легочная гипертензия.

Большинство пациенток с ОАП не имеют симптомов заболевания. Одышка при физической нагрузке и утомляемость появляются при повышении легочного сосудистого сопротивления.

Осложнения порока — развитие легочной гипертензии и бактериального эндокардита.

Диагноз устанавливают на основании данных аускультации, фонокардиографии (ФКГ), ЭКГ, рентгенологического исследования, доплеровской Эхо-КГ.

Основным методом лечения является хирургическая коррекции порока, которая должна проводиться до беременности.

Исход беременности для матери с ОАП обычно благоприятный. Большинство пациенток переносят беременность без осложнений. Однако в некоторых ситуациях происходит ухудшение функционального статуса, появление симптомов заболевания, увеличение легочной гипертензии, развитие застойной сердечной недостаточности. При нарушении функции левого желудочка показано назначение сердечных гликозидов. Во время беременности или в послеродовом периоде увеличивается риск расслоения и спонтанного разрыва аневризматически расширенной главной легочной артерии. Хирургическое вмешательство во время беременности производится только при сердечной недостаточности, не поддающейся медикаментозному лечению. При наличии легочной гипертензии и реверсии шунта (синдром Эйзенменгера) беременность представляет большую опасность как для матери, так и для плода.

Реверсия шунта может произойти в раннем послеродовом периоде вследствие падения системного АД у пациентов с повышением давления в легочной

артерии. Системная гипотензия, возникающая из-за кровопотери или вазодилатации, корригируется быстрым возмещением ОЦК и назначением вазопрессоров.

В настоящее время больных с данной патологией в основном представляют женщины с отсутствием или незначительно выраженной легочной гипертензией. Параметры их гемодинамики во время беременности и родов приближаются к нормальным, что позволяет проводить роды через естественные родовые пути, а оперативное родоразрешение целиком зависит от акушерской ситуации.

23.6.1.3. Стеноз и коарктация аорты

Врожденный стеноз аорты встречается у 2–11% больных с ВПС.

Стеноз аорты. В зависимости от локализации сужения различают следующие виды врожденного стеноза аорты: клапанный, подклапанный и надклапанный.

При самом распространенном клапанном стенозе аорты створки клапана изменены и сращены между собой по комиссурам. Среди наиболее встречаемых данных пороков выделяют двустворчатый аортальный клапан. Последний обычно при рождении не стенозирован, но с возрастом частота стеноза увеличивается. В основном наблюдаются некоторое сужение корня аорты, асимметрия синусов Вальсальвы и эксцентричное расположение устья.

Подклапанный стеноз аорты встречается реже, он может быть образован мембраной из фиброзной ткани, расположенной в путях оттока из левого желудочка, или же иметь мышечный характер. Это т.н. *идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз,* являющийся одной из разновидностей кардиомиопатий. Еще реже встречается надклапанный стеноз аорты, при котором сужение локализуется в восходящей аорте, непосредственно над синусом Вальсальвы, и по форме напоминает коарктацию в области перешейка аорты.

Нарушение гемодинамики при стенозе аорты заключается в препятствии выбросу крови из левого желудочка. В результате в момент систолы желудочка возникает градиент давления между желудочком и аортой. Стенка левого желудочка гипертрофируется, в ней постепенно развиваются дегенеративные изменения. Постепенно возникает декомпенсация, характеризующаяся снижением минутного объема и дилатацией левого желудочка. При клапанном стенозе струя, проходящая через суженное отверстие, приводит к расширению восходящего отдела аорты.

Систолическая функция левого желудочка долго остается удовлетворительной. Низкая скорость движения створок аортального клапана при доплерометрии, ослабленная скорость трансклапанного кровотока при сниженной функции левого желудочка могут свидетельствовать о тяжелом клапанном стенозе и необходимости в срочном хирургическом вмешательстве.

Клиническая картина аортального стеноза очень вариабельна, причем внезапная смерть может произойти у пациента без симптомов заболевания. Больных беспокоит ухудшение их состояния в связи с появлением утомляемости, одышки, головокружения, боли в области сердца, хотя в течение длительного времени жалобы могут вообще отсутствовать. Подобные симптомы очень трудно правильно оценить во время беременности. Признаками аортального стеноза могут быть, например, только обмороки при физической нагрузке или сразу после нее, утомляемость, синкопальные атаки при утерокавальной компрессии. При развитии сердечной недостаточности, приступов стенокардии, обмороков у пациентки с аортальным стенозом прогноз довольно неблагоприятный. Даже легкая утомляемость может быть проявлением тяжелой степени стеноза, а во время беременности этот симптом очень трудно поддается оценке.

При развитии выраженной клинической картины ожидаемая продолжительность жизни у большинства пациенток без хирургической коррекции не превышает 5 лет. Для своевременной диагностики заболевания, особенно в случаях т.н. бессимптомного течения, крайне большое значение имеет тщательное изучение жалоб и анамнеза больной.

При наружном осмотре, как правило, обращает на себя внимание характерный внешний вид (выпяченные губы, низкорасположенные уши, косоглазие). При объективном исследовании выявляются медленное нарастание пульсовой волны (лучше всего определяется на сонных артериях), снижение пульсового давления, приподнимающийся верхушечный толчок в V–VI межреберье кнаружи от среднеключичной линии, систолическое дрожание во II межреберье справа от грудины и в яремной ямке, грубый систолический шум, имеющий на ФКГ ромбовидную форму, над областью сердца с максимумом звучания во II межреберье справа от грудины (при клапанном стенозе). Шум обычно короткий, пик звучания приходится на раннюю систолу у пациенток с умеренной степенью

akusher.ru

стеноза. При тяжелой форме он занимает почти всю систолу. Шум проводится на сосуды шеи. Парадоксальное расщепление II тона встречается в случаях тяжелого стеноза вследствие удлинения фазы изгнания.

ЭКГ вариабельна, постоянными отмечаются признаки гипертрофии и систолической перегрузки левого желудочка.

При рентгенологическом исследовании сердце имеет аортальную конфигурацию, IV дуга по левому контуру удлинена. В левой передней косой проекции определяются признаки умеренного увеличения и гипертрофии левого желудочка, резкое закругление его контура, кальцификация аортального клапана. При значительном увеличении массы желудочка развивается его концентрическая гипертрофия без дилатации. Для клапанного стеноза характерны расширение восходящей аорты и усиление ее пульсации. В стадии декомпенсации обычно также выявляются увеличение левого предсердия и усиление легочного рисунка.

С помощью Эхо-КГ можно определить патологические изменения створок аортального клапана, снижение степени их открытия в систолу, обнаружить мембрану в выходном отделе левого желудочка, гипертрофию межжелудочковой перегородки, а также патологическое движение перегородочной митральной створки при идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе.

Доплер-Эхо-КГ позволяет рассчитывать диаметр отверстия стенозированного клапана и градиент систолического давления между левым желудочком и аортой. Недостаточность подъема пиковой скорости трансклапанного кровотока свидетельствует о том, что ударный объем не изменился или снизился, что относится к неблагоприятному прогностическому признаку. Среди ***признаков неблагополучия у беременных с аортальным стенозом выделяют:***

- тахикардию;
- усиление одышки;
- приступы стенокардии, синкопальные приступы;
- ухудшение ЭКГ;
- снижение пиковой скорости потока на аортальном клапане;
- нарушение функции левого желудочка;
- застой в легких, приступы кардиальной астмы, отек легких;
- застойную сердечную недостаточность.

В литературе имеется мало сообщений о случаях беременности у женщин с аортальным стенозом. Хотя беременности протекали без видимых клинических признаков ухудшения состояния даже в случаях тяжелого аортального стеноза (градиент давления более 100 мм рт. ст.), зарегистрирована материнская и перинатальная смертность. Главными причинами были острая недостаточность левого желудочка и внезапная смерть, а также бактериальный эндокардит. Отсутствие симптомов не всегда гарантирует неосложненное течение и благоприятный исход беременности.

Акушерская тактика зависит от степени выраженности клинических симптомов — головокружений, обмороков, стенокардитических болей, одышки. Если эти признаки обнаруживаются на ранних сроках — беременность следует прервать, если они возникают ближе к концу беременности — решается вопрос о досрочном родоразрешении. Больным с аортальным пороком противопоказана физическая нагрузка. В родах необходимо выключение потуг с помощью акушерских щипцов.

При резко выраженном аортальном стенозе, встречающемся редко, сохранение беременности сопряжено с крайней степенью риска. Может произойти остановка сердца на фоне нарушения сердечного ритма, стенокардитического синдрома.

При постстенотическом расширении аорты возможно развитие расслаивающихся аневризм. Метод родоразрешения — только операция кесарево сечение, однако гибель пациентки может наступить через 1,5–2 мес. после родов.

Хотя при аортальном стенозе больные долго остаются компенсированными, при возникновении признаков недостаточности кровообращения консервативная терапия малоперспективна, и в этом случае прогноз неблагоприятный, поэтому необходимо ограничение физической нагрузки во время беременности и щадящее ведение родов.

Таким образом, аортальный стеноз, особенно тяжелый, может привести к высокой материнской заболеваемости и даже смертности во время беременности и в послеродовом периоде. Только раннее выявление осложнений, правильное их лечение, мониторинг гемодинамических показателей во время родов, выбор наиболее правильного способа родоразрешения, а также грамотное анестезиологическое пособие могут привести к успешному завершению беременности.

Тестирование с помощью физической нагрузки может помочь решить вопрос о возможности беременности у пациенток с нетяжелым клапанным стенозом. Поэтому далее мы приводим ***признаки, на осно-***

вании которых можно прогнозировать нормальное течение беременности:

- Нормальная толерантность к физической нагрузке.
- Отсутствие изменений на ЭКГ или наличие лишь увеличения вольтажа.
- Отрицательный тест с физической нагрузкой — адекватная реакция ССС на нагрузку:
  - нормальный подъем АД;
  - достижение контрольного значения ЧСС;
  - отсутствие изменений конечной части желудочкового комплекса.
- Хорошая функция левого желудочка.
- Пиковая скорость на аортальном клапане на Эхо-КГ до 4–5 м/с.

Бессимптомные пациентки со стенозом аортального клапана, имеющие реполяризационные изменения на ЭКГ, положительный тест с физической нагрузкой или ухудшение функции левого желудочка на ЭКГ, должны воздержаться от беременности до тех пор, пока аортальный стеноз не будет уменьшен.

В соответствии с состоянием аортального клапана, *которое зависит от его внутреннего строения* и изменяется с возрастом пациента, может быть произведена баллонная вальвулотомия или замена аортального клапана. При развитии осложнений у матери и плохом состоянии клапана срочная баллонная вальвулопластика аортального клапана может уменьшить стеноз настолько, чтобы беременность продлилась до срока родов, и дать шанс на благоприятный исход родов для матери и плода.

Пересадка клапана во время беременности с использованием аппарата искусственного кровообращения после того, как плод достиг жизнеспособного возраста, не только неоправданно ставит его под угрозу, но также увеличивает риск для матери вследствие отека тканей, высокого состояния диафрагмы и плохих условий для работы хирурга.

Пациентки, хорошо отвечающие на лечение β-блокаторами и строгим постельным режимом, должны долго оставаться на стационарном лечении. Пролонгирование беременности у них может быть возможно без проведения хирургического вмешательства на клапане во время беременности. В срок родов или досрочно выполняется кесарево сечение, а затем плановая операция на аортальном клапане.

Дискретный подклапанный стеноз (т.н. *мембранозная форма, или туннельная разновидность*) встречается гораздо реже клапанного стеноза, но похож на него изменениями гемодинамики.

Подклапанный аортальный стеноз очень редко встречается во время беременности. Ему может сопутствовать стеноз периферических ветвей легочной артерии, а также дисплазия периферических артерий. При небольшом градиенте давления на уровне стеноза и отсутствии других серьезных сосудистых стенозов прогноз хороший.

При ведении беременных с аортальным стенозом все усилия должны быть приложены для того, чтобы продлить беременность до нормального срока родов. Если состояние матери вызывает опасения, то производится кесарево сечение под общей анестезией до выполнения хирургической операции на аортальном клапане. После извлечения ребенка состояние матери улучшается, что позволяет отложить операцию на сердце на неделю или две, хотя пациентка должна оставаться в стационаре. Беременные с тяжелым аортальным стенозом крайне плохо переносят изменения левожелудочковой преднагрузки. Снижение преднагрузки вследствие кровопотери или регионарной анестезии может привести к кардиогенному шоку, а ее повышение — к отеку легких, в связи с чем необходимо тщательное мониторирование основных гемодинамических показателей.

Коарктация аорты. Встречается у 7–15% больных с ВПС. Примерно у 30–50% пациентов с осложненной коарктацией (сочетание с другими ВПС) наблюдаются двустворчатый аортальный клапан и довольно часто аневризмы сосудов головного мозга.

Продолжительность жизни у пациентов с некорригированной коарктацией аорты значительно снижена и в среднем составляет 34 года, причем к 58 годам смертность достигает 90%. Прогноз зависит от формы и своевременности обнаружения порока.

Порок представляет собой сужение или полный перерыв в области перешейка аорты, на границе дуги и нисходящего отдела аорты. Слабая степень сужения встречается редко. Левая подключичная артерия в 90–95% случаев отходит от престенотического участка аорты, в 4–6% — непосредственно в месте сужения, в 3–4% — от постстенотического участка.

При взрослом типе порока (с зараженным артериальным протоком) механическое препятствие на пути кровотока к аорте ведет к развитию двух режимов кровообращения. Проксимальнее сужения АД повышено, что сопровождается увеличением минутного объема и работы левого желудочка. Дистальнее препятствия АД (особенно пульсовое) снижено, кровообращение частично, а иногда и полностью осуществляется за счет коллатералей. Снижение пульсового

ekushet-lib.ru

АД ведет к включению почечного механизма развития вторичной нейроэндокринной гипертонии.

При «инфантильном» типе с ОАП в зависимости от локализации различают пре- и постдуктальную коарктацию аорты. Предуктальный вариант коарктации в большинстве случаев характеризуется веноартериальным сбросом крови (через проток из легочной артерии в аорту), в результате чего резко увеличивается работа правого желудочка. Для постдуктального варианта характерен артериовенозный сброс крови через ОАП. Таким образом, оба варианта этого типа коарктации аорты ведут к нарушению легочного кровообращения.

Основные клинические признаки заболевания — головные боли, носовые кровотечения, одышка, хорошее развитие грудной клетки, плечевого пояса, шеи при отставании в развитии нижних конечностей.

К важному диагностическому признаку относятся повышение систолического АД на верхних конечностях и снижение его на нижних, где оно вообще может не определяться. При одновременном сравнении пульса на лучевой и бедренной артериях, последний значительно слабее или отсутствует.

При объективном обследовании могут определяться усиленная пульсация и даже дрожание в надгрудинной выемке вследствие расширения участка аорты проксимальнее коарктации. Аускультативно выслушивается систолический шум над всей поверхностью сердца, проводящийся на сосуды шеи и межлопаточное пространство, возникающий в результате турбулентного потока крови через место коарктации и двустворчатый аортальный клапан, а также вследствие значительного коллатерального кровотока; акцент II тона над аортой. У пациентов с гипертензией и ригидностью стенок левого желудочка часто выслушивается IV тон. III тон возникает при нарушении систолической функции левого желудочка и его дилатации.

На ЭКГ чаще, чем в общей популяции, обнаруживается блокада правой ножки предсердно-желудочкова пучка (ствола, или т.н. *пучка Гиса*). Признаки гипертрофии левого желудочка и реполяризационные изменения указывают на значительную гипертензию, поражение аортального клапана или эндокардиальный фиброэластоз.

При Эхо-КГ, особенно с использованием транспищеводного датчика, визуализируются место сужения аорты, его диаметр и протяженность, постстенотическое расширение, соотношения с ветвями дуги аорты и артериальным протоком, бикуспидальный аортальный клапан. С помощью доплер-Эхо-КГ определяются систолический турбулентный кровоток и градиент давления в месте коарктации.

В настоящее время редко можно встретить во время беременности некорригированную коарктацию аорты, так как обычно хирургическое вмешательство производится до достижения репродуктивного возраста.

Хотя хирургическое лечение улучшает прогноз заболевания за счет устранения гипертонии или хотя бы делает более успешным ее лечение, могут возникнуть осложнения. Они связаны с прогрессированием аортального стеноза или регургитации, левожелудочковой недостаточностью, особенно при наличии эндокардиального фиброэластоза, преждевременным появлением ИБС и эндокардитом. Также к ним относятся рекоарктация, расслоение, возникновение аневризм и псевдоаневризм аорты, иногда напрямую связанных с хирургическим лечением. Все это необходимо учитывать при подготовке женщины с корригированной коарктацией аорты к беременности.

При неосложненной коарктации аорты беременность обычно безопасна для матери, но развитие плода может быть нарушено вследствие снижения кровотока дистальнее места коарктации. В большинстве случаев развитие плода протекает нормально за счет хорошо развитого коллатерального русла.

При осложненном течении риск для матери высок. Материнская смертность при коарктации аорты составляет около 3,5%.

Основными причинами смерти являются сердечная недостаточность, расслоение и разрыв аорты, инфекционный эндокардит двустворчатого аортального клапана, эндартериит в месте коарктации и внутричерепное кровоизлияние вследствие разрыва аневризмы вилизиева круга. Во время беременности и родов вероятность данных осложнений значительно увеличивается, что связано с неизбежным подъемом и колебаниями систолического и пульсового АД во время родов. В связи с этим наиболее целесообразный метод родоразрешения больных с коарктацией аорты — операция кесарево сечение.

У беременных с некорригированной коарктацией аорты гипертония плохо поддается медикаментозной терапии. В состоянии покоя АД слегка снижается, как и у здоровых женщин, но при физической нагрузке происходит резкое повышение систолического и пульсового АД, что создает опасную ситуацию для здоровья матери. В качестве гипотензивных средств используются гидралазин, метилдопа, β-блокаторы, однако слишком сильное снижение АД ухудшает пла-

центарную перфузию и приводит к гипоксии плода. Беременным с коарктацией аорты следует избегать физических нагрузок для уменьшения стрессорного воздействия на артериальную стенку, поскольку возникающие колебания систолического и пульсового АД плохо поддаются медикаментозной терапии.

Хирургическая коррекция порока во время беременности нежелательна, так как высок риск развития аневризм аорты.

Ранняя диагностика заболевания, правильная оценка состояния больной, рациональная терапия могут значительно улучшить прогноз как для матери, так и для плода.

Показаниями к прерыванию беременности считаются значительное увеличение размеров сердца, наличие аневризмы аорты или аневризм мозговых сосудов.

23.6.1.4. Изолированный стеноз легочной артерии

Частота изолированного стеноза легочной артерии составляет около 9%, а в сочетании с межпредсердным сообщением — около 2% всех ВПС.

Стеноз легочной артерии обычно бывает клапанным, образованным в результате сращения створок легочного клапана по комиссурам. Сросшиеся створки образуют диафрагму с отверстием от нескольких миллиметров до 1 см и более. Реже встречается стеноз вследствие гипоплазии клапанного кольца. К редким формам порока относится изолированный подклапанный стеноз, который может быть образован фиброзно-мышечными элементами выходного отдела правого желудочка или аномальной мышцей внутри его полости.

Препятствие оттоку крови создает перегрузку правого желудочка. Систолическое давление в нем возрастает, мышца желудочка гипертрофируется. При клапанном стенозе развивается вторичная гипертрофия выходного отдела правого желудочка. В результате гемодинамического действия струи, проходящей через суженное клапанное отверстие, легочный ствол расширяется. Постепенно происходят дистрофические изменения в миокарде гипертрофированного правого желудочка. Диастолическое давление в нем возрастает, что ведет к повышению давления в правом предсердии. В результате в ряде случаев происходит открытие овального окна и возникает веноартериальный сброс крови.

В других случаях при стенозе легочной артерии межпредсердное сообщение может быть представлено открытым овальным окном или вторичным ДМПП, функционирующим со дня рождения больного. Этот порок носит название *триады Фалло* (третьим анатомическим компонентом считается гипертрофия правого желудочка). При умеренном легочном стенозе в подобных случаях наблюдается артериовенозный, а при резком — веноартериальный сброс крови на уровне предсердий.

Течение легочного стеноза у большинства пациентов бессимптомное, и довольно часто его случайно выявляют у человека, ведущего нормальный образ жизни. Так, среди одних из ранних симптомов выделяются одышка при физической нагрузке и утомляемость, указывающие на значительную степень стеноза и снижение сердечного выброса. Больные также жалуются на боли в сердце, перебои, головокружения. Цианоз относят к признаку межпредсердного сообщения с веноартериальным сбросом. Иногда при наличии постстенотического расширения наблюдается сердечный горб.

При объективном обследовании во II–III межреберье и левой подключичной области определяется систолическое дрожание передней грудной стенки. II тон над легочной артерией ослаблен и постепенно исчезает по мере прогрессирования стеноза. Вдоль левого края грудины выслушивается систолический шум с максимумом звучания во II–III межреберье при клапанном и в IV межреберье — при подклапанном стенозе. На ФКГ шум сначала регистрируется в середине систолы, а по мере усиления стеноза занимает всю систолу и обычно имеет ромбовидную форму. Иногда выслушивается слабый диастолический шум, свидетельствующий о сопутствующей недостаточности легочного клапана.

При резко выраженном стенозе легочной артерии с раннего возраста может наблюдаться тяжелое течение порока с признаками сердечной недостаточности, кардиомегалией при относительно бедной аускультативной картине.

В случае легкой формы стеноза ЭКГ нормальная. При тяжелом стенозе появляются признаки гипертрофии правого желудочка, определяется отклонение электрической оси сердца вправо с признаками перегрузки правого предсердия и желудочка.

Эхокардиография выявляет утолщение створок клапана с неполным открытием их во время систолы, уменьшение отверстия из-за сращения створок по комиссурам, а также гипоплазию клапанного кольца. С помощью доплер-Эхо-КГ определяется турбулентный систолический поток в легочном стволе,

akush-ref.by.ru

и можно косвенно рассчитать градиент давления между правым желудочком и стволом легочной артерии.

Рентгенологическое исследование позволяет выявить нормальные размеры сердца или умеренное его увеличение; выбухание постстенотического расширения легочной артерии при клапанном стенозе, что контрастирует с относительно бедным легочным рисунком. В косых проекциях определяются признаки увеличения правых отделов сердца; амплитуда пульсации легочной артерии, как правило, увеличена. При резко выраженном стенозе может определяться увеличение и гипертрофия всех отделов сердца — кардиомегалия.

Патогномоничным признаком легочного стеноза, выявляемым при катетеризации сердца, служит градиент систолического давления между правым желудочком и легочной артерий, который может достигать больших величин, а систолическое давление в правом желудочке — превышать 200 мм рт. ст. Давление в легочной артерии при этом остается незначительным или резко сниженным. По форме кривой давления, записанной на выходе из легочной артерии в правый желудочек, можно дифференцировать клапанный и подклапанный стеноз.

Больным с изолированным стенозом легочной артерии показана операция при выраженной клинической картине порока и градиенте давления свыше 40 мм рт. ст. Лучшие результаты дает вальвулопластика (доступ через легочную артерию) в условиях гипотермии или искусственного кровообращения.

Неудовлетворительные результаты оперативного лечения порока могут быть обусловлены недостаточно радикальным устранением стеноза, плохим состоянием миокарда правого желудочка и остающимся вторичным подклапанным (инфундибулярным) стенозом, который после операции может иметь гемодинамическое значение. Операция при триаде Фалло, кроме устранения стеноза, включает закрытие межпредсердного сообщения.

Schaefer и соавт. (1968) провели исследование течения 21 беременности у 9 женщин с легочным стенозом. У 6 пациенток во время 11 беременностей произошло развитие застойной сердечной недостаточности. Было зарегистрировано 6 абортов, одни преждевременные роды мертвым плодом и одна эктопическая беременность. Mendelson сообщает о 59 случаях беременности при неоперированном изолированном легочном стенозе. Случаев материнской смерти не было, сердечная недостаточность развилась только 5 раз. По данным работы Nielson и соавт., в течение 26 беременностей у 11 пациенток произошло 4 спонтанных аборта. У одной пациентки во время первой беременности развилась правожелудочковая недостаточность, но затем после вальвулотомии три последующие беременности протекали без осложнений.

Whittenmore и соавт. описали 46 беременностей у 24 женщин с легочным стенозом, из которых 78% закончились рождением живых детей. Однако у 19% новорожденных был обнаружен ВПС. Риск повторения легочного стеноза у ребенка составил 3,5%.

Таким образом, дополнительная нагрузка на сердце, возникающая вследствие беременности, переносится пациентками с легочным стенозом относительно хорошо, что подтверждается довольно низкой частотой развития сердечной недостаточности и других осложнений. Можно ожидать, что при современных лекарственных препаратах частота сердечной недостаточности будет меньше.

В последнее время все более широкое распространение получает баллонная дилатация стенозированного легочного клапана, в т.ч. во время беременности, которая дает обнадеживающие результаты. Баллонная вальвулопластика должна выполняться только после полного завершения органогенеза и, по возможности, до конца II триместра.

Беременность при стенозе легочной артерии без признаков правожелудочковой недостаточности не противопоказана. Резко выраженное стенозирование с нарушением оксигенации крови, появлением признаков правожелудочковой недостаточности служит противопоказанием для пролонгирования беременности.

В своей диссертации, выполненной на базе кардиологического родильного дома ГКБ № 67 Москвы, А.Л. Бейлин сообщает о течении беременностей и родов у 14 женщин со стенозом легочной артерии, четыре из которых в прошлом перенесли хирургическую коррекцию порока. У 9 из 10 неоперированных женщин беременность закончилась своевременными самопроизвольными родами, у одной потуги были выключены с помощью акушерских щипцов в связи с тяжестью порока. Отдаленные результаты у 3 женщин неблагоприятные: усилилась одышка, участились боли в области сердца и приступы головокружений. Две из них частично и одна полностью утратили трудоспособность. *У детей аномалий развития отмечено не было.*

Хирургическую коррекцию порока перенесли 4 больные. Результаты операции у 3 женщин были хорошими и у одной удовлетворительными. Трое родов

произошли своевременно и одни — преждевременно на 35-й неделе беременности. Самопроизвольными наблюдались одни роды, в двух случаях потуги были выключены с помощью акушерских щипцов (у одной роженицы в связи с явлениями рестеноза, у другой в связи с начавшейся внутриутробной гипоксией плода). Ухудшение состояния после родов отмечено у одной больной. *Все дети живы.*

В работе, выполненной Е.П. Затикян и соавт., в кардиологическом родильном доме ГКБ № 67 Москвы было проведено сопоставление инвазивных данных с результатами УЗИ у 15 больных со стенозом легочной артерии. Авторы показали, что при увеличении гипертрофии миокарда передней стенки правого желудочка повышается систолическое правожелудочковое давление. Иначе говоря, при слое миокарда до 6 мм величина давления находится в пределах 30–60 мм рт. ст., при утолщении данного слоя от 6 до 9 мм — 60–90 мм рт. ст., если слой миокарда более 9 мм — давление всегда выше 90 мм рт. ст.

В отличие от врожденного стеноза аорты, не получено зависимости степени гипертрофии межжелудочковой перегородки от величины систолического давления в правом желудочке. Также не было получено зависимости увеличения конечно-диастолического размера (КДР) правого желудочка от величины давления в его полости. Увеличение размера правого желудочка имело место лишь при наличии декомпенсации кровообращения.

Таким образом, в ответ на нагрузку сопротивлением правый желудочек умеренно увеличивается в размерах. Развивается компенсаторная гипертрофия передней стенки правого желудочка. Увеличение его полости соответствует повышению конечно-диастолического давления (КДД) и указывает на нарушение сократительной функции миокарда.

Под наблюдением в динамике находилось 15 беременных со стенозом легочной артерии. У трех женщин отмечено ухудшение самочувствия в конце III триместра. После родов подобное состояние имело место в 6 наблюдениях, в т.ч. и у больных с отрицательной динамикой уже во время беременности, что выражалось усилением одышки при физической нагрузке, болями в области сердца. Объективных признаков декомпенсации кровообращения не было отмечено ни в одном наблюдении.

На основании полученных данных можно предположить, что во время беременности у больных со стенозом легочной артерии имеется увеличение величины градиента давления. В одних случаях это обусловлено возросшим объемом крови в результате физиологической гиперволемии, у других же больных увеличение минутного объема сердца (МОС) вызывает нарушение сократительной деятельности миокарда, возрастание конечно-диастолического объема (КДО) и систолического давления в полости правого желудочка.

Отсутствие наблюдений за пациентами с резким стенозированием легочной артерии не дает возможности прогнозировать по величине градиента давления уровень, при котором происходит необратимое нарушение функции миокарда. На основании исследования Е.П. Затикян можно предположить, что при разнице давлений между правым желудочком и легочной артерий, равной или превышающей 40–50 мм рт. ст., возникают начальные проявления нарушения компенсации кровообращения во время беременности и после родов.

У всех беременность закончилась своевременными родами в сроки 37–39 нед., из них у 11 — самопроизвольными, у 1 — операцией кесарева сечения, у 3 — путем наложения акушерских щипцов. Родилось 15 детей, масса новорожденных находилась в пределах нормальных колебаний, соответствующих гестационному сроку. Один ребенок погиб тотчас после рождения в результате множественных врожденных аномалий развития.

В специализированном родильном доме для больных с сердечно-сосудистой патологией при ГКБ № 67 Москвы за 20-летний период (1979–1999) под наблюдением находились 210 беременных со стенозом легочной артерии, 44,7% из которых была произведена хирургическая коррекция порока. В 88,2% случаев роды велись через естественные родовые пути, в 3,6% — с помощью операции наложения акушерских щипцов. Частота операции кесарево сечение составила 8,2%.

Особую группу составляют беременные после хирургической коррекции порока с развившейся недостаточностью клапанов легочной артерии и/или ее аневризматическим расширением. У этих беременных наблюдалось появление признаков недостаточности кровообращения, выражавшееся в нарастании одышки, тахикардии, появлении болей в области сердца. При резистентности к терапии среди наиболее целесообразного метода родоразрешения таких больных выделяют операцию кесарево сечение.

23.6.2. Цианотические врожденные пороки сердца

При цианотических ВПС чаще всего имеется комплексная аномалия. Большинству таких пациентов в раннем возрасте выполняется хирургическая

akusherlib.ru

коррекция порока, хотя в некоторых случаях при врожденном повышении сопротивления в легочных сосудах (синдром Эйзенменгера) оперативное лечение не показано. Некоторые пациенты с компенсированными пороками доживают до взрослого состояния без хирургического вмешательства (пациенты с аномалией Эбштейна и легкой формой тетрады Фалло). Иногда в детстве порок не диагностируется, но чем больше крови шунтируется справа налево, тем быстрее прогрессирует цианоз.

Цианотические ВПС могут быть разделены на пороки с низким и высоким легочным кровотоком. В обоих случаях цианоз указывает на высокий риск беременности как для матери, так и для плода.

Риск для матери. При шунтировании крови справа налево обычно наблюдается эритроцитоз, причем чем тяжелее гипоксия, тем выше уровень гемоглобина и гематокрит. Во время беременности в связи с физиологическим увеличением функции тромбоцитов и снижением активности фибринолиза у пациенток с цианотическими ВПС резко повышается риск тромботических осложнений.

Presbitero и соавт. изучили течение и исходы 96 беременностей у 44 женщин с цианозом. В исследование не вошли пациентки с синдромом Эйзенменгера, представляющим еще бóльшую опасность, чем цианотические ВПС. У 2 пациенток наблюдались тромботические осложнения (легочные и церебральные), при этом концентрация гемоглобина у них была 170 и 180 г/л, у 14 (32%) — сердечно-сосудистые осложнения (из них у 8 развилась сердечная недостаточность, потребовавшая госпитализации в сроке 32–36 нед. гестации). Бактериальный эндокардит был диагностирован у двух пациенток (4,5%), причем обе подверглись паллиативной операции по поводу тетрады Фалло.

При наличии у больных с цианотическими ВПС тромбофлебита или тромбоза глубоких вен резко повышается риск развития ТЭЛА и парадоксальной эмболии. В связи с этим состоянию вен нижних конечностей должно быть уделено особое внимание, особенно во время родов и раннем послеродовом периоде. Риск возникновения подобных осложнений можно свести к минимуму при совместном координированном действии кардиологов, акушеров и анестезиологов на протяжении всей беременности, родов и послеродового периода.

Риск для плода. Цианотические ВПС матери представляют существенный риск для плода, о чем свидетельствуют высокая частота преждевременных родов, низкая масса тела плода при рождении и потери плода. Авторы Neill и Swanson в своих работах показали, что повышение уровня гемоглобина у матери, отражающее нарастание цианоза, приводит к повышению частоты спонтанных абортов, нарушает рост и развитие плода. По их данным, при уровне гемоглобина у матери, превышающем 180 г/л, гибель плода происходит в 100% случаев, причем в большинстве случаев в I триместре.

Whittenmore и соавт., оценивая степень гипоксии у матери на основании уровня гематокрита, показали, что дети, рожденные от матерей с гематокритом выше 0,44, отставали по весу более чем на 50% от обычного в их гестационном возрасте. Работы Presbitero и соавт. также демонстрируют, что нарастание гипоксии у матери, выражающееся в уровне гемоглобина, приводит к снижению количества живорожденных детей. Так, если уровень гемоглобина у матери превышает 200 г/л, лишь 8% детей рождаются живыми (табл. 23.7). При сатурации кислородом крови матери менее 85% только 12% беременностей заканчиваются рождением живых детей. По данным исследования, живые дети родились в 43% случаев (41 на 96 беременностей). Из них 26 детей родились в срок, 15 — преждевременно. Отмечено 49 спонтанных абортов и 6 мертворождений. Врожденные пороки сердца были обнаружены у 2 из 41 живых детей (4,9%).

Таблица 23.7

Исходы беременностей у пациенток с цианотическими врожденными пороками сердца в зависимости от степени гипоксии у матери

Показатель	Количество беременностей	Живорожденные дети	
		количество	%
Гемоглобин, г/л			
≤ 160	28	20	71
170–190	40	18	45
≥ 200	26	2	8
Насыщение артериальной крови кислородом, %			
≤ 85	17	2	12
85–80	22	10	45
≥ 90	13	12	92

23.6.2.1. Тетрада Фалло

Врожденный порок сердца тетрада Фалло относится к наиболее распространенным порокам развития, встречающимся в 7–14% случаев.

Тетрада Фалло относится к группе пороков с постоянным цианозом и уменьшенным кровотоком в малом круге кровообращения.

Порок сердца характеризуется следующими четырьмя изменениями:

1) сужением или атрезией легочной артерии;
2) высоко расположенным ДМЖП;
3) декстрапозицией аорты — «верхом сидящая аорта» над ДМЖП;
4) гипертрофией миокарда правого желудочка.

Легочный ствол у большинства больных уже, чем в норме. Степень сужения клапанного отверстия легочного ствола может быть различной, вплоть до атрезии устья легочной артерии или атрезии всего ствола.

Степень декстрапозиции аорты также значительно варьирует.

Правый желудочек бывает увеличенным главным образом за счет значительной гипертрофии сердечной мышцы. Он занимает почти всю переднюю стенку сердца и в некоторых случаях образует даже его верхушку. В то же время полость правого желудочка, как правило, остается нерасширенной.

По данным В.И. Бураковского и Л.А. Бокерия (1985), тетрада Фалло часто сочетается со значительным развитием коллатерального кровотока между большим и малым кругом кровообращения. В основном коллатерали образованы мелкими сосудами, у ряда больных изредка встречается значительное расширение бронхиальных артерий.

При тетраде Фалло течение болезни и прогноз в значительной степени определяются степенью легочного стеноза. В дохирургическую эру 64% больных тетрадой Фалло жили до года, 54% — до 2 лет, 46% — до 3 лет, 24% — до 10 лет. Без оперативного лечения до 25 лет доживали лишь 25% больных.

В настоящее время около 25% детей с тетрадой Фалло умирают в течение первого года жизни, из них большинство на первом месяце. Это, как правило, больные, имеющие тяжелую обструкцию выходного отдела правого желудочка и легочной артерии, 40% погибают к 3 годам, 70% — к 10 годам и 95% — к 40 годам жизни.

Этот врожденный порок сердца, описанный впервые в 1672 г. Stensen, в 1777 г. — Sandifort, а затем и другими авторами, вошел в мировую литературу под именем тетрады Фалло, поскольку Этьен Фалло (Fallot) в 1888 г. выделил его как самостоятельную нозологическую единицу, основанную на четырех основных признаках: 1) стеноз или атрезия легочной артерии; 2) ДМЖП; 3) декстрапозиция аорты; 4) гипертрофия правого желудочка.

Цианоз у больных тетрадой Фалло обусловлен главным образом наличием сброса венозной крови через имеющийся ДМЖП в общую циркуляцию. Если при изолированном ДМЖП объем сброса определяется величиной общелегочного сопротивления, то при тетраде Фалло — главным образом степенью стеноза выходного отдела правого желудочка.

Вследствие уменьшения легочного кровотока и резкой артериальной гипоксемии, вызванной веноартериальным шунтом, в системе легочного кровообращения развертываются два противоположно направленных процесса. С одной стороны, происходят облитерация ветвей легочной артерии, тромбоз, пролиферация интимы, сопровождающаяся перекалибровкой сосудов, образованием многоствольных сосудов и веноподобных ангиоматозных структур. Одновременно наблюдается развитие коллатералей и межсосудистых анастомозов. Система бронхиальных артерий значительно увеличивается, образуя мощные разветвления, вступая в контакт с ветвями легочной артерии, создавая новые пути кровоснабжения легких за счет большого круга кровообращения.

Благодаря этому механизму кровоснабжения легких возможно существование больных тетрадой Фалло без хирургической коррекции порока.

Несмотря на успехи, достигнутые в хирургическом лечении порока, операция остается одним из наиболее сложных вмешательств, сопряженных с высоким риском осложнений. Предложено много модификаций паллиативных и радикальных операций, при выборе которых хирурги руководствуются различными, часто дискутабельными концепциями в зависимости от возраста и массы тела пациента, от тяжести состояния, особенностей морфологии порока.

На сегодняшний день большинство специалистов считают, что только радикальная коррекция гемодинамики приводит к выздоровлению.

Лишь при малом возрасте и массе тела пациента, а также при резкой артериальной гипоксемии и полицитемии в качестве подготовительного этапа используют паллиативные вмешательства. Есть сторонники, рекомендующие повторные и даже многократные паллиативные вмешательства при тетраде Фалло, рассматривающие такую тактику, как «альтернативу» радикальным операциям.

Прогрессирование гипоксемии, цианоза и полицитемии связано не только с увеличением степени легочного стеноза, но может свидетельствовать

о нарастающем тромбозе легочных артериол и артерий с последующей постепенной редукцией легочного кровотока.

Корригирующие операции при тетраде Фалло. Показания к оперативному лечению тетрады Фалло относятся к абсолютным. В хирургическом лечении порока применяется как паллиативная его коррекция, так и радикальная. Первую паллиативную операцию при тетраде Фалло выполнил хирург Blalock в 1945 г. (наложение анастомоза между большим и малым кругом кровообращения). С этого времени было разработано большое количество модификаций паллиативного лечения порока: часть из них заключалась в создании анастомоза между большим и малым кругом кровообращения (анастомозы: между подключичной и легочной артериями по Блелоку—Тауссиг («классический анастомоз»), по Вишневскому—Донецкому; между восходящей частью аорты и правой ветвью легочной артерии по Ватерстоуну—Кули).

Второй метод паллиативной коррекции порока — непосредственное вмешательство на легочной артерии. В 1947 г. R.C. Brock успешно произвел трансвентрикулярное рассечение клапанов легочной артерии с последующим расширением инфундибулярного устья.

Применяемая в последние годы радикальная коррекция тетрады Фалло заключается в устранении легочного стеноза и закрытии ДМЖП. В случае невозможности устранения легочного стеноза применяется операция Расселини, заключающаяся в соединении правого желудочка с легочной артерией с помощью клапансодержащего синтетического протеза.

Нередко радикальную коррекцию порока назначают после предшествующей паллиативной операции, произведенной за несколько лет до этого. И хотя ранее выполненная паллиативная операция создает значительные трудности при последующей радикальной коррекции порока, однако радикальная коррекция тетрады Фалло у детей в ряде случаев невозможна из-за крайней тяжести состояния, малой массы тела, неблагоприятных анатомических соотношений порока. Как предшествующая радикальной паллиативная коррекция путем создания анастомоза по Вишневскому—Донецкому или системно-легочного анастомоза с помощью синтетического протеза является предпочтительной по следующим причинам: а) исключает развитие легочной гипертензии; б) сохраняет интактной полость перикарда; в) сохраняет магистральный кровоток по руке.

Беременность и тетрада Фалло. Среди беременных, страдающих ВПС, больные тетрадой Фалло составляют 8–9%. И хотя до детородного возраста (без хирургической коррекции) доживают в основном женщины с нерезко выраженным пороком, прогноз как для матери, так и для плода остается неудовлетворительным. Обусловлено это теми изменениями гемодинамики, которые сопровождают беременность и ухудшают течение основного заболевания. Особенно это относится к больным с выраженным цианотическим компонентом. Изменения гемодинамики, сопутствующие беременности, такие как падение периферического сосудистого сопротивления, увеличение ОЦК и венозного возврата, приводят к увеличению шунтирования крови справа налево и существенному прогрессированию цианоза. Таким образом, даже у женщин с легкой степенью цианоза может отмечаться ухудшение гемодинамики во время беременности. Повышение ОЦК, ограниченная возможность поднятия минутного объема правого желудочка в связи со стенозом его выходного отдела и относительное возрастание стенозирования легочной артерии с увеличением срока беременности могут привести к временному падению оттока из правого желудочка, резкому усилению цианоза с потерей сознания и судорожным припадком.

Сочетание беременности и ВПС тетрады Фалло создает множество проблем, решение которых выпадает на долю не только акушеров, но и кардиологов, анестезиологов и педиатров.

Отсутствие единой точки зрения на многие вопросы, возникающие в связи с беременностью у больных тетрадой Фалло, в некоторой степени связано с немногочисленностью наблюдений и разбросанностью больных по разным акушерским и кардиологическим стационарам. Концентрация пациентов с данной патологией в одном кардиологическом родильном отделении предоставляет возможность на большом числе наблюдений выработать единую тактику ведения беременных, страдающих тетрадой Фалло.

В 1971 г. в своей монографии Л.В. Ванина сообщает о двух наблюдениях за беременными женщинами, перенесшими паллиативную коррекцию тетрады Фалло. Первое наблюдение относится к 1961 г.: в 19 лет наложен анастомоз между левой подключичной артерией и левым периферическим стволом легочной артерии. На 31-й неделе спонтанно развилась родовая деятельность. Общая продолжительность родов 2 ч 20 мин. Родился живой недоношенный ребенок массой 1100 г, длиной 38 см, который умер через 2 ч в связи с глубокой недоношенностью, функциональной незрелостью и ателектазом легких. После родов у больной значи-

тельно уменьшился цианоз, снизилась полицитемия. На 14-е сутки женщину выписали домой.

Вторая пациентка перенесла в 22-летнем возрасте операцию создания аортолегочного анастомоза. Лишь в конце беременности появились одышка и цианоз (наблюдение относится к 1965 г.). В связи с преждевременным излитием вод произведено кесарево сечение под эндотрахеальным наркозом. Извлечена живая девочка массой 2800 г и длиной 49 см. Сразу после кесарева сечения уменьшились одышка и цианоз. Однако на 2–3-и сутки состояние вновь ухудшилось: усилился цианоз, наросла одышка. Под влиянием медикаментозной терапии эти симптомы прошли к 4-м суткам. Женщина выписана домой на 22-е сутки в удовлетворительном состоянии.

В 1967 г. опубликовано (Л.С. Келасьева) сообщение о родах у женщины, перенесшей операцию наложения аортолегочного анастомоза в 22 года — за 5 лет до наступления беременности. Пять предыдущих беременностей закончились артифициальными абортами в связи с пороком сердца. С 30 нед. беременности появились признаки сердечной недостаточности: приступы болей в сердце, одышка, резкий цианоз, тахикардия до 120 уд./мин. На 36–37-й неделе беременности под эндотрахеальным наркозом произведено корпоральное кесарево сечение. Извлечена живая девочка массой 2550 г и длиной 47 см. После операции состояние больной улучшилось. Женщина выписана домой на 29-е сутки в удовлетворительном состоянии с ребенком.

Значительно реже встречаются сообщения о беременности у неоперированных больных.

Беременность при тетраде Фалло наблюдали Mayer, Tulsky и соавт. (1964), William и Copeland и соавт. (1963) у 5 пациенток, у которых было 7 беременностей; 4 из них закончились гибелью плода. Все матери живы.

Б.И. Бурмистров, В.И. Мишура и соавт. опубликовали в 1965 г. данные о благополучных родах у 4 женщин, перенесших хирургическую коррекцию тетрады Фалло. Е.В. Шадров (1964) наблюдал благоприятный исход самопроизвольных родов у больной после операции Брока.

В диссертационной работе А.Л. Бейлина (1971) сообщается о течении беременности и родах у 14 больных тетрадой Фалло, четыре из них имели некорригированный порок сердца. Восьми пациенткам произвели паллиативную коррекцию порока (пяти женщинам был наложен аортолегочный анастомоз, у 1 — кавопульмональный, у 2 — инфундибулоэктомия). Одной больной была дважды проведена паллиативная коррекция: в 6 и 18 лет. Двум женщинам в возрасте 16 и 27 лет произведена радикальная коррекция порока.

У больных с некорригированным пороком сердца состояния было тяжелым. Самочувствие ухудшалось с 26–28 нед. беременности. Усилился цианоз, появились приступы удушья, боли за грудиной. Беременность у всех завершилась родами. У 3 роды были преждевременными и у одной на 40-й неделе. Потуги выключены с помощью акушерских щипцов. Извлечено трое живых детей с признаками гипотрофии II степени. Одной больной в связи с нарастанием сердечной недостаточности проведено досрочное родоразрешение на 36-й неделе беременности в условиях гипербарической оксигенации. Родился живой недоношенный гипотрофичный мальчик с массой тела 1900 г и 42 см роста. Мать и ребенок живы. Среди женщин, перенесших хирургическую коррекцию порока, у 4 отмечали самопроизвольные роды, 3 роженицам наложили акушерские щипцы. Двум было произведено кесарево сечение по акушерским показаниям.

На основании проведенных наблюдений автор считает, что возможен благоприятный исход беременности и родов у больных с некорригированным пороком, однако ухудшение гемодинамики во время беременности, в родах и в послеродовом периоде, а также отдаленные результаты указывают на крайне низкие компенсаторные возможности и высокую степень риска как для матери, так и ребенка. Что касается беременных, перенесших хирургическую коррекцию порока, выводы более оптимистичны: однако решение о возможности беременности у них должно быть строго индивидуальным и зависит от характера перенесенной операции, ее результатов, давности по отношению к наступившей беременности, состояния больной к моменту наступления беременности.

C.L. Mendelson (1960), обобщивший ряд наблюдений беременных с тетрадой Фалло, отметил развитие сердечной недостаточности в 40% случаев, материнская летальность составила 12%, детская смертность — 36%.

У беременных с тетрадой Фалло отмечается высокая частота самопроизвольных абортов, мертворождений, преждевременных родов и рождения детей с выраженной гипотрофией.

C.L. Mendelson сообщает о 26 случаях беременности при тетраде Фалло. В 10 случаях — смерть матери и плода. R.S. Zitnik и соавт. (1969) отмечают детскую смертность при данном пороке сердца, равную 33%.

H. Singh, P.J. Bolton и соавт. (1982) приводят данные о 40 беременностях у 27 пациентов после хирургической коррекции тетрады Фалло. Такие осложнения, как бесплодие, самопроизвольные аборты, встречались нечасто. Хирургическая коррекция порока приводит к улучшению маточно-плацентарного кровотока. Родился 31 живой ребенок, роды проходили благополучно. Лишь у одной женщины с хорошим эффектом операции и благополучно протекавшей беременностью родился ребенок с атрезией легочной артерии.

R. Whittemore (1983) считает гипоксию матери причиной рождения детей с выраженной гипотрофией и отмечает в 50% наступление преждевременных родов.

J. Shime, E.J. Mocarski и соавт. (1987) сравнили исходы беременности и родов у больных с ВПС цианотического и ацианотического типов. У больных с цианотическим пороком сердца (в т.ч. тетрадой Фалло) чаще во время беременности развивалась сердечная недостаточность, повышалось АД, более частыми были роды преждевременные, рождение детей — с малой массой тела (средний вес детей в цианотической группе был на 900 г меньше). Лучшие результаты отмечали у больных после хирургической коррекции порока: они ограничивались несколькими спонтанными абортами и рождением маловесных детей. Отдаленные наблюдения свидетельствуют о том, что осложнения у беременных с ацианотической формой порока сердца составили 19,2% против 90% у больных с цианотическими пороками. У одного ребенка из 87 был диагностирован ВПС, у 2 — синдром Марфана.

Развитие и совершенствование хирургических методов лечения тетрады Фалло позволили сравнить степень реабилитации больных в зависимости от способа коррекции порока.

Л.М. Смирнова и Е.П. Затикян (1986) пришли к выводу, что хирургическое лечение тетрады Фалло, улучшая прогноз жизни, в значительной степени способствует реабилитации репродуктивной функции. Наиболее благоприятные условия для развития плода, донашивания беременности и родоразрешения через естественные родовые пути создают радикальные операции при хорошем их результате.

Среди паллиативных операций наилучший, по их мнению, прогноз для исхода беременности обеспечивает вальвулотомия по Броку, устраняющая дефицит легочного кровотока и артериальную гипоксемию.

Состояние же больных после создания межартериальных анастомозов независимо от оценки результатов операции остается угрожаемым для исхода беременности и родов как для матери, так и для плода.

Авторы Ferrom и Contim (1990) сообщили о случае хирургической коррекции тетрады Фалло у 26-летней пациентки. До хирургической коррекции 2 беременности закончились абортами. После хирургической коррекции порока женщина дважды благополучно родила.

И хотя большинство кардиохирургов справедливо высказываются за раннее хирургическое лечение, подобное наблюдение свидетельствует о больших резервных возможностях даже в таком возрасте.

B.M. Weiss, P.Q. Atanssof (1993) отмечают, что беременность у пациентов с некорригированным или паллиативно корригированным пороком сердца типа тетрады Фалло представляет значительный риск для матери и плода, подтверждая этот вывод данными о материнской смертности, которая в такой ситуации достигает 10%. По их наблюдениям, в течение беременности гематокрит возрастает до 60%, сатурация крови кислородом снижается до 80%, а возрастающая гипертензия в правом желудочке и развитие синкопальных состояний определяют прогноз. C.A. Neill, S. Swenson (1961) также связывают случаи спонтанных абортов и внутриутробную гипотрофию плода с нарастанием гемоглобинемии. Так, авторы определили, что при Hb 180 г/л наибольшая потеря детей приходится на I триместр беременности.

P. Presbitero и соавт. (1994) наблюдали 44 пациентки с цианотическим пороком сердца, у которых было 96 беременностей. У двух пациенток отмечены тромбоэмболические осложнения (в легкие и в мозг). Уровень Hb у этих больных составлял 170 и 180 г/л. Сердечно-сосудистые осложнения в целом отмечены у 14 (32%). Эти пациентки были госпитализированы в 32–36 нед. беременности. Перипортальный эндокардит отмечен у 2 больных, перенесших ранее паллиативную коррекцию тетрады Фалло.

Авторы обращают внимание на то, что пациенты с цианотическими пороками сердца склонны к венозным тромбозам и тромбофлебитам, а также к парадоксальной легочной эмболии. Помня об этом во время беременности, родов и в послеродовом периоде, необходимо совместное наблюдение кардиологом, акушером и анестезиологом. Авторы рекомендуют низкие дозы аспирина со II триместра беременности для предупреждения тромбоэмболических осложнений. В условиях стационара с той же целью могут быть использованы профилактические дозы гепарина.

На опасность тромбогеморрагических осложнений обращают внимание большинство авторов, на-

Электронный архив

блюдавших течение беременности и родов у больных цианотическими пороками сердца, однако наиболее обстоятельно изучили причины этих осложнений А.Д. Макацария и П.Э. Качарян (1991). На основании исследования всех звеньев гемостаза авторы пришли к выводу, что у беременных с цианотическими ВПС имеет место рецидивирующее течение ДВС-синдрома с преимущественной активацией тромбоцитарного звена системы гемостаза, с чередованием гиперактивности тромбоцитов и тромбоцитопатии потребления, а также с преимущественным потреблением плазменных факторов контакта (фактор Хагемана — FXII, высокомолекулярный кининоген — ВМК). Противосвертывающий потенциал крови и фибринолитическая активность крови у этих больных низкие, компенсаторные возможности системы гемостаза сведены до минимума. Все эти изменения связаны с наличием у пациенток выраженного гипоксического синдрома, приводящего к глубоким функциональным нарушениям органов и систем, истощению и извращению гомеостатических механизмов и реакций, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность организма. Нарушения системы гемостаза у этих больных играет основную роль в патогенезе таких грозных осложнений, как кровотечение в родах и раннем послеродовом периоде, гипоксический отек мозга, нарастающая легочно-сердечная недостаточность. Повышенная кровопотеря выступает стимулом для мощной активации как системы свертывания, так и фибринолитической, калликреин-кининовой и звена ингибиторов свертывания. Тромбоз микроциркуляции — причина вышеперечисленных осложнений. Наиболее опасным периодом развития тромботических осложнений у этих больных выделяют 3–7-е сутки послеродового периода.

На основании исследования гемостаза у этих больных даны практические рекомендации профилактики осложнений: в III триместре — антиагрегантная терапия, в родах — переливание СЗП, в послеродовом периоде — антиагрегантная терапия, а с 3–4-х суток послеродового периода показано проведение гепаринотерапии до 10–12-х суток.

Склонность больных с цианотическими пороками сердца к микротромбообразованиям, особенно при высоком гематокрите и уровне гемоглобина, объясняет в значительной степени состояние фетоплацентарного кровотока и состояние новорожденных.

Риск рождения ребенка с ВПС у родителей с тетрадой Фалло, по данным различных авторов, составляет 2–8,3%. R.M. Pitkin и соавт. (1990) считают, что дети больных цианотическими пороками сердца имеют больший риск ВПС. В дородовой диагностике возможного порока сердца у плода большое диагностическое значение имеет Эхо-КГ плода.

По данным K. Ueland (1965), частота ВПС и крупных сосудов у новорожденных от матерей с ВПС в 10 раз выше, чем среди остальных новорожденных.

H. Singh и соавт. (1982) сообщили о рождении ребенка с легочной атрезией у одной женщины с тетрадой Фалло, в то время как у 30 больных тетрадой Фалло дети родились здоровыми.

Т.А. Протопоповой (1983) изучены особенности развития 433 детей в период новорожденности и выполнено катамнестическое обследование детей в сроки от 1 до 12 лет, родившихся у матерей, страдающих ВПС. Проводилось генетическое обследование женщин с ВПС и их детей (генетический, цитогенетический и дерматоглифический методы). Основная цель исследования заключалась в изучении риска возникновения перинатальной патологии и особенностей развития потомства у больных с различными формами ВПС. Под наблюдением автора находилось 11 больных тетрадой Фалло, 6 из них была произведена хирургическая коррекция порока в различные возрастные периоды (все операции, кроме одной, носили паллиативный характер). Врожденной патологии в период новорожденности у детей в группе «синих» пороков диагностировано не было, что может быть объяснено небольшим числом наблюдений.

Т.А. Протопопова делает вывод о том, что в возникновении ВПС большая роль принадлежит генетическим факторам, реализующимся на фоне взаимодействия повреждающих факторов среды (гипоксия). Однако внутриутробная гипоксия как фактор возникновения ВПС в период эмбриогенеза не играет доминирующей роли, так как у потомства матерей с «синими» формами ВПС аномалий ССС не наблюдалось.

Пороки развития ССС обычно являются следствием воздействия целого ряда как генетических причин, так и факторов окружающей среды. Лишь изредка удается выделить одну какую-либо причину. Так, например, Campbell (1968) выявил достоверно высокую частоту тетрады Фалло среди новорожденных от матерей в возрасте 40–45 лет. Единичная генная мутация может быть причиной наследственных форм ряда синдромов, при которых не исключены ВПС типа тетрады Фалло (к ним относятся такие синдромы, как Лоренса—Муна—Бидля—Барде, тромбоцитопении — отсутствие лучевой кости, синдром Ди Джорджи, Дауна, Шпринтцена, Патау, CARGE-комбинация).

По данным исследования семей, частота ВПС у ближайших родственников пациентов с одним из этих синдромов в 2–5 раз выше, чем в общей популяции.

Хирургическая коррекция ВПС не предотвращает возможности возникновения аномалий развития у плода, что свидетельствует о роли наследственных факторов в генезе врожденного порока сердца.

По другим данным литературы, частота возникновения ВПС у детей, один из родителей которых страдал тетрадой Фалло, составляет 2,5–8,3% [Rush R.W. et al., 1979; Katz M. et al., 1986]. В результате крупнейшего исследования, охватившего 127 родителей (62 женщины и 65 мужчин), врожденные пороки отмечены у 3 из 253 детей, что составило 1,2% [Whittemore et al., 1982]. У одного ребенка была обнаружена тетрада Фалло, у второго — ДМЖП, у третьего — артериальный ствол.

По данным Whittenmore и соавт. (1982), ВПС были обнаружены у 15% детей от матерей с цианозом и в 17% у ацианотичных матерей. Подобные же данные ВПС получили Gersony и соавт. (1973). Metcalfe и соавт. (1986) выявили только один случай (3%) ВПС среди 30 детей, рожденных от матерей, перенесших хирургическую коррекцию тетрады Фалло. Предполагаемая частота повторения тетрады Фалло у детей, чьи матери имеют врожденный порок, а отец здоров, составила 4%.

Существуют различные точки зрения на время и метод родоразрешения пациенток с тетрадой Фалло. Так, B.M. Weiss, P.G. Atanassof (1993) считают, что риск может быть уменьшен при родоразрешении через естественные родовые пути. Большое значение придается индивидуальному подбору обезболивания. Указывают на необходимость мониторного наблюдения за АД, ЭКГ, сатурацией крови кислородом.

Противоположную точку зрения высказывают V. Zuber и соавт. (1999). Они наблюдали беременность и роды у 19 больных тетрадой Фалло. Частота кесарева сечения — 70%, авторы отмечают большую частоту рождения маловесных детей, риск ВПС у детей — 2,5%.

Некоторые специалисты считают предпочтительными роды у больных тетрадой Фалло через естественные родовые пути в связи с опасностью присоединения инфекционного эндокардита.

А.Л. Бейлин (1975) считает предпочтительным родоразрешение на 35–36-й неделе беременности (в связи с нарастанием признаков сердечно-легочной недостаточности начиная с 26–28-й недели беременности) через естественные родовые пути с выключением потуг с помощью акушерских щипцов. Наиболее благоприятным полагает проведение родов в условиях гипербарической оксигенации, что улучшает не только функциональные возможности матери, но и позволяет вести роды без выключения потуг, что особенно важно для маловесных детей.

M. Zuber и соавт. (1999) ретроспективно изучили исходы беременности и родов у больных ВПС, в т.ч. у 19 пациенток с тетрадой Фалло. Они отметили развитие преэклампсии у 1,3% женщин и тромбоэмболических осложнений в 0,6%. Большинство больных (70%) с осложненными ВПС были родоразрешены с помощью кесарева сечения. Риск рождения детей с ВПС составил 2,5%.

Таким образом, данные большинства исследователей показывают, что оперативное лечение больных тетрадой Фалло в значительной степени улучшает течение и исход беременности. Радикальная коррекция порока полностью обеспечивает кровоток, в т.ч. маточно-плацентарный, вследствие чего возможно рождение здоровых доношенных детей. Тем не менее после беременности и родов у таких пациенток остаются увеличенными левые и правые отделы сердца. Оперированное сердце, безусловно, не является здоровым, и малейшая нагрузка может вызвать нарушение компенсаторных механизмов.

Паллиативные операции, улучшающие легочный кровоток, не устраняют полностью артериальной гипоксемии и лишь в определенной степени восстанавливают органный кровоток. Физиологическая нагрузка на ССС во время беременности и родов нарушает привычную компенсацию кровообращения. Слабость сердечной мышцы, в свою очередь, приводит к уменьшению МОС, о чем свидетельствуют небольшие размеры левого желудочка. Снижение МОС приводит к нарушению органного кровотока, в т.ч. маточно-плацентарного, следствием чего является рождение недоношенных, гипотрофичных детей в состоянии глубокой асфиксии. В то же время адекватно выполненная вальвулотомия по Броку по характеру компенсаторно-приспособительных реакций приближается к результатам, полученным при наблюдении больных после радикальной коррекции.

Таким образом, больным после создания паллиативных соустий по поводу тетрады Фалло беременность следует считать противопоказанной. При отказе пациентки от прерывания беременности вопрос о ее ведении должен решаться в индивидуальном порядке на основании данных комплексного обследования больной.

Легочная атрезия. Легочная атрезия представляет собой крайнюю форму тетрады Фалло, при которой имеется врожденное отсутствие клапана легочного ствола и главной легочной артерии. При этом кровоснабжение легких происходит из артерий, отходящих от нисходящей части аорты.

Пациенты редко доживают до взрослого состояния без хирургического вмешательства, чаще носящего паллиативный характер. В литературе очень мало данных об исходах беременностей у женщин с легочной атрезией. Connolly и соавт. сообщают о 24 беременностях у 14 пациентов с комплексной легочной атрезией, которые закончились рождением 10 живых детей, включая одну двойню. Смерть одного ребенка произошла внутриутробно в результате отслойки плаценты на 27-й неделе беременности. В 6 случаях у неоперированных женщин беременности были прерваны. У 6 (43%) пациенток беременности закончились благополучно (из них 2 — после паллиативной операции, 2 — после радикальной, а 2 — неоперированные женщины). У одной пациентки во время беременности отмечалось высокое давлением в правом желудочке из-за обструкции сформированного при операции выносящего канала, у одной неоперированной больной развилась застойная сердечная недостаточность, потребовавшая срочной госпитализации на последнем месяце беременности. Не отмечалось ни одного случая рождения ребенка с ВПС.

Таким образом, беременность у женщин с легочной атрезией связана с высоким риском перинатальных потерь, даже при отсутствии выраженной гипоксии у матери, однако при правильном ведении возможны благоприятные исходы.

Оценку давления в легочных сосудах и уровня цианоза необходимо произвести до наступления беременности. У женщин, перенесших радикальную операцию, также следует оценить функцию правого желудочка и сформированного выносящего канала.

23.6.2.2. Аномалия Эбштейна

Аномалия Эбштейна принадлежит к числу относительно редких ВПС с частотой менее 1%. Она представляет собой порок трехстворчатого клапана, заключающийся в смещении его створок в правый желудочек. Створки прикрепляются не по окружности фиброзного кольца, а по спирали, при этом передняя створка, часто увеличенная, прикреплена обычно к фиброзному кольцу, а смещенными оказываются септальная и задняя створки. Последние нередко бывают измененными. Смещенные створки делят полость правого желудочка на две части. Расположенная между смещенными створками и фиброзным кольцом трехстворчатого клапана часть носит название «атриализованной части» правого желудочка.

Порок часто (по меньшей мере у 50% пациентов) сочетается с вторичным ДМПП или открытым овальным окном. Для аномалии Эбштейна характерна недостаточность трикуспидального клапана. Огромную роль играет функция «атриализованной части» желудочка, выполняющая роль буфера между выходным отделом правого желудочка и правым предсердием, которая заключается в затруднении оттока крови из правого предсердия и препятствии достаточному кровенаполнению функционирующей части правого желудочка. В результате давление в правом предсердии возрастает, полость его увеличивается, а при наличии межпредсердного сообщения возникает веноартериальный сброс крови.

Заболевание может протекать бессимптомно (приблизительно у 50%), однако чаще наблюдаются одышка, сердцебиение, цианоз. Обычно отмечается повышение венозного давления, проявляющееся в расширении шейных вен и гепатомегалии.

Аускультативная картина характеризуется систолическим шумом, обусловленным трикуспидальной недостаточностью, который не усиливается на вдохе, так как пораженный правый желудочек не способен к увеличению своего ударного объема. В половине случаев выслушивается диастолический шум относительного трикуспидального стеноза. Характерно наличие III и IV тонов, создающих ритм галопа. На ФКГ определяется запаздывание I тона, II тон широко расщеплен, легочный компонент его снижен.

На ЭКГ выявляются признаки блокады правой ножки пучка Гиса и увеличение интервала *P–Q*. Электрическая ось сердца чаще отклонена вправо, хотя встречаются и другие варианты ее положения. Зубцы *P* в I, II стандартных и правых грудных отведениях высокие и остроконечные, амплитуда желудочковых зубцов низкая. При этом пороке нередко (у 10–20% пациентов) наблюдается синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта (WPW) с явлениями пароксизмальной желудочковой экстрасистолии и предсердной тахикардии.

Рентгенологическое исследование позволяет обнаружить нормальный или несколько обедненный легочный рисунок (из-за сниженного сердечного выброса) в сочетании с резким увеличением размеров сердца. Тень сердца может иметь шаровидную форму,

ahshpir.info

сосудистый пучок остается узким. Реже встречается умеренное увеличение тени сердца.

К эхокардиографическим признакам порока относятся: смещение книзу от фиброзного кольца одной, двух или всех трех створок трикуспидального клапана, идентификация «атриализованной части» правого желудочка. Метод позволяет определить степень смещения створок трикуспидального клапана, а с помощью доплер-Эхо-КГ можно оценить степень трикуспидальной недостаточности. Закрытие трикуспидального клапана отстает от митрального клапана приблизительно на 50 мск.

Большинство пациентов с аномалией Эбштейна доживает до третьего десятилетия жизни и ведет при этом активный образ жизни. В большинстве случаев пациентки ацианотичны и хорошо переносят беременность. Могут возникать приступы атриовентрикулярной тахикардии, что опасно развитием трепетания предсердий и внезапной смертью (для аномалии Эбштейна внезапная смерть является классическим осложнением). Трепетание предсердий может привести к антидромному проведению возбуждения по одному из добавочных проводящих путей и вызвать фибрилляцию желудочков или остановку сердца. Кроме того, у бессимптомных пациенток может произойти развитие парадоксальной эмболии. Долгосрочный прогноз определяется тяжестью трикуспидальной регургитации, развитием правожелудочковой недостаточности и цианоза вследствие шунтирования крови справа налево через межпредсердное сообщение. И симптомы заболевания, и его прогноз значительно улучшаются после хирургического вмешательства.

При бессимптомном течении оперативное лечение не показано. При выраженной симптоматике производится протезирование трикуспидального клапана и закрытие межпредсердного сообщения. Специфическим осложнением коррекции данного порока является возникновение полной поперечной блокады. В случае резкого смещения створок трикуспидального клапана применяется пликация «атриализованной части» правого желудочка. Возможно также создание анастомоза по Glenn между верхней полой веной и правой легочной артерией.

В литературе имеется мало данных об исходах беременностей у женщин с аномалией Эбштейна. Самое большое исследование было произведено Connolly и соавт., где сообщается о течении и исходах беременностей у 44 женщин с аномалией Эбштейна. Под наблюдением находились 111 беременных с аномалией Эбштейна. В 85 случаях родились живые дети (76%). У 18 женщин на протяжении всей беременности отмечался цианоз (у 16 имелось межпредсердное сообщение; у 2 не было ни ДМПП, ни открытого овального окна). В 31% случаев наблюдались преждевременные роды.

Таким образом, беременность и роды у женщин с аномалией Эбштейна сопряжены с высоким риском материнских осложнений, включающих правожелудочковую недостаточность, инфекционный эндокардит и парадоксальную эмболию. Чем значительнее сброс крови справа налево и цианоз, тем выше уровень перинатальных потерь и риск развития осложнений у матери.

Во время родов у женщин с аномалией Эбштейна обязательно должен проводиться мониторинг основных гемодинамических показателей.

Ввиду того что аномалия Эбштейна может включать в себя широкий спектр анатомических и функциональных нарушений, следует рекомендовать каждой пациентке пройти полное обследование, причем особенно тщательно исследовать размеры и функцию желудочков сердца. Многим пациенткам с аномалией Эбштейна и цианозом может быть произведена хирургическая операция с хорошим результатом. Как видно из работ Connolly и соавт., после восстановления или протезирования трикуспидального клапана беременность хорошо переносится, а риск парадоксальной эмболии устраняется после закрытия ДМПП. Таким образом, несмотря на риск потери плода, преждевременных родов и рождения маловесных детей, во многих случаях при обеспечении правильного подхода к ведению беременных с аномалией Эбштейна прогноз может быть благоприятным.

За период с 1979 по 1999 г. в специализированном кардиологическом родильном доме № 67 Москвы проводилось наблюдение за течением беременности и родов у 15 больных с аномалией Эбштейна. Из них 33,3% женщин были после хирургической коррекции порока, а одной больной в связи с дисфункцией протеза во время беременности произвели его замену на 27-й неделе беременности в условиях аппарата искусственного кровообращения (АИК). Плод погиб внутриутробно, женщина выписана домой в удовлетворительном состоянии. Остальные беременные были родоразрешены путем операции кесарево сечение. Одна больная с тяжелой формой заболевания (тяжелой гипоксемией) — в условиях ГБО. У детей отмечалась выраженная гипотрофия.

Ведущие специалисты родильного дома № 67 Москвы считают риск беременности при аномалии

Эбштейна неоправданным, несмотря на отсутствие смертельных исходов для матери. Их мнение основано на том, что беременность ухудшает течение основного заболевания, высока опасность нарушений сердечного ритма, тромбоэмболических осложнений, развития дисфункции протеза, которые могут стать причиной гибели больной. При этом хирургическая коррекция даже при хороших результатах операции не намного улучшает прогноз беременности.

23.6.2.3. Единственный желудочек

Единственный или общий желудочек сердца встречается приблизительно у 2–3% больных ВПС, в 3 раза чаще у лиц мужского пола.

Анатомическое определение порока, сформулированное R. Van Praagh и соавт. (1964), гласит, что порок следует считать единственным желудочком, когда оба атриовентрикулярных клапана или общий атриовентрикулярный клапан открываются в полость желудочка, от которого отходят оба магистральных сосуда. Это определение исключает случай митральной и трикуспидальной атрезии. Выделяют четыре основных подтипа порока в зависимости от его анатомического строения. Наиболее распространен единственный левый желудочек с «выпускником» для аорты и L-транспозиционным положением магистральных сосудов.

Гемодинамически порок характеризуется тем, что в единственной полости желудочка происходит смешение артериальной и венозной крови. При этом объемный легочный кровоток может быть как увеличенным, так и уменьшенным. Фактор, определяющий гемодинамику при пороке, — степень выраженности легочного стеноза, так как от нее зависит объем легочного кровотока. Легочный стеноз обнаруживается в 40–50% случаев.

Клинические проявления порока неспецифичны и зависят от величины легочного кровотока. Цианоз и другие проявления гипоксемии (симптомы «барабанных палочек» и «часовых стекол», полицитемия) могут отсутствовать или быть резко выраженными. Аускультативная картина напоминает таковую при большом ДМЖП с высокой легочной гипертензией или со стенозом легочной артерии. Даже в случае легочного стеноза во II межреберье слева от грудины выслушивается акцент II тона, обусловленный левопозицией восходящей аорты.

ЭКГ отражает различную степень желудочковой гипертрофии. Регистрируются как право-, так и левограмма, иногда признаки нарушения внутрижелудочковой проводимости.

При рентгенологическом исследовании в случае отсутствия легочного стеноза легочный рисунок резко усилен с признаками легочной гипертонии. Если стеноз легочной артерии достаточно выражен, легочный рисунок обеднен. Сердце обычно увеличено в поперечнике. Наиболее распространенный тип AIII порока характеризуется типичной конфигурацией сердечно-сосудистой тени: левый контур сосудистого пучка представлен единой уплощенной дугой, образованной восходящей аортой. Последняя книзу переходит в небольшое выбухание в области третьей дуги, обусловленное выходом на контур «выпускника». Ниже его располагается дуга желудочка.

К эхокардиографическим признакам порока относятся отсутствие задней (приточной) части межжелудочковой перегородки, наличие двух атриовентрикулярных клапанов в большой полости желудочка, локация малой полости, не содержащей атриовентрикулярный клапан, — полости «выпускника». Единственный желудочек чаще всего приходится дифференцировать с такими пороками, как тетрада Фалло, корригированной транспозицией магистральных сосудов (КТМС) с ДМЖП, ДМЖП с высокой легочной гипертонией.

В последние годы для коррекции порока используется принцип операции Фонтена: закрывается заплатой правое атриовентрикулярное отверстие, перевязывается проксимальный отдел легочной артерии и накладывается анастомоз между дистальным отделом легочного ствола и правым предсердием. Эта операция, применяемая также при атрезии трехстворчатого клапана, получила название *гемодинамической коррекции,* поскольку не может считаться радикальной [Подзолков В.П. и др., 1987].

Лишь немногие пациенты доживают до взрослого состояния без хирургического вмешательства. Наиболее распространена ситуация, когда пациент выживает благодаря предварительной паллиативной операции, в ходе которой формируется шунт, а затем производится окончательная реконструкция.

В литературе имеется всего несколько сообщений о беременности при единственном желудочке. Stiller и соавт. сообщают о пациентке с двойным входным отверстием в левый желудочек и значительным легочным стенозом с систолическим градиентом 89 мм рт. ст. Она родила здорового ребенка в 30 нед. беременности, масса тела которого составила 2353 г. Leubrahdt и соавт. описали две беременности у 29-летней женщины с единственным желудочком и транспозицией главных сосудов, имевшей только слабую форму стеноза.

akusherstvo.ru

Yuzpe и соавт. (1970) сообщили о 17-летней пациентке с единственным желудочком, L-транспозицией магистральных сосудов, *sinus solitus* внутренних органов, клапанным легочным стенозом, гипоплазией дуги аорты и отхождением всех коронарных артерий от заднего аортального синуса. Пациентка жаловалась на одышку при физической нагрузке и быструю утомляемость, но в целом беременность перенесла хорошо. Она родила маловесного живого ребенка в результате операции кесарева сечения под общей анестезией.

Успешно завершилась беременность у 19-летней первородящей с единственным желудочком. В 36 нед. произошли роды через естественные родовые пути с наложением акушерских щипцов во II периоде родов. С целью аналгезии было использовано интратекальное введение морфина, гемодинамика оставалось стабильной. Родился живой ребенок с массой тела 1700 г.

Благоприятное течение и завершение беременности было также описано у пациенток с единственным желудочком и транспозицией магистральных сосудов. С другой стороны, Mandel и Hirsch (1963) наблюдали 29-летнюю женщину, у которой беременность была прервана в сроке 20 нед. вследствие развития тяжелой сердечной недостаточности. Через 18 ч после операции пациентка погибла.

В специализированном кардиологическом родильном доме при ГКБ № 67 Москвы были успешно проведены две беременности у 2 пациенток с единственным желудочком. В сроки 35–36 нед. беременности они были благополучно родоразрешены через естественные родовые пути с выключением потуг с помощью акушерских щипцов. Родились живые маловесные дети. Послеродовый период протекал без осложнений.

23.6.2.4. Атрезия трикуспидального клапана

Атрезия трехстворчатого клапана занимает 3-е место по частоте среди цианотических ВПС после тетрады Фалло и транспозиции магистральных сосудов. Частота ее составляет 1–3% от всех врожденных пороков сердца. Порок характеризуется отсутствием сообщения между правым предсердием и правым желудочком. Порок характеризуется тремя основными анатомическими особенностями: межпредсердным сообщением (открытым овальным окном или истинным ДМПП), гипоплазией правого желудочка (почти полное отсутствие приточного отдела), увеличением (гипертрофией) левого желудочка.

Правое предсердие также увеличено, стенка его гипертрофирована. Гемодинамика характеризуется поступлением всей системной венозной крови через межпредсердное сообщение в левое предсердие. Смешение всей артериальной и венозной крови, происходящее в левом предсердии, приводит к снижению насыщения крови кислородом в артериях большого круга кровообращения. Нагнетательную функцию выполняет один левый желудочек.

В гемодинамическом аспекте выделяют два варианта порока: 1) с уменьшенным легочным кровотоком (71% больных с атрезией трехстворчатого клапана); 2) с увеличенным легочным кровотоком.

При 1-м варианте порока вследствие малого объема легочного кровотока наблюдается резкая гипоксемия, при 2-м — гипоксемия выражена слабо. Следует подчеркнуть, что при атрезии трехстворчатого клапана величина легочного кровотока определяется не только степенью легочного стеноза, но и величиной ДМЖП, через который кровь поступает в выходной (инфундибулярный) отдел правого желудочка и легочную артерию.

У большинства больных с атрезией трехстворчатого клапана наблюдается выраженный центральный цианоз, сопровождающийся симптомами «барабанных палочек», «часовых стекол» и полицитемией. Больные страдают одышкой, отстают в физическом развитии. В ряде случаев отмечаются признаки недостаточности кровообращения по большому кругу (увеличение печени, пульсация шейных вен, отеки), которые либо связаны с недостаточной величиной межпредсердного сообщения, либо являются следствием сердечной недостаточности.

В большинстве случаев выслушивается систолический шум в III–IV межреберье вдоль левого края грудины, обусловленный ДМЖП и стенозом легочной артерии. II тон во II межреберье слева от грудины обычно ослаблен. Иногда выслушивается шум от культи аортального протока или коллатералей.

Исключительно большое значение в диагностике порока имеет ЭКГ. Отклонение электрической оси сердца влево и признаки гипертрофии левого желудочка у «синего» больного служат патогномоничными признаками атрезии трехстворчатого клапана. При этом регистрируется увеличенный и заостренный зубец *P* в стандартных отведениях.

Рентгенологическое исследование позволяет оценить величину легочного кровотока, который у большинства больных редуцирован. Тень сердца нормальных размеров или незначительно увеличена. Конфигурация ее может быть различной. Более характерная картина наблюдается в левой передней косой

akusherstvo.ru

проекции, где определяется симптом «срезанности» контура правого желудочка.

С помощью Эхо-КГ выявляется основной признак порока — отсутствие эхосигналов от трехстворчатого клапана.

В случае сочетания слабой формы легочного стеноза и хорошей функции желудочка при умеренном цианозе беременность возможна, но представляет высокий риск как для матери, так и для плода.

В работах Collins и соавт. сообщается о 23-летней женщине с трикуспидальней атрезией, перенесшей шунтирование по Blalock–Taussig, которая родила живого маловесного ребенка. Два года спустя она забеременела снова, но ввиду развития приступов ИБС, ей был произведен аборт в I триместре беременности. Во время следующей беременности произошли два эпизода легочной эмболии, в связи с чем беременность была прервана на 24-й неделе. В ходе индуцированных родов снова произошла легочная эмболия. Женщина осталась жива.

В более поздних исследованиях Hatjis и соавт. описали 30-летнюю пациентку с трикуспидальной атрезией, ДМЖП с артериовенозным сбросом, цианозом и PO_2 артериальной крови 38 мм рт. ст., перенесшей операцию Гленна (анастомоз между верхней полой веной и правой легочной артерией) в 13 лет. В 32–33 нед. беременности пациентка была родоразрешена путем операции кесарево сечение. Родился живой плод с признаками внутриутробной задержки развития. В дальнейшем ребенок развивался нормально.

Несмотря на опубликованные сообщения о благоприятных исходах беременности у женщин с трикуспидальной атрезией, беременность для них (и для плода) представляет огромный риск. В большом проценте случаев развиваются сердечная недостаточность, кровохарканье, приступы стенокардии, легочная эмболия. Прогноз для плода также плохой, так как высока частота спонтанных абортов, преждевременных родов, задержки развития и неонатальной смерти.

Полной реконструктивной операцией как при трикуспидальной атрезии, так и при единственном желудочке является операция Фонтена, включающая:

1) закрытие межпредсердного сообщения;
2) соединение с помощью протеза правого предсердия с легочной артерией;
3) имплантацию искусственного клапана в устье нижней полой вены;
4) наложение кавопульмонального анастомоза.

В настоящее время применяют различные модификации этой операции, в частности без кавопульмонального анастомоза и имплантации искусственного клапана в устье нижней полой вены. Для соединения правого предсердия с малым кругом кровообращения предпочтение в последние годы отдается прямым анастомозам его с правым желудочком, легочным стволом или правой легочной артерией.

Для женщин, с успехом перенесших операцию Фонтена, беременность может протекать и закончиться без осложнений, при условии отсутствия значительных остаточных дефектов. При этом, однако, сохраняется высокий риск потери плода.

Было проведено одно мультицентровое исследование 28 беременностей у женщин после операции Фонтена. Из них 7 подверглись операции по поводу атрезии трикуспидального клапана, 2 — в связи с единственным желудочком и 2 имели комплексные аномалии. Живыми родились 12 (43%) детей, одна пациентка выносила до нормального срока родов 2 беременности. Произошло 9 (32%) выкидышей в I триместре беременности, 5 искусственных абортов. Средний гестационный возраст новорожденных составил 36,2 нед., а их средняя масса тела — 2332 г (от 1050 до 3575 г). У одного ребенка был обнаружен ДМПП. Ни у одной из матерей сердечно-сосудистых осложнений зарегистрировано не было.

Таким образом, до наступления беременности женщинам с атрезией трикуспидального клапана должно быть проведено полное обследование, включающее оценку функциональных возможностей ССС, Эхо-КГ для исключения остаточных дефектов и исследование функции желудочков сердца. Для пациенток со значительным увеличением правого предсердия особенно высок риск предсердных аритмий, образования тромбов в правом предсердии и тромбоэмболии.

23.6.2.5. Транспозиция магистральных сосудов

При данном пороке аорта отходит от морфологически правого, а легочная артерия, от морфологически левого желудочка.

Полная транспозиция магистральных сосудов (ТМС) считается одним из самых распространенных и тяжелых цианотических пороков. Она встречается у 12–20% всех больных с ВПС, чаще у лиц мужского пола.

При полной ТМС аорта, отходящая от правого желудочка, несет венозную кровь, которая, пройдя через ткани по полым венам, вновь возвращается в правое предсердие. Соответственно в легочной артерии и малом круге кровообращения циркулирует

артериальная кровь. Таким образом, большой и малый круги кровообращения разобщены, и жизнь больного возможна только при наличии сообщения между ними (ДМПП, ДМЖП или ОАП).

Полная ТМС часто сочетается с другими пороками сердца: ДМЖП; стенозом легочной артерии, который может быть клапанным, подклапанным и комбинированным; аномалиями положения сердца и т.п.

Сброс крови при полной ТМС носит двусторонний характер, причем степень гипоксемии обратно пропорциональна объему сброса. В тех случаях, когда величина сообщения между большим и малым кругами кровообращения недостаточна, развивается компенсаторное увеличение МОС, что приводит к его значительной объемной перегрузке и в дальнейшем к развитию сердечной недостаточности. При ДМЖП, ведущем к резкому увеличению легочного кровотока, у больных с полной ТМС развивается высокая легочная гипертония.

Основной симптом порока — резкий тотальный цианоз с первых дней жизни больного. В остальном в первые 2 нед. жизни клинические признаки порока не проявляются, а затем развивается постепенное увеличение размеров сердца, сопровождающееся признаками декомпенсации. Наблюдаются одышка, тахикардия, отмечаются резкое увеличение печени, отеки, асцит. Обычно имеет место сердечный горб. Выражены симптомы «барабанных палочек», «часовых стекол», полицитемический синдром. При аускультации наблюдается акцент II тона на основании сердца. Шумы могут отсутствовать; выслушиваемый систолический шум, как правило, обусловлен стенозом легочной артерии.

ЭКГ характеризуется правограммой с признаками перегрузки и гипертрофии правого желудочка и правого предсердия. Если порок сочетается с ДМЖП, возможны признаки гипертрофии левого желудочка.

Рентгенологическое исследование отражает состояние малого круга кровообращения: признаки гиперволемии и легочной гипертонии свидетельствуют о наличии ДМЖП, обеднение легочного рисунка — о наличии легочного стеноза. Сосудистый пучок в переднезадней проекции узкий, в боковой — расширенный. Характерно нарастающее увеличение размеров сердца, тень которого может иметь яйцевидную форму, хотя встречаются различные варианты ее конфигурации.

Двумерная Эхо-КГ выявляет прямые признаки порока: параллельное расположение магистральных сосудов и выводных отделов желудочков; отхождение аорты от морфологически правого, а легочной артерии — от морфологически левого желудочка; нахождение аорты спереди и обычно справа от легочной артерии; наличие митрально-легочного фиброзного контакта. Локация межпредсердной и межжелудочковой перегородок выявляет их дефекты. Кроме того, можно установить изменение легочного ствола и атриовентрикулярных клапанов.

Без хирургической коррекции на первом году жизни 90% новорожденных погибает. Существует много паллиативных и радикальных способов оперативного лечения полной ТМС.

Neilson и соавт. сообщают об одной пациентке с ТМС, у которой произошло два спонтанных аборта и один ребенок умер после преждевременных родов. Leibrandt и соавт. описали 2 успешные беременности у 29-летней женщины с ТМС, единственным желудочком, небольшим ОАП и слабовыраженной аортальной регургитацией. Насыщение крови кислородом составляло 88,5%, а легочное сосудистое сопротивление — 360 дин·с·см$^{-5}$. В последнем триместре беременности у пациентки наблюдались утомляемость и одышка, что сказалось на активности больной, других осложнений у нее не было. В обоих случаях было выполнено кесарево сечение, родилось двое живых маловесных детей без аномалий, которые затем развивались нормально.

Stiller и соавт. описали 23-летнюю женщину с единственным желудочком, ТМС и легочным стенозом. Она была госпитализирована в сроке 24 нед. беременности в связи с усилением одышки. В 36 нед. беременности начались преждевременные роды, и было произведено кесарево сечение под общей анестезией.

Благоприятный исход беременности у женщины с ТМС и единственным желудочком описали в своей работе Baumann и соавт. Беременность протекала без осложнений до 36 нед., после усилились одышка и цианоз, вследствие чего пациентка была госпитализирована. В 38 нед. простагландином E_2 были индуцированы роды. Однако вследствие развития поздних децелераций под эпидуральной анестезией было произведено кесарево сечение. Хотя ребенок родился маловесным, послеоперационный период протекал благоприятно как для матери, так и для плода.

В исследованиях Neukermans и соавт. есть упоминание об успешной беременности у женщины с ТМС, которую в детстве оперировали по Mustard. До беременности симптомы заболевания не проявлялись, пациентка даже состояла в школьной баскетбольной команде; до 37 нед. беременность протекала спокойно,

но затем произошло развитие фибрилляции предсердий и отека легких, причем узловой ритм и одышка сохранялись на протяжении 6 мес. после операции кесарева сечения, пока не был имплантирован искусственный водитель ритма.

Корригированная транспозиция магистральных сосудов. Частота последней колеблется в пределах 0,4–1,2% от числа всех ВПС. Чаще пороком страдают лица мужского пола.

Анатомическая сущность порока заключается в том, что в результате бульбовентрикулярной инверсии при нормальном положении сердца морфологически правый желудочек располагается слева, и от него отходит аорта, занимающая левостороннее положение. Морфологически левый желудочек располагается справа, и от него отходит легочная артерия, находящаяся справа от аорты. Таким образом, имеет место транспозиция магистральных сосудов, однако гемодинамика корригирована тем, что морфологически левый желудочек сообщается посредством двустворчатого клапана с правым предсердием, и в него поступает венозная кровь, а морфологически правый желудочек сообщается посредством трехстворчатого клапана с левым предсердием, и в него поступает артериальная кровь, поэтому порок носит название *корригированной транспозиции магистральных сосудов.*

При изолированной КТМС без сопутствующих пороков расстройства гемодинамики отсутствуют. Однако в большинстве случаев КТМС сочетается с другими врожденными пороками, такими как ДМЖП (75%), стеноз легочной артерии (50%) и регургитация на левом (артериальном) атриовентрикулярном клапане. При сочетании ДМЖП и легочного стеноза происходит шунтирование крови справа налево, что приводит к развитию цианоза.

Клинически изолированная КТМС протекает обычно благоприятно. Часто наблюдаются расстройства сердечного ритма, нарушения атриовентрикулярной проводимости, вплоть до полной поперечной блокады, которая, однако, хорошо переносится. Когда имеются сопутствующие пороки (ДМЖП, подклапанный или клапанный легочный стеноз, аномалия Эбштейна с регургитацией или без нее), клиническая картина определяется характером и степенью вызванных ими гемодинамических расстройств, лишь незначительно отличаясь от клинической картины этих пороков при нормальном положении желудочков и магистральных сосудов.

Иногда порок впервые обнаруживается во время беременности или даже позже только из-за приобретенного заболевания коронарных артерий. При отсутствии других существенных дефектов он вообще может быть пропущен или обнаружен только из-за шума «митральной» регургитации или систолического шума, обусловленного легочным стенозом.

При выраженном легочном стенозе и большом ДМЖП у пациентки будет выражен цианоз, но при слабой степени стеноза симптомов болезни и цианоза не будет. Дисфункция системного (морфологически правого) желудочка усиливается с возрастом пациентки, особенно при сочетании с регургитацией на атриовентрикулярном клапане.

Подавляющее большинство бессимптомных пациенток в общей популяции ведут нормальную жизнь, беременности протекают без отклонений от нормы.

Характерный электрокардиографический признак КТМС — неполная или полная атриовентрикулярная блокада, встречающаяся у 70% больных. Блокада бывает врожденной или возникает в процессе жизни и имеет сначала перемежающийся, а затем постоянный характер. При отсутствии сопутствующих пороков и при сочетании КТМС с дефектами перегородок сердца обычно наблюдается отклонение электрической оси сердца влево. Часто отмечается наличие зубцов *Q* в III стандартном и правых грудных отведениях при отсутствии их в левых грудных отведениях, а также положительные зубцы *T* во всех грудных отведениях и высокие зубцы *P* во II стандартном отведении.

При рентгенологическом исследовании в переднезадней проекции левый контур сосудистого пучка не дифференцируется на 1-ю и 2-ю дугу, так как целиком образован восходящей аортой, характерно отсутствие выбухания 2-й дуги при наличии признаков увеличения легочного кровотока и легочной гипертонии. Сосудистый пучок обычно достаточной ширины как в переднезадней, так и в боковой проекциях.

Эхокардиографическими признаками порока являются локация трикуспидального клапана за межжелудочковой перегородкой, свидетельствующая об инверсии желудочков; локация аорты спереди и слева от легочной артерии. Кроме того, Эхо-КГ выявляет сопутствующие пороки.

Пациентки с КТМС без других серьезных дефектов легко переносят беременность, хотя сердечная блокада может развиться в любой момент жизни, в т.ч. и во время беременности. Прогноз для женщин с другими сопутствующими ВПС должен основываться на индивидуальной оценке ее функциональных резервов. Различные сочетания ВПС при КТМС определяют прогноз на первые 3–4 десятилетия жизни,

в дальнейшем сердечное состояние зависит от приобретенных нарушений, таких как регургитация на атриовентрикулярном клапане и недостаточность правого желудочка. При КТМС высок риск развития инфекционного эндокардита.

Особенности анатомии КТМС являются причиной высокой летальности, сопровождающей коррекцию сопутствующих пороков. Осложняющим моментом служит полная поперечная блокада, которая может возникнуть в процессе операции, что требует электрической стимуляции сердца. *Цель хирургического вмешательства при КТМС:* коррекция сопутствующих пороков — закрытие ДМЖП и устранение легочного стеноза.

В некоторых случаях при полной поперечной блокаде без сопутствующих пороков хирургическое вмешательство ограничивается имплантацией искусственного водителя ритма.

В литературе имеется очень мало данных о беременности при КТМС. Presbitero и соавт. сообщают о 10 беременностях у 5 пациенток, в результате которых родилось 6 живых детей (60%). Также произошло 4 (40%) спонтанных аборта, а два ребенка родились преждевременно.

Clarkson и соавт. наблюдали 15 беременностей у 9 женщин после операции по Mustard. Ни у одной пациентки не отмечено каких-либо осложнений течения беременности. Родилось 12 живых детей, причем ни у одного не было врожденного порока сердца. Две беременности завершились спонтанными абортами, в одном случае произошла антенатальная гибель плода. Авторы работы пришли к заключению, что в группе женщин с хорошим функциональным резервом беременность переносится хорошо.

Хотя большинство пациентов чувствуют себя хорошо на протяжении 20–30 лет после операции по Mustard, степень дисфункции правого желудочка сильно варьирует, что диктует необходимость тщательной оценки функции правого желудочка на этапе планирования беременности. Для измерения дилатации правого желудочка, его дисфункции и степени трикуспидальной регургитации проводится Эхо-КГ. Необходимо выявить остаточные дефекты, произвести тестирование при физической нагрузке для определения функциональных возможностей организма.

В специализированном кардиологическом родильном доме при ГКБ № 67 Москвы под наблюдением находились две больные с корригированной транспозицией магистральных сосудов и сопутствующими ВПС: ДМЖП и стенозом легочной артерии. Беременности были завершены досрочными индуцированными родами через естественные родовые пути с выключением потуг с помощью акушерских щипцов. Родились живые маловесные дети. Послеродовый период протекал без осложнений. Дети и матери живы.

23.6.2.6. Синдром Эйзенменгера

Синдром Эйзенменгера — это общий термин, используемый для описания легочной гипертензии и веноартериального сброса крови в результате любого вида сообщения между системной и легочной циркуляцией.

Синдром Эйзенменгера связан с высоким легочным сосудистым сопротивлением и реверсией шунта (или потоком крови в двух направлениях) на желудочковом, аортопульмонарном или предсердном уровнях. Степень развития обструктивных изменений в легочных сосудах определяет уровень цианоза. Многие пациенты с синдромом Эйзенменгера доживают до репродуктивного возраста, причем обычно усиление симптомов происходит на третьем десятилетии жизни (в основном развивается застойная сердечная недостаточность, кровохарканье и загрудинные боли). К другим частым признакам синдрома относятся полицитемия, нарушения гемостаза, гиперурикемия и подагра, сколиоз, абсцессы мозга, инфекционный эндокардит.

Поражение сосудов легких во время беременности ограничивает правожелудочковой выброс через легкие, а системная вазодилатация способствует шунтированию справа налево и поэтому усиливает цианоз. Таким образом, даже небольшое снижение артериального давления, как при сдавлении нижней полой вены или небольшой кровопотери, может привести к внезапной смерти.

А.Л. Бейлин описал течение беременности у 7 женщин, страдавших комплексом Эйзенменгера. Диагноз был поставлен после зондирования полостей сердца. Выраженные симптомы сердечно-сосудистой недостаточности впервые были отмечены в 12–16 мес.: появился цианоз, усилилась одышка, отмечались общая слабость, кашель с кровохарканьем. В анамнезе у 5 женщин — повторные пневмонии. Все больные пониженного питания, с выраженными симптомами «барабанных палочек» и «часовых стекол», диффузным цианозом. У 4 женщин имелся «сердечный горб». На рентгенограмме легких была выявлена легочная гипертония II–III степени. Для всех больных характерно ухудшение состояния во время беремен-

ности. Двум женщинам беременность прервали на 8-й и 10-й неделе методом вакуум-аспирации. Пять пациенток с комплексом Эйзенменгера от прерывания беременности отказались. Все роды произошли преждевременно: 2 — на 35-й неделе беременности, 3 — на 37–38-й неделе. У троих женщин роды прошли как самопроизвольные, у двух рожениц потуги были выключены с помощью акушерских щипцов.

Родились 5 живых детей, массой тела от 1500 до 2900 г, длиной от 43 до 49 см. У всех детей отмечалась гипотрофия I степени. У трех новорожденных диагностирован ВПС, у двух детей — отставание в физическом развитии.

У всех родильниц с комплексом Эйзенменгера до 8–10-го дня послеродового периода отмечались выраженные признаки нарушения гемодинамики: одышка, слабость, боли за грудиной, цианоз. Пребывание в послеродовом отделении составило от 24 до 33 дней. Одна больная погибла через 6 мес. после родов от пневмонии.

Все это позволяет сделать вывод о большом риске сохранения беременности при комплексе Эйзенменгера.

Клинический опыт по ведению беременностей у больных с синдромом Эйзенменгера ограничен, а число опубликованных случаев недостаточно для статистической обработки. Наиболее достоверный обзор подготовили N. Gleicher и соавт. (1998), в котором они проанализировали 70 беременностей у 44 женщин с синдромом Эйзенменгера. В 52% случаев отмечались смертельные исходы. Нет различий в материнской смертности между первой, второй и третьей беременностью, следовательно, если у женщины одна беременность закончилась успешно, то это не значит, что прогноз для последующих будет хорошим. Наиболее высокая частота материнской смертности была связана с нарастающей гипоксией и тромбоэмболией. Смертью женщины закончились 34% всех родов через естественные родовые пути, 3 из 4 кесаревых сечений и только 1 из 14 прерываний беременности. Показано, что все хирургические вмешательства, в т.ч. и кесарево сечение, связаны с крайне высоким уровнем материнской смертности. Широко распространенное убеждение, что при любых обстоятельствах женщину с синдромом Эйзенменгера лучше родоразрешать через естественные родовые пути, чем путем кесарева сечения, основано лишь на отдельных наблюдениях.

При сравнении материнской смертности при любых родах с таковой при искусственным прерывании беременности было обнаружено, что в последнем случае она значительно ниже. Это наблюдение дало возможность сделать заключение о том, что пациенткам с синдромом Эйзенменгера показано прерывание беременности.

Среди всех ВПС, приводящих к развитию синдрома Эйзенменгера, чаще всего встречается ДМЖП. Смертность в этом случае оказывается наиболее высокой (60%), при ДМПП — 44%, при ОАП — 41,7%, причем большинство смертей происходит в течение 1-й недели после родов.

Кроме плохого прогноза для матери беременность при синдроме Эйзенменгера связана с крайне высоким риском для плода. Перинатальная смертность составляет 28,3%.

В специализированном кардиологическом родильном доме ГКБ № 67 Москвы за период с 1979 по 1999 г. было проведено 53 беременности у женщин с синдромом Эйзенменгера, 1% которых составили пациентки после паллиативной хирургической коррекции ВПС. Основным методом родоразрешения были досрочные индуцированные роды через естественные родовые пути с выключением потуг путем операции наложения акушерских щипцов — 84,8%, без акушерских щипцов — 10,1%. Абдоминальное родоразрешение составило 5,1%. В условиях ГБО были родоразрешены 67,9% женщин. 13 (24,5%) женщин погибли, у 4 из них был выявлен комплекс Эйзенменгера, а у 9 — синдром, развившийся в результате различных ВПС. В условиях ГБО погибли 4 женщины с комплексом Эйзенменгера и 4 с синдромом Эйзенменгера.

На основании данного исследования можно сделать следующие *выводы.*

- Женщинам с синдромом Эйзенменгера беременность противопоказана, и поэтому следует настойчиво рекомендовать им отказаться от беременности.
- В случае наступления беременности необходимо посоветовать женщине ее прервать. Искусственный аборт в I триместре представляет собой операцию выбора по прерыванию беременности.
- Если пациентка настаивает на продолжении беременности, необходимы особые мероприятия, которые мы приводим ниже.

Методика ведения беременности и родов при синдроме Эйзенменгера

1. Координация действий кардиолога и акушера с частыми обследованиями женщины с целью выявления ранних нарушений гемодинамики. Также необходимо участие врача-анестезиолога в родах и в послеродовом периоде.

akusherstvo.ru

2. Немедленная госпитализация в любые сроки беременности при ухудшении состояния, появлении признаков гемодинамической нестабильности.
3. Регулярное определение газового состава крови.
4. Тщательный мониторинг состояния плода путем измерения концентрации эстриола, оценка его росто-весовых показателей с помощью ультразвука, нестрессовый и стрессовый тесты, доплерометрия.
5. Госпитализация беременной при повышении маточного тонуса, но, учитывая тяжесть основного заболевания, не принимать меры по профилактике преждевременных родов.
6. Назначение глюкокортикоидов после 30–32 нед. беременности в связи с вторичной надпочечниковой недостаточностью.
7. С целью улучшения реологических свойств крови и легочного кровотока показано применение антиагрегантов.
8. Беременные с синдромом Эйзенменгера находятся в группе высокого риска по возникновению тромбогеморрагических осложнений.
9. При учащении эпизодов одышки с увеличением срока беременности показана оксигенотерапия, так как кислород благоприятно влияет на легочное сосудистое сопротивление и шунтирование крови.
10. Досрочное индуцированное родоразрешение (оптимально — в условиях ГБО).
11. По возможности роды следует вести через естественные родовые пути с выключением потуг путем операции наложения акушерских щипцов, а не оперативным путем, так как кровопотеря при кесаревом сечении превышает таковую при родах через естественные родовые пути. Хотя здоровая женщина без осложнений переносит кровопотерю в 500–1000 мл, организм пациентки с синдромом Эйзенменгера не в состоянии регулировать легочный кровоток при внезапном снижении периферического сопротивления, поэтому кровопотеря должна быть возмещена немедленно 1:1 препаратами крови (эритроцитарная масса, цельная кровь).
12. Роды должны проходить в палате интенсивной терапии в непосредственной близости от операционной. Мониторинг ЭКГ, ЧСС, артериального давления, центрального венозного давления (ЦВД), сатурации кислорода и др. должен осуществляться постоянно при наличии венозных и артериальных катетеров, а также частого измерения газов артериальной крови.
13. Ни одна пациентка с синдромом Эйзенменгера не должна находиться в родах и послеродовом периоде без легочного артериального катетера.
14. В последнее время все большее распространение в группе родильниц с синдромом Эйзенменгера получает эпидуральная анестезия. Однако ее использование ограничено развитием гипотонии — осложнением, особенно опасным для пациенток с синдромом Эйзенменгера. Любое снижение артериального давления должно быть немедленно восстановлено назначением норэпинефрина, а кровопотеря возмещена с помощью инфузионной терапии.
15. Пациентке необходим постельный режим не меньше суток после родов с постоянным мониторингом основных гемодинамических параметров.
16. Пациентка должна находиться в стационаре не менее 14 дней после родов, так как сохраняется риск внезапной смерти. Дальнейшее пребывание определяется состоянием родильницы, которое нередко требует перевода в терапевтический стационар для долечивания.

Единой методики ведения беременности и родов при синдроме Эйзенменгера пока не выработано, так как индивидуальный опыт очень мал. Несмотря на существующие рекомендации, многие клиники предпочитают кесарево сечение под общей анестезией с обязательным использованием прямых антикоагулянтов для профилактики тромботических осложнений.

Литература

Абрамченко В.В. Беременность и роды высокого риска: Рук. для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2004. — 400 с.

Алексеева Л.Л. Особенности адаптации кардиореспираторной системы у беременных низкого акушерского риска: Дис. … канд. мед. наук. — Иркутск, 2004. — 300 с.

Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразв. и функцион. диагн. — 2001. — № 3. — С. 108–125.

Барг А.А. Комплексное применение гипербарической оксигенации при лечении и родоразрешении больных пороками сердца // Акуш. и гинекол. — 1990. — № 3. — С. 26–30.

akusher-lib.ru

Бейлин А.Л., Ванина Л.В. Беременность и роды у больных с врожденными пороками сердца и крупных сосудов // Беременность и сердечно-сосудистая патология. — М., 1988. — С. 38–44.

Белецкий Ю.В., Кустева А.В., Пилипенко Н.В. и др. Прогностическое значение синусной аритмии сердца и плода // Акуш. и гинекол. — 1989. — № 11. — С. 37–41.

Бицадзе В.О. Патогенетическое обоснование применения низкомолекулярных гепаринов у беременных с заболеваниями сердца и тромбофилией: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000.

Ванина Л.В. Беременность и сердечно-сосудистая патология. — М.: Медицина, 1991. — 222 с.

Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. — М.: Медицина, 1991. — 380 с.

Вериженко Т.А., Подольский В.В. Антенатальная охрана плода у беременных с врожденными пороками сердца // Акуш. и гинекол. — 1989. — № 8. — С. 27–30.

Викторос А.В. Ведение беременности и родов при пороках сердца в зависимости от функционального состояния организма матери и плода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов на/Дону, 1990. — 20 с.

Генералов С.И. Прогнозирование, диагностика и лечение нарушений в системе мать–плацента–плод при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Киев, 1990. — 54 с.

Генералов С.И., Костенко В.С., Мареева Т.Е. Нарушение гомеостаза при хронической гипоксии у беременных с пороками сердца // Акуш. и гинекол. — 1991. — № 9. — С. 21–23.

Глотова О.В. Оптимизация акушерской тактики у беременных с митральными пороками сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 270 с.

Диаките С., Кретова Н.Е., Волобуев А.И. и др. О диагностике и лечении плацентарной недостаточности у больных с врожденными пороками сердца // Акуш. и гинекол. — 1991. — № 7. — С. 26–29.

Егорян Д.С. Оптимизация подходов к ведению беременных, страдающих врожденными пороками сердца: Автореф. ... канд. мед. наук. — Ростов на/Дону, 2006. — 24 с.

Елисеев О.М. Сердечно-сосудистые заболевания у беременных. — М.: Медицина, 1994. — 260 с.

Елисеев О.М., Шехтман М.М. Беременность: диагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек. — Ростов на/Дону: Феникс, 1997. — 640 с.

Зарипова Г.Р. Периферическая вегетативная регуляция пейсмекерной активности синусового узла при неосложненной и осложненной артериальной гипертонией беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2001. — 26 с.

Затикян Е.П. Функциональные шумы сердца: причины и возможности неинвазивной диагностики // Ультразв. диагностика. — 1999. — № 3. — С. 36.

Затикян Е.П. Врожденные и приобретенные пороки сердца у беременных. — М.: Триада-Х, 2004. — С. 214.

Затикян Е.П. Гемодинамические закономерности изменений эхокардиограммы при врожденных пороках сердца // Кардиология. — 1990. — № 8. — С. 47.

Затикян Е.П. Особенности внутрисердечной гемодинамики у больных врожденными пороками сердца при беременности: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1988. — 390 с.

Затикян Е.П. Пролапс митрального клапана: диагностика, клинические и функциональные проявления, характер изменений данных функциональных методов исследования во время беременности // Sono Age Int. — 1999. — № 5. — P. 36.

Карлюк М.Г. Принципы ведения гестационного процесса у беременных с врожденными пороками сердца и тетрадой Фалло: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 286 с.

Киншт Д.Н. Гестоз как системная воспалительная реакция: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2000. — 24 с.

Климова Л.Е., Осипова Л.Е., Севостьянова О.Ю. и др. Динамика уровня эндотелина-1 у беременных после хирургической коррекции врожденных пороков сердца и сосудов // Служба охраны здоровья матери и ребенка на пути к модернизации здравоохранения: Матер. II конгр. акуш.-гин. Урала с междунар. участием. — Екатеринбург, 2011. — С. 33.

Климова Л.Е., Осипова Л.Е., Идов Э.М. и др. Клинико-анамнестическая характеристика сердечно-сосудистой системы у беременных после хирургической коррекции врожденных пороков сердца и сосудов // Урал. мед. журн. — 2011. — № 12. — С. 71–76.

Климова Л.Е., Осипова Л.Е., Идов Э.М. и др. Особенности сердечного ритма у беременных с оперированными врожденными пороками сердца и сосудов // Урал. мед. журн. — 2011. — № 12. — С. 83–87.

Климова Л.Е., Осипова Л.Е., Севостьянова О.Ю. и др. Критерии ранней диагностики плацентарной недостаточности у беременных с врожденными пороками сердца // Мать и дитя: Матер. X рос. форума. — М., 2009. — С. 92–93.

Климова Л.Е., Осипова Л.Е., Севостьянова О.Ю. Особенности течения беременности и перинатальная

akushlit.ru

патология у женщин с врожденными пороками сердца // Урал. мед. журн. — 2008. — № 12. — С. 11–14.

Климова Л.Е., Осипова Л.Е., Севостьянова О.Ю. Перинатальная патология и состояние здоровья новорожденных детей, родившихся от женщин с врожденными оперированными пороками сердца // Мать и дитя: Матер. IX рос. форума. — М., 2007. — С. 601–602.

Климова Л.Е., Пестряева Л.А., Осипова Л.Е. и др. Особенности кислородтранспортной функции крови у беременных с оперированными врожденными пороками сердца в III триместре // Урал. мед. журн. — 2011. — № 4. — С. 55–61.

Климова Л.Е., Пестряева Л.А., Севостьянова О.Ю. Особенности кислородного статуса у беременных с оперированным и врожденными пороками сердца во II триместре // Урал. мед. журн. — 2010. — № 5. — С. 86–89.

Кобалава Ж.Д., Серебрянникова К.Г. Артериальная гипертония и ассоциированные расстройства при беременности // Сердце. — 2002. — № 5. — С. 244–250.

Козлов А.А., Берковский А.Л., Качалова Н.Д. и др. Пособие для врачей-лаборантов по методам исследования гемостаза. — М.: Рус. врач, 2003. — 94 с.

Костоусова Е.В., Ковалев В.В., Газиева И.А. и др. Особенности течения периода ранней постнатальной адаптации у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца // Урал. мед. журн. — 2009. — № 10. — С. 30–35.

Краева О.А., Костоусова Е.В., Ковалев В.В. и др. Особенности центральной гемодинамики у новорожденных от матерей с пороками сердца // Мать и дитя: Матер. IX рос. форума. — М., 2009. — С. 461.

Кулавский В.А., Огий Т.И. Физиология и патология сердца у беременных. — Уфа, 2000. — 198 с.

Макацария А.Д., Беленков Ю.Н., Бейлин А.Л. Беременность и врожденные пороки сердца. — М., 2001. — 416 с.

Макацария А.Д., Беленков Ю.Н., Бейлин А.Л. Беременность и врожденные пороки сердца. — М.: Руссо, 2001. — 320 с.

Макацария А.Д., Султанова И.О., Смирнова Л.М. Дифференциальная диагностика и принципы профилактики тромбоэмболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца // Акуш. и гинекол. — 1991. — № 11. — С. 28–33.

Манухин И.Б., Шехтман М.М., Невзоров О.В. Беременность и роды у больных митральным пороком сердца. — М.: Триада, 2001. — 144 с.

Михеенко Г.А. Влияние величины минутного объема сердца матери на сократительную функцию миокарда плода // Вопр. охр. материнства и детства. — 1990. — № 10. — С. 72–76.

Мишина И.Е. Клиническое и прогностическое значение нейровегетативных и метаболических нарушений при артериальной гипертонии у беременных: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. — Иваново, 2007. — 50 с.

Ольховская А. Течение беременности у больных с пороками сердца при легочной гипертензии: Дис. … канд. мед. наук. — М., 1991. — 189 с.

Осипова Л.Е., Климова Л.Е., Севостьянова О.Ю. и др. Доплерографические показатели плацентарной недостаточности у беременных женщин с врожденными пороками сердца // Вестн. Урал. мед. акад. науки. — 2009. — № 4. — С. 45–47.

Осипова Л.Е., Климова Л.Е., Севостьянова О.Ю. и др. Особенности кислородного статуса женщин с неоперированными врожденными пороками сердца в сроке 28–32 недель // Урал. мед. журн. — 2011. — № 12. — С. 80–82.

Осипова Л.Е., Климова Л.Е., Севостьянова О.Ю. и др. Особенности электрокардиографии у беременных с неоперированными врожденными пороками сердца // Служба охраны здоровья матери и ребенка на пути к модернизации здравоохранения: Матер. II конгр. акуш.-гин. Урала с междунар. участием. — Екатеринбург, 2011. — С. 64.

Осипова Л.Е., Климова Л.Е., Севостьянова О.Ю. и др. Эндотелин-1 как маркер плацентарной недостаточности у беременных с неоперированными врожденными пороками сердца // Мать и дитя: Материалы XII рос. форума. — М., 2011. — С. 161.

Осипова Л.Е., Климова Л.Е., Севостьянова О.Ю. Особенности течения беременности и заболеваемость новорожденных у женщин с врожденными неоперированными пороками сердца // Инновационные технологии в охране репродуктивного здоровья женщины: Матер. респ. научн.-практ. конф. — Екатеринбург, 2007. — С. 101–103.

Павлова С.С., Ванина Л.В. Анестезиологическое пособие в родах у больных пороками сердца // Беременность и сердечно-сосудистая патология. — М., 1988. — С. 89–96.

Павлова С.С., Смирнова А.А., Мазаева Н.Э. и др. Пролапс митрального клапана и беременность // Мед. помощь. — 2000. — № 3. — С. 17–19.

Петрищев Н.Н. Гемостаз: физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний: Учеб. пособ. — СПб., 1999. — 270 с.

Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии: российские рекомендации: второй пересмотр / Ком. экспертов Всерос. научн. об-ва кардиологов. — М., 2004. — 34 с.

Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления (по материалам методических рекомендаций ESH 2003) // Ультразв. и функцион. диагностика. — 2004. — № 4. — С. 29–44.

Свечников П.Д. Маркеры повреждения эндотелия при беременности, осложненной гестозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2000. — 50 с.

Свиридова Е.В., Щёголева Т.И., Бахова Л.К. и др. Молекулярно-клеточные аспекты прогноза течения острого инфаркта миокарда // Кардиология. — 1993. — № 11. — С. 58–60.

Серов В.Н., Манухин И.Б., Левина О.Е. Состояние гемодинамики у родильниц с ревматическими сочетанными митральными пороками сердца при различных методах родоразрешения // Акуш. и гинекол. — 1986. — № 12. — С. 33–34.

Сидельникова В.М., Шмаков Р.Г. Механизмы адаптации и дизадаптации гемостаза при беременности. — М.: Триада-Х, 2004. — 192 с.

Смирнова Л.М. Беременность и роды после протезирования клапанов сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1994. — 41 с.

Султанова И.О. Патогенетическое обоснование коррекции нарушений в системе гемостаза у беременных и родильниц с приобретенными пороками сердца: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991.

Тетелютина Ф.К. Прогнозирование, доклиническая диагностика и профилактика перинатальной патологии у беременных с пороками сердца: Дис. ... д-ра мед. наук. — Казань, 2002. — 300 с.

Тигранян Р.А. Гормонально-метаболический статус организма при экстремальных воздействиях. — М.: Наука, 1990. — 288 с.

Ульянинский Л.С. Эмоциональный стресс и экстракардиальная регуляция // Физиол. журн. — 1994. — № 2. — С. 23–33.

Храмов Л.С., Мусаев З.М., Ляшенко Е.А. Состояние центральной и периферической материнской гемодинамики при неосложненном течении беременности и ОПГ-гестозах // Акуш. и гинекол. — 1995. — № 2. — С. 6–9.

Шабала Т.В. Беременность, роды, состояние плода и новорожденного у женщин с нарушением ритма сердечной деятельности: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990. — 286 с.

Шапиро Н.Э., Основина И.П., Лопоткин В.М. Беременность и роды у женщин с синдромом Эйзенменгера // Материнство и детство. — 1992. — № 10. — С. 26–27.

Шилина Л.В. Обоснование системы кардиологической помощи у женщин с пороками сердца и пролапсом митрального клапана при беременности: Дис. ... канд. мед. наук. — Ижевск, 2001. — 220 с.

Akashi H., Tayama K., Fujino T. et al. Surgical treatment for acute type A aortic dissection in pregnancy: a case of aortic root replacement just after Cesarean section // Jpn. Circ. J. — 2000. — V. 64 (9). — P. 729–730.

Arnon R.G., Steinfeld L. Medical management of the cyanotic patient with congenital heart disease // Cardiovasc. Rev. Rep. — 1985. — V. 6 (2). — P. 146–156.

Baughman K.L. The heart and pregnancy. Textbook of cardiovascular medicine. — 2nd ed. — Philadelphia, 2002. — P. 733–751.

Baumgartner H. Reproductive issues in adults with congenital heart disease: arrhythmias during pregnancy: importance, diagnosis and therapy // Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2001. — V. 49 (2). — P. 94–97.

Ben Aissia N., Essidi I. Characteristics of pregnancy and delivery in woman with rheumatic heart valve disease // Tunic. Med. — 2003. — V. 1 (2). — P. 9.

Bernal O., Moro C. Cardiac arrhythmias in women // Rev. Esp. Cardiol. — 2006. — V. 59 (6). — P. 609–618.

Bick R. Vascular thrombohemorrhagic disorders: hereditary and acquired // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2001. — V. 7 (3). — P. 178–194.

Blatla N., Lai S., Behera G. et al. Cardiac disease in pregnancy // Int. J. Gynecol. Obstet. — 2003. — V. 82 (10). — P. 153.

Bletry O., Molina V., Somogyi A. Biological monitoring of autoimmune diseases during pregnancy // Gynecol. Obstet. Fertil. — 2003. — V. 31 (2). — P. 151–156.

Blum K., Kambich M.P. Maternal genetic disease and pregnancy // Clin. Perinatol. — 1997. — V. 24 (2). — P. 451–465.

Bonow R.O., Carabello B., de Leon A.C. et al. Guidelines for the Management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the Am. College of Cardiology // Amer. Heart Assoc. — 1998. — V. 98 (20). — P. 19–49.

Braverman A.C., Bromley B.S., Rutherford J.D. New onset ventricular tachycardia during pregnancy // Int. J. Cardiol. — 1991. — V. 33 (12). — P. 409–412.

Brodsky M., Doria R., Allen B. et al. New-onset ventricular tachycardia during pregnancy // Amer. Heart J. — 1992. — V. 123 (10). — P. 933–941.

Brunner-La Rocca H.P., Esler M.D., Jennings G.L. et al. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure // Europ. Heart J. — 2001. — V. 22 (5). — P. 1136–1143.

Butler G.C., Yamamoto Y., Xing H.C. et al. Heart rate variability and fractal dimension during orthostatic

challenges // J. Appl. Physiol. — 1993. — V. 75 (12). — P. 2602–2612.

Caso P., De Simone L., Martiniello A.R. et al. Mitral stenosis: echo cardiography evaluation // Ital. Heart J. — 2002. — V. 7 (4). — P. 698.

Cox J.L., Gardner M.J. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy // Prog. Cardiovasc. Dis. — 1993. — V. 36 (10). — P. 137–178.

Dalmasso M., Cervasel C., Spadaccini L. et al. Reciprocating tachycardias in pregnancy: a clinical case report // Cardioangiol. — 1992. — V. 40 (7–8). — P. 293–296.

Desai D.K., Moodley J., Naidoo D.P. Echocardiographic Assessment of Cardiovascular Hemodynamics in Normal Pregnancy // Obstet. Gynecol. — 2004. — V. 104 (1). — P. 20–29.

Dessole S., Antona D., Ambrosini G. et al. Pregnancy and delivery in young woman affected by isthmic coarctation of the aorta // Arch. Gynecol. Obstetr. — 2000. — V. 263 (10). — P. 145.

Doig J.C., McComb J.M., Reid D.S. Incessant atrial tachycardia accelerated by pregnancy // Brit. Heart J. — 1992. — V. 67 (6). — P. 266–268.

Draca S. Is pregnancy a model how we should control some autoimmune diseases? // Autoimmunity. — 2002. — V. 35 (5). — P. 307–312.

Dulitzki M., Pauzner R., Langevitz P. et al. Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies // Obstet. Gynecol. — 1996. — V. 87. — P. 380–383.

Elkayam U. Pregnancy and cardiovascular disease // Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. — 6th ed. — USA: Philadelphia, 2001. — P. 2181.

Elkayam U., Gleicher N. Hemodynamics and cardiac function during normal pregnancy and the puerperium // Cardiac Problems in Pregnancy: Diagnosis and Management of Maternal and Fetal Disease. — 2nd ed. — N.Y., 1990. — P. 5.

Elkayam U., Gleicher N. The evaluation of the cardiac patient // Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnancy. — 2nd ed. — USA: Philadelphia, 1992. — P. 759.

Engelhardt W., Grabitz R.G., Funk A. et al. Intrauterine treatment of fetal supraventricular tachycardia with digoxin and verapamil // J. Perinatal. — 1993. — V. 197 (10). — P. 99–103.

Fagret D., Wolf J.E., Vanzetto G. et al. Myocardial uptake of metaiodbemsylguanidine in patients with left ventricular hypertrophy secondary to valvular aotrtic stenosis // J. Nucl. Med. — 1993. — V. 34 (6). — P. 57–60.

Feigenbaum H. Echocardiography. — USA, Philadelphia, 1999. — 286 p.

Friedman R.A., Fenrich A.L., Kertesz N.J. Congenital complete atrioventricular block // Pacing. Clin. Electrophysiol. — 2001. — V. 24 (1 l). — P. 1681–1688.

Galeazzi M., Morozzi G., Piccini M. et al. Dosage and characterization of circulating DNA: present usage and possible applications in systemic autoimmune disorders // Autoimmun Rev. — 2003. — V. 2 (l). — P. 50–55.

Grassi G., Vailati S., Bertinieri G. Heart rate as marker of sympathetic activity // J. Hypertens. — 1998. — V. 16 (11). — P. 1635–1639.

Heling K.S., Tennstedt C., Goldner B. et al. Prenatal diagnosis of intrapulmonary arteriovenous malformation: sonographic andpathomorphological findings // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2002. — V. 19 (5). — P. 514–517.

Henry W.L., Maron B.J., Griffith J.M. Cross-sectional echocardiography in the diagnosis of congenital heart disease: identification on the relation of the ventricles and great arteries // Circulation. — 1997. — V. 56 (3). — P. 267.

Hines T., Herzer W.A. Effect of cardiac receptor stimulation on renal vascular resistance in the pregnant rat // Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2000. — V. 278 (8). — P. 171–178.

Hines T., Hodgson T.M. Pregnancy alters cardiac receptor afferent discharge in rats // Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2000. — V. 278 (12). — P. 149–156.

Hirsh I., Raschke R., Warkentin T.E. et al. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety // Chest. — 1995. — V. 108 (4). — P. 258–275.

Ho E.S., Hsieh K.S., Chao R.C. Fetal atrial flutter and fibrillation: prenatal echocardiographic detection and management // Amer. Heart J. — 1992. — V. 124 (9). — P. 1095–1098.

Hou C., Zeng H., Deng D. et al. Diagnosis complicated congenital heart disease with two-demensional and three-segment concept // J. Coll. Cardiol. — 2001. — V. 81 (3). — P. 135.

Imamura Y., Ando H., Mitsuoka W. et al. Iodine-123 metajodbensylguanidine images reflect intense myocardial adrenergic nervous activity in congestive heart failure // Amer. J. Coll. Cardiol. — 1995. — V. 26 (2). — P. 1594–1599.

Jakobi P., Weiner Z., Best L. et al. Hereditary hemorrhagictelangiectasia with pulmonary arteriovenous malformations // Obstet. Gynecol. — 2001. — V. 97 (2). — P. 813–814.

Koh M.B., Hunt B.J. The management of perioperative bleeding // Blood Rev. — 2003. — V. 17 (3). — P. 179–185.

Kohler F., Fotuhi P., Baumann G. Pregnancy and congenital heart defects // Z. Kardiol. — 2001. — V. 90 (4). — P. 30–35.

akusher.ru

Lee R.J., Kalman J.M., Fitzpatrik A.P. et al. Radiofrequency catheter modification of the sinus node for inappropriate sinus tachycardia // Circulation. — 1995. — V. 92 (3). — P. 2919–2928.

Levin A.C., Doering P.L., Hatton R.C. Use of nifedipine in the hypertensive diseases of pregnancy // Ann. Pharmacotherapy. — 1994. — V. 28 (12). — P. 1371–1378.

Lim S.T. Rheumatic heart disease in pregnancy // Ann. Acad. Med. Singapore. — 2002. — V. 31 (4). — P. 340.

Mabie W.C., Di Sessa T.G., Crocker L.G. et al. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1994. — V. 170 (9). — P. 849–856.

Mannucci P.M. Treatment of von Willebrand's Disease // New Engl. J. Med. — 2004. — V. 351 (7). — P. 683–694.

Marwaha R.K., Mitra S., Marwaha N. Disseminated intravascular coagulation: pathophysiology and principles of management // Indian. Pediatr. — 1998. — V. 35 (3). — P. 243–251.

Matsubara Shunji et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia // Amer. J. Neuradiol. — 2000. — V. 21. — P. 1016–1020.

Maurer M.S., Shefrin E.D., Fley T.C. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced supraventricular tachycardia in apparently healthy volunteers // Amer. J. Cardiol. — 1995. — V. 75 (8). — P. 788–792.

Mobeen I., Rossoff L.J. Pulmonary arteriovenous malformations: a clinical review // Postgrad. Med. J. — 2000. — V. 76. — P. 390–394.

Montan S., Ingemarsson I., Marsal K. et al. Randomized controlled trial of atenolol and pindolol in human pregnancy: effects on fetal haemodynamics // B.M.J. — 1992. — V. 304. — P. 946–949.

Montano N., Lombardi F., Gnecchi R. et al. Spectral analysis of sympathetic discharge, R-R interval and systolic arterial pressure in decerebrate cats // J. Autonom. Nerv. Syst. — 1992. — V. 40 (1). — P. 21–32.

Nakamura Y., Yamamoto Y., Muraoka I. Autonomic control of heart rate during physical exercise and fractal dimension of heart rate variability // J. Appl. Physiol. — 1993. — V. 74 (9). — P. 875–881.

Nelson J.L. Microchimerism and HLA relationships of pregnancy: implications for autoimmune diseases // Curr. Rheumatol. Rep. — 2001. — V. 3 (3). — P. 222–229.

Nelson-Piercy C. Heart disease in pregnancy // Acta Anaesthesiol. Belg. — 2002. — V. 53 (4). — P. 321–326.

Notarius C.F., Floras J.S. Limitations of the use of spectral analysis of heart rate variability for the estimation of cardiac sympathetic activity in heart failure // Europace. — 2001. — V. 3. — P. 29–38.

Oakley C. Heart disease and pregnancy // B.M.J. — 1997. — V. 37 (5). — P. 442.

Oakley C.M. Pregnancy and congenital heart disease // Heart. — 1997. — V. 78 (l). — P. 12–14.

Page R.L. Treatment of arrhythmias during pregnancy // Amer. Heart J. — 1995. — V. 130 (9). — P. 871–876.

Pitkin R.M., Perliff J.K., Koos B.J. et al. Pregnancy and congenital heart disease // Ann. Intern. Med. — 1990. — V. 118 (5). — P. 445–454.

Plunkett M.D. Stader repair of acute type aortic dissection fnd coarctation in pregnancy // Ann. Thorac. Surg. — 2003. — V. 69 (11). — P. 1945.

Pomeranz B., McAulay J.B., Caudill M.A. et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis // Amer. J. Physiol. — 1985. — V. 248 (2). — P. 151–153.

Poppas A., Shroff S.G., Korcarz C.E. et al. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy: role of arterial compliance and pulsatile arterial load // Circulation. — 1997. — V. 95 (12). — P. 2407–2415.

Prasad A.K., Ventura H.O. Valvular heart disease and pregnancy. A high index of suspicion is important to reduce risks // Postgrad. Med. — 2001. — V. 110. — P. 69–82.

Quondamatteo F., Reinhardt D.P., Charbonneau N.L. et al. Fibrillin-1 and fibrillin-2 in human embryonic and early fetal development // Matrix. Biol. — 2002. — V. 21 (8). — P. 637–646.

Rosano G.M., Panina G. Oestrogens and the heart // Therapie. — 1999. — V. 54 (4). — P. 381–385.

Rovinskij J.J., Iaffin H. Cardiovascular hemodinamics in pregnancy. Cordiac output and left ventricular work in multiple pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — V. 95 (15). — P. 78–86.

Sakata K., Shirotani M., Yoshida H. et al. Cardiac sympathetic nervous system in early essential hypertension assessed by 123I-MIBG // J. Nucl. Med. — 1999. — V. 40 (1). — P. 6–11.

Sawhney H., Aggarwal N., Suri V. et al. Maternal and perinatal outcome in rheumatic heart disease // Int. J. Genecol. Obstet. — 2003. — V. 1 (1). — P. 9.

SchKfers R.F., Herrmann B., Wenzel R.R. et al. Adrenoceptors mediating the cardiovascular and metabolic effects of alphamethylnoradrenaline in humans // J. Pharmacol. Exp. Therapy. — 1999. — V. 289 (10). — P. 918–925.

Shovlin C.L., Leterte M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations:

issues in clinical management end review of pathogenic mechanisms // Thorax. — 1999. — V. 54. — P. 714–729.

Simpson L.L. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death // Semin. Perinatol. — 2002. — V. 26 (l). — P. 42–50.

Snerer D.M. Coarctation of the descending thoracic aorta diagnosed during pregnancy // Obstet. Gynecol. — 2002. — V. 100 (11). — P. 1094.

Stramba-Badiale M., Locati E.H., Martinelli A. et al. Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings // Europ. Heart J. — 1997. — V. 18 (11). — P. 1000–1006.

Swinburne A.J. Pregnancy and pulmonary arteriovenous fistula // New York State J. Med. — 1992. — V. 92 (12). — P. 515–516.

Taketazu M., Lougheed J., Yoo S.J. et al. Spectrum of cardiovascular disease, accuracy of diagnosis, and outcome in fetal heterotaxy syndrome // Amer. J. Cardiol. — 2006. — V. 1 (5). — P. 720–724.

Tateno S., Niwa K., Nakazawa M. et al. Arrhythmia and Conduction Disturbances in Patients With Congenital Heart Disease During Pregnancy: Multicenter Study // Circul. J. — 2003. — V. 67 (10). — P. 992–997.

Tawam M., Levine J., Mendelson M. et al. Effect of pregnancy on paroxysmal supraventricular tachycardia // Amer. J. Cardiol. — 1993. — V. 72 (9). — P. 838–840.

Testa M.A. et al. Quality of life and calcium channel blockade with nifedipine GITS versus amlodipine in hypertensive patients in Spain // J. Hypertens. — 1998. — V. 16 (12). — P. 1839–1847.

Van Engelen A.D., Weijtens O., Brenner J.I. et al. Management outcome and follow-up of fetal tachycardia // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1994. — V. 24 (14). — P. 1371–1375.

Wallin Y.B.G., Siu S.C.M., Colman J.M. Simultaneous measurements of cardiac naradrenaline spillover and sympathetic outflow to skeletal muscle in humans / Heart disease and pregnancy // Heart. — 2001. — V. 85 (6). — P. 710–715.

Warnes C.A., Elkayam U., Gleicher N. Congenital heart disease in pregnancy. Cardiac problems in pregnancy Gleicher. — 3rd ed. — N.Y., 1998. — P. 39–53.

Wenzel R.R., Allegranza G., Binggeli C. et al. Differential activation of cardiac and peripheral-sympathetic nervous system by nifedipine: role of pharmacokinetics // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1997. — V. 29 (15). — P. 1607–1614.

Williams D. Pregnancy and the heart // Hosp. Med. — 1999. — V. 60 (2). — P. 100–104.

akushe-lib.ru

ГЛАВА 24 ПАТОГЕНЕЗ И ПРОФИЛАКТИКА МАССИВНЫХ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЯМИ ГЕМОСТАЗА

24.1. Кровотечение в акушерстве: понятие, причины и патогенез

Акушерские кровотечения продолжают оставаться одной из важнейших причин материнской смертности во всем мире. Ежегодно по всему миру от осложнений беременности умирает более 529 тыс. женщин. В 25% летальные исходы обусловлены кровотечениями. Масштабы проблемы поражают: ежедневно от акушерских кровотечений в мире погибает 500 женщин. Более 99% летальных исходов от геморрагических осложнений, связанных с беременностью, приходится на развивающиеся страны. Фактором, определяющим столь высокие показатели материнской смертности от кровотечений, является то, что оптимальные и стандартизированные подходы к диагностике и лечению геморрагических осложнений в акушерстве до сих пор отсутствуют. По данным анализа William Farr (2007), в мире 22% случаев материнской смертности связаны с кровотечениями. «Акушерские кровотечения — это одна из основных причин материнской смертности, которую в большинстве случаев можно предотвратить...»

В России, несмотря на стабильное снижение показателей материнской смертности за последние годы, она продолжает оставаться в 3–4 раза более высокой по сравнению с развитыми странами (26,2 на 100 тыс. живорожденных в 2006 г. по сравнению с 6 на 100 тыс.). В структуре причин материнской смертности в России кровотечения составляют около 15%. Если сравнить с мировыми показателями, то в развитых странах на кровотечения приходится только 1,7% случаев материнской смертности, а в развивающихся — 25%. Эти цифры свидетельствуют о больших резервах акушерско-гинекологической помощи. Так, в развитых странах такие причины, как тяжелые формы гестоза, сепсис, акушерские кровотечения, среди причин материнской смертности отошли на второй план, уступив место тромбоэмболическим осложнениям, анестезиологическим осложнения, сопутствующим соматическим заболеваниям — т.е. косвенным и часто непредотвратимым причинам материнской смертности.

В структуре причин акушерских кровотечений наблюдаются следующие тенденции: на фоне стабилизации и снижения частоты гипотонических кровотечений в послеродовом периоде прогрессивно возрастет частота кровотечений, связанных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, предлежанием и аномалиями прикрепления плаценты. С этой точки зрения особый интерес представляют наши данные о взаимосвязи между нарушениями процесса инвазии трофобласта и плацентации с наследственными и приобретенными формами гемостаза, частота которых в значительной степени недооценивается и, по последним данным, в общей популяции достигает 20%.

Смертность от послеродовой кровопотери (ПРК) обусловлена не только возникновением геморрагического шока, но и другими системными последствиями. Геморрагический шок является триггером возникновения синдрома полиорганной недостаточности.

akusher.lib.ru

ВОЗ определяет ПРК как послеродовую кровопотерю более 500 мл (WHO, 1990), более точно — объем кровопотери, достаточный для того, чтобы стать причиной геморрагического шока и вызвать летальный исход [Higgins S., 2003]. ПРК после кесарева сечения определяется как кровопотеря более 1000 мл [Pahlavan P. et al., 2001]. *Первичное* ПРК определяется как потеря крови в течение первых 24 ч родов, *вторичное* ПРК — кровопотеря, возникающая в промежутке от 24 ч до 12 нед. после родов. Более удобным определением представляется следующее: *ПРК — любая кровопотеря, вызывающая физиологические изменения, которые могут быть угрозой жизни женщины* [McCormick et al., 2002].

Кровотечение в послеродовом периоде, характеризующееся кровопотерей более 500 мл, т.е. незначительным превышением средней физиологической кровопотери при родах через естественные родовые пути, может быть расценено как легкая форма — организм здоровой беременной женщины способен компенсировать данную величину кровопотери. Величина кровопотери более 1000 мл в большей степени является клинически значимым критерием послеродового кровотечения; при этом имеют место случаи материнской смертности (2–4%). Однако организм женщин, у которых накануне родов уровень гемоглобина был нормальным, может компенсировать даже эту степень кровопотери. Однако у анемизированных женщин кровопотеря даже 250 мл может вызвать те же клинические последствия, что и бóльшая по объему кровопотеря у женщин с нормальным уровнем гемоглобина. Определение ПРК также включает в себя разделение на *тяжелое* ПРК и *массивное* ПРК. В основе этой классификации — объем кровопотери (от 1000 до 1500 мл — тяжелое, более 1500 мл — массивное ПРК). Тяжелое ПРК может быть характеризовано уровнем гемоглобина ≥ 4 г/дл и необходимостью трансфузии 4 или более объемов крови. Ниже приведены данные определения ПРК. Необходимо также отметить, что реально оценить кровопотерю при акушерских кровотечениях бывает сложно, и ее тяжесть часто остается недооцененной.

Массивное ПРК характеризуется кровопотерей более 1500 мл (25% ОЦК), что приводит к геморрагическому шоку, при этом для восполнения кровопотери необходимо более 10 объемов крови в течение 24 ч. Другое определение массивного ПРК включает необходимость замещения 50% ОЦК в течение 3 ч или кровопотерю более 150 мл/мин. Таким образом, для определения ПРК ***важное значение имеет не только объем, но и скорость кровопотери*** (схема 24.1)

Схема 24.1. Определение массивного акушерского кровотечения

Патологическими последствиями геморрагического шока вследствие массивного ПРК являются тканевая гипоксия, ацидоз, высвобождение провоспалительных цитокинов и молниеносное развитие синдрома системного воспалительного ответа, ДВС-синдрома, вызывающего системные микрососудистые тромбозы и гипоперфузию органов.

Физиологические изменения системы гемостаза и гемодинамики во время беременности. Чтобы компенсировать сосудистые повреждения и физиологическую потерю крови, сопутствующую родам, существует множество компенсаторных механизмов — изменений, происходящих во время беременности в организме матери.

В течение беременности наблюдается перестройка системы гемостаза с повышением уровня прокоагулянтов, что является одним из факторов повышенной склонности к тромбозам при беременности. С одной стороны, эволюционное значение этих изменений состоит в предотвращении чрезмерной кровопотери при родах, однако с другой стороны, при определенных неблагоприятных условиях состояние гиперкоагуляции может способствовать развитию тромботических осложнений. Прогрессирование гиперкоагуляции может приводить к обратному эффекту: прогрессированию ДВС-синдрома в фазу коагулопатии и тромбоцитопатии потребления и гипокоагуляции с развитием массивных кровотечений.

Процессы коагуляции. В течение беременности наблюдается постоянное увеличение содержания прокоагулянтных факторов: vWF, факторов VIII, VII, V, X, XII, VII, фибриногена. В целом изменения в прокоагулянтном звене характеризуются увеличением потенциала свертываемости крови и продукции тромбина.

akusher-lib.ru

Одновременно с увеличением уровня прокоагулянтных факторов при беременности наблюдается снижение активности антикоагулянтной системы: развивается резистентность к активированному протеину С, на 40% снижается уровень протеина S. При этом снижение активности протеина S связано со снижением его общей концентрации, в то время как уровень протеина C4bBP, образующего неактивный комплекс с протеином S, не изменяется. Увеличение резистентности к APC выявляется у 60% женщин и достигает пика при сроке в 28 нед. беременности [Brenner B., 2004]. При этом чем более выражена резистентность к APC до беременности, тем в большей степени резистентность к APC проявляется во время беременности [Bokarewa M.I. et al., 1997]. При беременности происходит угнетение фибринолитической системы, однако ее функции быстро восстанавливаются после родоразрешения. Торможение фибринолиза при беременности связано с постоянной продукцией в плацентарном ложе PAI-2, а также вследствие трехкратного увеличения экспрессии PAI-1 на эндотелии. Экспрессия PAI-2 значительно возрастает у женщин с гестозом, а также при наличии внутриутробной задержки роста плода [Estelles A. et al., 1991]. Состояние гипофибринолиза усугубляется вследствие повышения уровня антиплазмина и TAFI. В течение беременности выявляется прогрессивное увеличение уровня продуктов деградации фибрина, в частности D-димера [Eichinger S., 2005]. Таким образом, при беременности выявляется одновременно активация коагуляции и усиленная продукция фибрина, а также усиление деградации фибрина, что свидетельствует о формировании во время беременности компенсированного ДВС-синдрома. Во время беременности отмечается увеличение содержания в плазме микрочастиц эндотелиальных клеток и тромбоцитов (табл. 24.1). Образование микрочастиц является характерным признаком процессов воспаления и апоптоза. Эндотелиальные микрочастицы образуются под влиянием провоспалительных цитокинов IL-1, TNF-α и являются маркерами эндотелиальной дисфункции.

Количество тромбоцитов в течение беременности в среднем уменьшается на 10% по сравнению с числом тромбоцитов до беременности. У 7% беременных выявляется тромбоцитопения $< 150 \times 10^9$/л. Исследование активации тромбоцитов в ответ на различные стимуляторы агрегации свидетельствует о повышении чувствительности к $ТХА_2$. Таким образом, повышение активности тромбоцитов и их ускоренное разрушение частично компенсируются благодаря усилению их продукции. После родов наблюдается увеличение количества тромбоцитов, что можно рассматривать в качестве компенсаторной реакции в ответ на массивное потребление тромбоцитов с целью предотвращения избыточной кровопотери и обеспечения адекватного гемостаза при родах.

Другим фактором, способствующим формированию протромботического потенциала, является венозный стаз, который начинает формироваться в конце первого триместра беременности. При беременности венозное давление в среднем повышается на 10 мм рт. ст., чему способствует нарушение венозного оттока под давлением беременной матки и увеличение кровотока по маточной вене и внутренним подвздошным венам. Вследствие изменения гормонального фона при беременности в условиях избытка гестагенов происходит уменьшение тонуса вен, что также способствует развитию стаза.

В основном гиподинамические изменения во время беременности характеризуются повышением ОЦК (на 1000–2000 мл), снижением периферической резистентности сосудов в результате влияния гормональных факторов (прогестерон, метаболиты простагландина), повышением сердечного выброса в среднем на 40–45%, относительной гемодилюцией. Еще один фактор, который обусловливает высокую скорость

Таблица 24.1

Изменения в системе гемостаза во время беременности

Изменения	Повышение	Снижение	Отсутствие изменение
Прокоагулянтное звено	I, V, VII, VIII, IX, X	XI	
Антикоагулянтные факторы	Плазменный тромбомодулин, резистентность к APC	Протеин S	Антитромбин III, протеин C
Факторы адгезии	vWF		
Факторы фибринолиза	PAI-1, PAI-2, TAFI, антиплазмин	t-PA	
Микрочастицы	Эндотелиальные, тромбоцитарные		
Локальные плацентарные факторы	TF	TFPI	

кровопотери — это во много раз возрастающая скорость кровотока в маточных артериях. Если до беременности скорость кровотока в маточных артериях составляет 10–15 мл/мин, то к концу беременности он возрастает до 600–800 мл/мин. Поэтому время, за которое возникшее патологическое акушерское кровотечение может привести к геморрагическому шоку, исчисляется минутами.

Общие понятия о причинах и патогенезе акушерских кровотечений. С момента формирования акушерства как науки патология гемостаза и, как ее следствие, ДВС-синдром всегда рассматривались как вторичные нарушения по отношению к основным акушерским осложнениям: кровотечениям, гестозам, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, тромбоэмболиям, септическому шоку. Интенсивное развитие молекулярной медицины в течение последних десятилетий позволило пересмотреть классические взгляды в отношении патологических синдромов в акушерстве и доказать первичный характер нарушений гемостаза в патогенезе акушерских осложнений.

Традиционные факторы риска массивных акушерских кровотечений, такие как ПОНРП, предлежание

Осложненное течение беременности:
Гестоз
Предлежание плаценты
Антенатальная гибель плода
Аномалии прикрепления плаценты
Хориоамнионит

Другие факторы риска акушерских кровотечений
Рубец на матке
Много родов в анамнезе
Многоводие, многоплодие, крупный плод
Стремительные/затяжные роды
Ожирение
Инфекционные осложнения/сепсис
Миома матки

Причины массивных акушерских кровотечений
ПОНРП
Предлежание плаценты
Гипотония матки
Разрывы матки
Травмы наружных половых органов
Задержка частей последа
Эмболия околоплодными водами

Схема 24.2. Традиционные факторы риска и причины массивных акушерских кровотечений

Схема 24.3. Многофакторные причины массивных акушерских кровотечений

akusher.ru

плаценты, разрывы матки, гипотония матки и т.д., хорошо известны клиницистам и вряд ли требуют детального пояснения (схема 24.2). Однако у большинства женщин, у которых имели место тяжелые акушерские кровотечения, отсутствовали очевидно выявляемые факторы риска.

Опыт нашей кафедры позволил выделить следующие причины массивных акушерских кровотечений, в основе которых лежит патология системы гемостаза (схема 24.3):

- ДВС-синдром в форме коагулопатии и тромбоцитопатии потребления при таких формах акушерской патологии, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, эмболия околоплодными водами (или, в свете современных представлений, анафилактоидный синдром беременности), хориоамнионит, задержка мертвого плода в матке, т.е. внезапно возникающие осложнения. При этом акушерское кровотечение может развиться как в момент родов через естественные родовые пути, так и при кесаревом сечении;
- переход хронической (компенсированной) формы ДВС в подострую и острую форму в процессе родового акта или кесарева сечения у пациенток с тяжелыми формами гестоза (преэклампсия, эклампсия);
- скрытые формы генетических дефектов гемостаза, предрасполагающих к кровоточивости (скрытые дефекты плазменного и тромбоцитарного звена системы гемостаза);
- генетические формы геморрагических диатезов, если они не были вовремя диагностированы или клиницист не принимает их во внимание;
- кровоточивость вследствие приема медикаментов;
- ингибиторные формы геморрагических диатезов;
- нарушения функции печени.

24.2. Причины массивных акушерских кровотечений как следствие патологии системы гемостаза

24.2.1. ДВС-синдром в акушерстве и его диагностика

Важнейшую роль в патогенезе акушерских кровотечений играет ДВС-синдром, который развивается при эмболии околоплодными водами, отслойке плаценты, инфекциях, преэклампсии, HELLP-синдроме. Послеродовое кровотечение любой этиологии, приводящее к геморрагическому шоку, может стать триггером ДВС-синдрома. Системная гипоперфузия, ацидоз и гипоксия вызывают системное высвобождение цитокинов, которые активируют коагуляционный каскад и ингибируют антикоагулянтную и фибринолитическую системы. Провоспалительные цитокины инициируют развитие синдрома системного воспалительного ответа. В 1992 г. Чикагская Международная согласительная конференция Американской ассоциации торакальных врачей и Общества по лечению больных, находящихся в критическом состоянии (American college of Chest Physicans (ACCP) и Society of Critical Care Medecine (SCCM)), приняла решение об унификации терминологии, касающейся сепсиса и его клинических проявлений. Одним из значимых решений конференции стало введение понятия синдрома системного воспалительного ответа. Автором термина SIRS является Roger C. Bone. Согласно современным представлениям, синдром системного воспалительного ответа является острой, неспецифической, неконтролируемой реакцией в ответ на воздействие повреждающего стимула. Основными механизмами развития ССВО являются массивный выброс цитокинов, повреждение эндотелия, активация лейкоцитов, внешнего и внутреннего пути коагуляции, нарушение фибринолиза, гиперагрегация тромбоцитов, воздействие на систему комплемента, калликреин-кининовую систему, обмен катехоламинов и глюкокортикоидов, нарушение адекватного иммунного ответа. Системный воспалительный ответ продолжает стимулировать ДВС, что в дальнейшем приводит к синдрому полиорганной недостаточности.

Тромботическая стадия ДВС характеризуется полиорганной недостаточностью, обусловленной системным отложением фибриновых депозитов в микроциркуляторном русле, что приводит к гипоксемии, острой дыхательной недостаточности, сердечно-сосудистой недостаточности, почечной недостаточности, гипоксической энцефалопатии. Генерализованные микрососудистые тромбозы с повышенным потреблением факторов и образованием продуктов деградации фибриногена способствуют переходу ДВС в геморрагическую фазу, сопровождающуюся тяжелым кровотечением.

Быстрая активация коагуляции при развитии акушерского кровотечения приводит к потреблению фибриногена и других факторов, в первую очередь естественных антикоагулянтов — антитромбина III, протеина С, протеина S, тромбоцитов и прокоагулянтных факторов. Активация коагуляции также индуцирует фибринолиз. Гиперфибринолиз при

akusherstvo.ru

Схема 24.4. Схема патогенеза ДВС-синдрома

кровотечении с образованием продуктов деградации фибрина и фибриногена приводит к ингибированию активности факторов свертывания, что еще более усугубляет клиническую картину (схема 24.4).

Общей чертой хронического и подострого ДВС-синдрома является повышение маркеров тромбофилии — продуктов деградации фибрина и фибриногена, тогда как в острую фазу имеет место еще и гипокоагуляция и гипофункция тромбоцитов. Фактором риска массивных акушерских кровотечений является длительный гестоз, в условиях которого имеет место волнообразное течение ДВС-синдрома с переходом из хронической и подострой формы в острую. Длительное течение ДВС-синдрома может провоцировать декомпенсацию гемостатических свойств крови — коагулопатии потребления (II фаза ДВС), что накануне родов представляет высокий риск геморрагических осложнений. В зависимости от масштабов соотношения синтеза и потребления компонентов свертывания крови могут иметь место коагулопатия разной степени выраженности или субкомпенсированная форма течения ДВС-синдрома. Реализовать высокий коагуляционный потенциал может действие дополнительных причин. Не следует забывать, что длительность течения первой, хронической фазы ДВС-синдрома исчисляется не часами и минутами, а неделями и месяцами. При этом в любой момент под действием провоцирующего фактора, такого как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, эмболия околоплодными водами, хориоамнионит, может произойти переход в острую форму ДВС-синдрома. Последние научные данные свидетельствуют о том, что причиной хронического ДВС-синдрома во время беременности могут быть генетические тромбофилии и циркуляция антифосфолипидных антител. Такой порочный круг патологических состояний представляет опасность с точки зрения тяжелых, первично коагулопатических кровотечений. Следует отметить, что генетические формы тромбофилии, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия могут быть одними из ключевых факторов риска коагулопатических кровотечений, учитывая, что их распространенность в популяции по последним данным достигает 20%. Генетические дефекты, предрасполагающие к геморрагиям, опасны тем, что у женщин в родах может развиться острый ДВС, минуя относительно компенсированную подострую стадию, что приводит к внезапному массивному кровотечению.

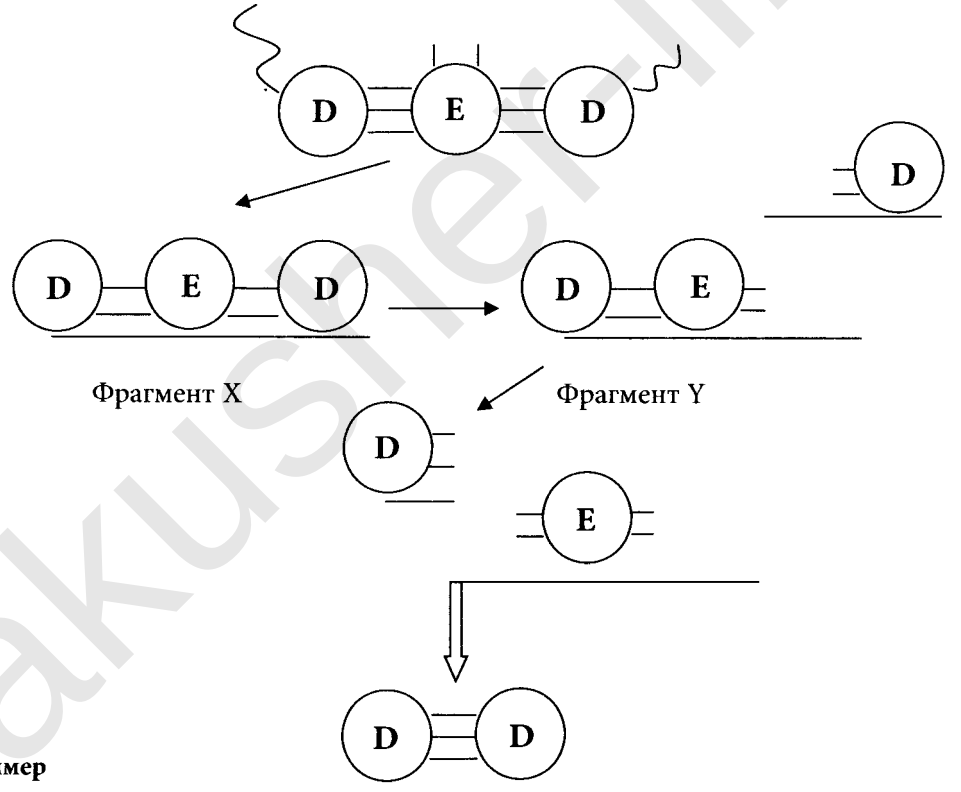
Хотя диагностика ДВС на сегодняшний день не может основываться на результатах общеоценочных

Таблица 24.2

Критерии лабораторной диагностики ДВС
(по R.L. Bick, 1998, с измен. в оформл.)

Критерий	Результат
Тесты на выявление прокоагулянтной активации (группа I)	Повышенные уровни: а) F1+2; б) фибринопептида А; в) фибринопептида В; г) ТАТ; д) D-димера
Тесты на выявление активации фибринолиза (группа II)	Повышенные уровни: а) D-димера; б) ПДФ (X-Y-фрагменты); в) плазмина; г) комплексов плазмин–антиплазмин
Тесты на выявление потребления ингибиторов (группа III)	Снижение уровней: а) АТ III; б) α_2-антиплазмин; в) гепарин-кофактора II; г) протеинов С и S. Повышение уровней: а) комплексов ТАТ; б) комплексов PAP
Тесты на выявление повреждения органов и полиорганной недостаточности (группа IV)	Повышение уровней: а) ЛДГ; б) креатинина. Снижение уровней: а) pH; б) PaO_2
Достаточным критерием лабораторной диагностики ДВС является наличие по меньшей мере одного аномального значения показателей тестов в группах I, II, III и по меньшей мере двух аномальных значений в группе IV	

Образование продуктов деградации фибриногена — фрагментов X, Y и D-димера



D-димер

- Ингибирует функцию тромбоцитов
- Ингибирует активность тромбина
- Нарушает полимеризацию фибрина
- Нарушает сократительную активность миометрия
- Нарушает сократительную способность миокарда

Схема 24.5. Патологическое влияние ПДФ и D-димера в условиях геморрагических осложнений, связанных с беременностью

akusher-lib.ru

тестов, тем не менее использование изолированно тех или иных молекулярных маркеров не дает возможности однозначно поставить диагноз ДВС. При лабораторной диагностике ДВС необходимо использовать данные об активации прокоагулянтной системы, состоянии фибринолитической системы, потреблении естественных ингибиторов свертывания и, наконец, в некоторых случаях об органной недостаточности. Основываясь на этих принципах R.L. Bick в 1998 г. были предложены следующие критерии лабораторной диагностики ДВС (табл. 24.2).

Определение D-димера — одного из продуктов деградации фибрина, образующегося под действием плазмина, — в последнее время стало использоваться для диагностики ДВС-синдрома наиболее широко из-за относительной простоты метода и высокой чувствительности. Впервые он был описан в 1972 г. Gaffney и с тех пор широко используется как маркер тромбофилических состояний.

В настоящее время имеются **указания на ингибиторное влияние ПДФ и D-димера на сократительную деятельность матки** [Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003]. **Это позволяет предполагать** взаимосвязь между выраженностью синдрома ДВС и гипотонией матки, нередко возникающей при эмболии околоплодными водами (схема 24.5).

Именно поэтому своевременно начатая терапия ДВС-синдрома в хроническую фазу низкомолекулярным гепарином позволяет снизить продукцию ПДФ и D-димера, что может также оказать благоприятное влияние на сократительную функцию миометрия и избежать геморрагических осложнений. Многолетний опыт применения низкомолекулярного гепарина на нашей кафедре во время подготовки к беременности и на протяжении всей беременности женщин с хроническим ДВС-синдромом, различными тромбофилическими состояниями, осложненным течением беременности, свидетельствует как об эффективности такого подхода для профилактики тромбоэмболических и геморрагических осложнений, тяжелых осложнений беременности, включая гестозы, ПОНРП, антенатальную гибель плода, так и о его безопасности с точки зрения кровотечений во время родов и операции кесарева сечения.

24.2.2. Отсутствие адаптивных изменений в системе гемостаза как фактор риска

Важно отметить, что в группу риска по массивным акушерским кровотечениям входят пациентки, у которых эти адаптивные изменения гемостаза во время беременности отсутствуют. Традиционно, свойственная беременности гиперкоагуляция рассматривается как механизм, позволяющий предупредить избыточную кровопотерю в родах. Отсутствие физиологической гиперкоагуляции может быть связано с различными эндокринными причинами (генитальный инфантилизм, прогестероновая недостаточность, гипоэстрогения), тромбоцитопатиями, анемией. Так, особую настороженность должно вызывать отсутствие умеренно выраженной гиперкоагуляции в III триместре беременности, что может представлять особую опасность с точки зрения развития коагулопатических кровотечений в условиях осложненного течения беременности (схема 24.6).

В исследованиях нарушений гестационной адаптации гемостаза были отмечены:

1) недостаточность синтеза компонентов свертывания крови;
2) неадекватный гемостатическому уровню синтез дефицитного фактора свертывания у беременных с наследственными геморрагическими диатезами;
3) коагулопатия потребления различной степени выраженности при ДВС-синдроме (II и III фазах ДВС-синдрома);
4) декомпенсация антитромбинового и фибринолитического потенциалов при тромбофилии (особенно наследственного генеза);
5) коагулопатия расходования при массивных, длительных кровопотерях, не связанных с коагулопатией потребления и ДВС-синдромом (наследственные дефекты гемостаза, дефекты хирургического гемостаза, родовой травматизм);
6) селективные приобретенные нарушения в отдельных звеньях системы гемостаза накануне родоразрешения:
   - тромбоцитопатии при наследственных (болезнь Виллебранда) заболеваниях;
   - приобретенные ятрогенные тромбоцитопатии;
   - тромбоцитопатии при длительном применении антикоагулянтов;
   - тромбоцитопатии при резистентности системы гемостаза к действию антикоагулянтов;
7) хронические формы ДВС-синдрома (особенно длительно протекающие или имеющие рецидивирующий характер тромбофилии, как при АФС и наследственной тромбофилии).

Отсутствие адаптации гемостаза может быть обусловлено скрытыми дефектами системы гемостаза

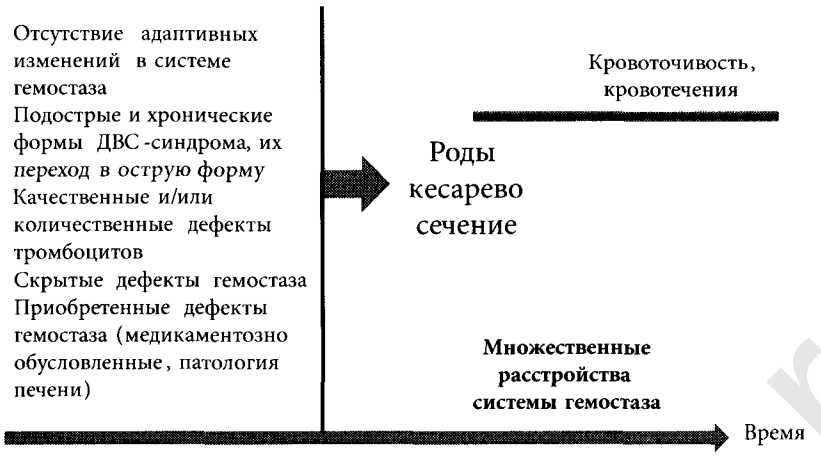


Схема 24.6. Факторы риска массивных акушерских кровотечений

(тромбоцитопениями или дефектами факторов свертывания крови) вследствие врожденных и наследственно обусловленных заболеваний.

Необходимо помнить о скрытой форме болезни Виллебранда, которая может впервые проявить себя клинически в условиях осложненного течения беременности, например при гестозах. ДВС-синдром в этих случаях протекает атипично, характеризуясь молниеносным возникновением коагулопатического кровотечения (отсутствует I фаза гиперкоагуляции).

Разная степень выраженности адаптивных изменений в системе гемостаза накануне родоразрешения играет важную роль в прогнозировании геморрагических осложнений. Декомпенсация гемостатического потенциала накануне родов или в родах во всех случаях осложняется массивным кровотечением коагулопатической природы.

24.2.3. Скрытые геморрагические диатезы

На развитие ДВС-синдрома существенное влияние оказывают фоновые заболевания. Геморрагические диатезы, в основе которых лежат патология сосудистой стенки, нарушения различных звеньев системы гемостаза (дефекты тромбоцитарного звена — тромбоцитопении, тромбоцитопатии, дефекты прокоагулянтов — коагулопатии, нарушение фибринолиза, а также тромбофилические состояния), нередко встречаются в клинической практике, однако им часто не придают особого значения. Тем не менее роль этих состояний в развитии кровотечений, васкулитов и тромбозов мелких сосудов, а также в качестве предрасполагающего фона для возникновения ДВС-синдрома велика.

Так, при врожденной геморрагической телеангиэктазии (болезнь Рендю–Ослера–Вебера), которая часто ассоциирована с другими нарушениями системы гемостаза (дисфункция тромбоцитов, дефекты фибринолиза), в 50% случаев развивается ДВС-синдром, что часто бывает недооцененным. ДВС при врожденной геморрагической телеангиэктазии может протекать в фульминантной форме с выраженным геморрагическим компонентом.

Следует подчеркнуть, что клиницисты обязательно должны иметь представление и о приобретенных геморрагических диатезах, обусловленных иммунными поражениями сосудистой стенки и тромбоцитов, токсико-инфекционными поражениями кровеносных сосудов, заболеваниями печени, воздействием лекарственных средств и др. У пациентов с легким и спонтанным образованием кровоподтеков, петехиями, пурпурой, особенно возникающими в связи с воздействием каких-либо факторов (медикаменты, инфекции и т.д.), следует заподозрить приобретенные васкулопатии, на фоне которых часто развивается ДВС.

Вообще, ключом к диагнозу врожденных дефектов гемостаза является личный и наследственный геморрагический анамнез пациентки. При кровотечениях, ассоциированных с нарушениями функций тромбоцитов, в процесс преимущественно вовлекаются кожа и слизистая оболочка, кровоизлияния в мышечной оболочке встречаются реже. Кровоизлияния в коже отличаются различными размерами — петехии, пурпура, экхимозы, гематомы. В постановке диагноза также важна локализация кровоизлияний и место кровотечения. Так, возникновение кровотечения после экстракции зуба, тонзилэктомии и других

akusher.ru

хирургических вмешательств должно навести на мысль о наличии дисфункции тромбоцитов. Обязательно задуют вопрос о меноррагиях, кровотечениях после родов/абортов в анамнезе. Когда локальные повреждения возникают в сосудах матки у пациенток с нарушениями системы свертывания, значительная кровопотеря развивается именно на фоне предшествующих нарушений в системе гемостаза. У таких пациенток в анамнезе могут быть легкое образование синяков, кровотечения из десен, носовые кровотечения, сильные кровотечения после травмы, послеоперационные кровотечения, менометроррагии.

Все женщины с наследственными дефектами гемостаза относятся к группе риска по развитию тяжелых

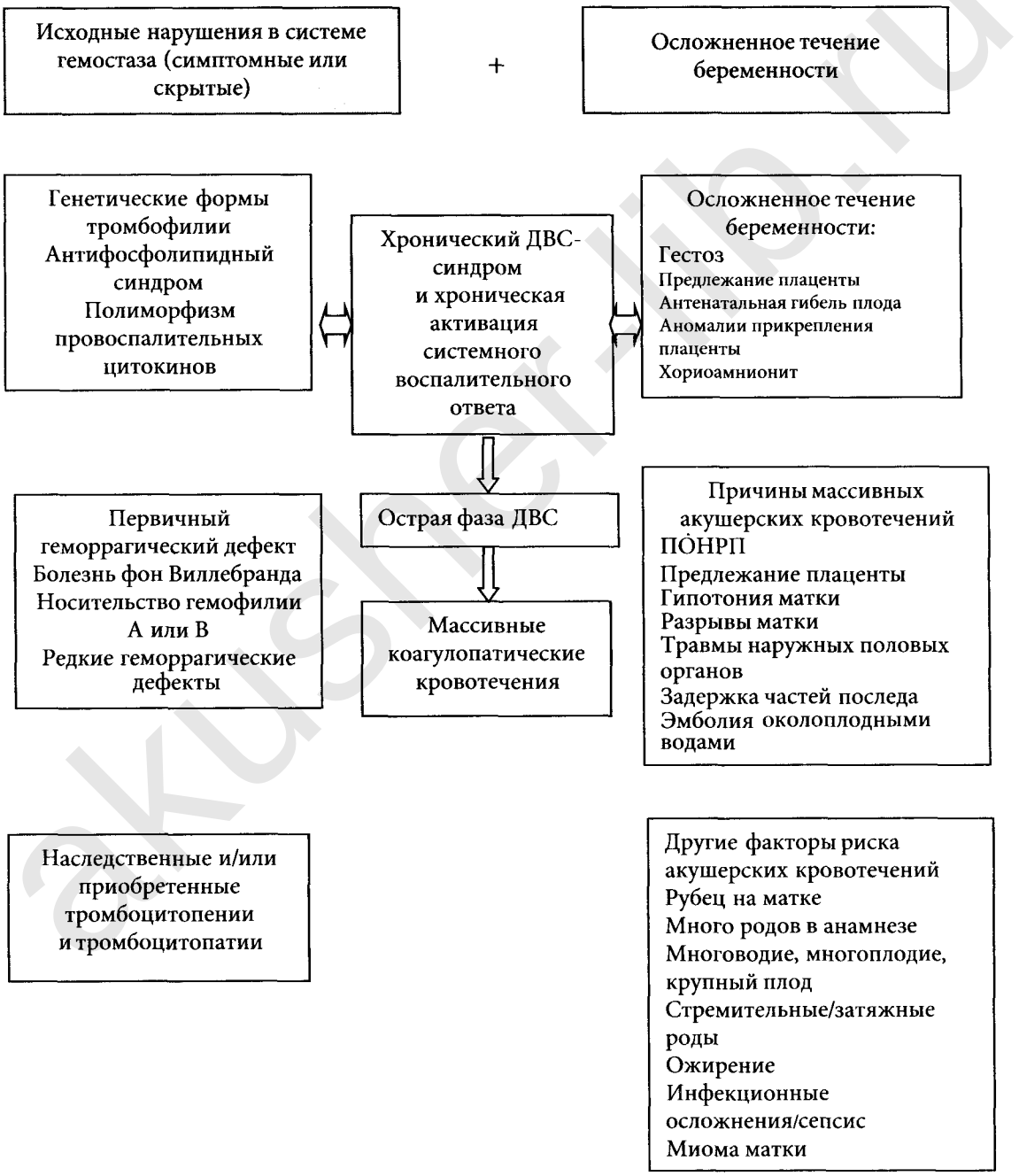


Схема 24.7. Патогенез массивных акушерских кровотечений при наследственных геморрагических дефектах

akusher-ip.ru

послеродовых кровотечений. В условиях, когда наследственные дефекты системы гемостаза сочетаются с другими факторами риска ПРК, включая гестозы, рубец на матке, предлежание плаценты, ПОНРП, хориомнионит, риск кровотечений многократно возрастает. При сочетании у пациентки даже умеренно выраженных и ранее себя не проявлявших наследственных геморрагических дефектов с длительно текущим, хроническим ДВС-синдромом, обусловленным акушерскими осложнениями и/или генетическими формами тромбофилии и антифосфолипидным синдром, любой провоцирующий фактор может стать триггером к внезапному развитию массивного, угрожающего жизни кровотечения. При этом фоновый хронический синдром может моментально перейти в острую фазу, минуя подострую стадию (схема 24.7).

Среди геморрагических диагнозов выделяют следующие формы:

- наследственные или приобретенные тромбоцитопении и/или тромбоцитопатии;
- дефекты плазменного звена гемостаза;
- болезнь Виллебранда;
- носительство гемофилии А или В;
- редкие геморрагические дефекты (дефицит фактора V, VII, X, XI, XIII, II);
- ингибиторные формы.

24.2.4. Дефекты плазменного звена системы гемостаза как причина геморрагий

24.2.4.1. Болезнь фон Виллебранда

Наследственные дефекты плазменного звена системы гемостаза являются несомненными факторами риска геморрагических осложнений во время беременности и родов. Нарушения функциональных уровней компонентов системы свертывания и фибринолитической системы предрасполагают к развитию кровотечения. В норме активация внутреннего пути свертывания крови, вовлекающая факторы VIII и IX, приводит к активации свертывания. Стимуляция внешнего пути свертывания фактором VII также приводит к запуску коагуляционного каскада. Нарушение функционирования любого из факторов нарушает физиологический процесс свертывания крови и обеспечение нормального гемостаза становится невозможным. Учитывая, что после родов может произойти быстрое снижение уровней факторов свертывания крови, продукция которых значительно возросла к сроку родов, обеспечение адекватного гемостаза необходимо в течение минимум 3 дней после самостоятельных родов и 5 дней после кесарева сечения. Этого можно достичь при помощи заместительной терапии, а также при использовании транексамовой кислоты перорально в течение 3–4 дней после родов через естественные родовые пути и в течение 7–10 дней после кесарева сечения, что рекомендуется даже у пациенток с нормальными уровнями дефицитных факторов свертывания крови перед родами [Lee C.A. et al., 2006]. Но не следует забывать и о том, что послеродовые кровотечения могут быть также и отсроченными и возникать через несколько недель после родов.

Болезнь фон Виллебранда — это группа гетерогенных патологий системы гемостаза, обусловленных аномальным антигеном фактора фон Виллебранда (vWF). Это заболевание впервые было описано Erik von Willebrand в 1926 г. В общей популяции это заболевание встречается с частотой 1%. Наиболее часто заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако есть случаи и аутосомно-рецессивного наследования. Во многих случаях отягощенный семейный анамнез позволяет предположить наличие у пациента врожденной дисфункции тромбоцитов.

Фактор Виллебранда циркулирует в крови и синтезируется эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Его основная роль заключается в обеспечении адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу. VWF обеспечивает первичный гемостаз, связываясь с рецепторами GPIb и GPIIb/IIIa тромбоцитов и одновременно с белками субэндотелиального матрикса, например коллагеном. Таким образом, vWF обеспечивает микроциркуляторный гемостаз, особенно в условиях высоких скоростей кровотока в артериальной системе. vWF обусловливает ристомицин-агрегацию тромбоцитов. Вторая важная функция vWF — это связывание и стабилизация FVIII. vWF циркулирует в кровотоке в комплексе с фактором VIII, вероятно, выступая в качестве переносчика этого фактора свертывания в крови к местам повреждения сосудов.

Фактор VIII состоит из двух белков разного размера. Один из них — это прокоагулянтная часть vWF или антиген фактора VIII (VIIIR:Ag), дефекты которого описаны при гемофилии А и ген которого локализован в Х-хромосоме. Второй меньший по размерам белок обозначается как фактор VIII и обладает прокоагулянтной активностью (обозначается как VIII:C). При уменьшении уровня vWF происходит соответствующее снижение содержания VIII. Тем не менее обратная закономерность не характерна. При

akusher.ru

снижении уровней фактора VIII уровни VIII:Ag обычно не изменяются.

Это является одним из основных дифференциально-диагностических критериев, позволяющих отличить гемофилию А от болезни фон Виллебранда. При болезни Виллебранда наблюдается снижение уровней как vWF, так и фактора VIII, тогда как при гемофилии А нарушается активность только фактора VIII.

Существует несколько вариантов болезни фон Виллебранда, которые значительно отличаются по клиническому течению (табл. 24.3).

Болезнь фон Виллебранда разделяют на три основных типа.

Тип 1 характеризуется относительным снижением vWF:Ag и соответствующим снижением его функции. Все мультимеры присутствуют в нормальных концентрациях. Характер наследования в основном аутосомно-доминантный. Клинические проявления при этом варианте заболевания редко бывают тяжелыми, и болезнь часто протекает бессимптомно до возникновения какого-либо стрессового фактора (травмы, операции, беременность, роды).

Тип 2 характеризуется наиболее гетерогенной группой клинических симптомов, патогенетических механизмов и типов наследования. Этот тип вызывает наибольшее сложности для диагностики и классификации.

В настоящее время в рамках этого типа заболевания различают 4 подтипа:

Подтип 2А характеризуется значительным снижением или отсутствием в крови мультимеров vWF, что связано с повышенной чувствительностью мутантного vWF к ферменту ADAMTS-13. В результате происходит интенсивное разрушение мультимеров vWF, которые с гемостатической точки зрения являются наиболее активными. Наследование аутосомно-доминантное, за исключением фенотипа IIC.

Подтип 2В обусловлен повышенной афинностью vWF к GPIb. В результате происходит частичная спонтанная агрегация циркулирующих тромбоцитов, что коррелирует с потреблением тромбоцитов и активацией протеолиза под действием ADAMTS-13. Что приводит к слишком интенсивной деградации мультимеров vWF. Фенотипически этот подтип не различим от подтипа 2А. Наследование аутосомно-доминантное.

Подтип 2М характеризуется снижением тромбоцитзависимой функции, как и при подтипе 2А, однако значительной потери мультимеров не происходит, а имеются только их изолированные дефекты. Наследование аутосомно-доминантное.

Таблица 24.3

Варианты болезни фон Виллебранда и их лабораторная диагностика

Варианты vWF	Первичная аномалия	Диагностика
Тип I	Снижение активности фактора VIII	↓ активность фактора VIII < 30% Время кровотечения ↑ или Н Количество тромбоцитов Н ↓ vWF ↓ АЧТВ Соотношение VIII:Ag и VIII:C =1 ↓ агрегация с ристомицином
Тип IIa	Отсутствие VIII: Ag в плазме крови и в тромбоцитах	↑ время кровотечения Количество тромбоцитов Н ↓ или Н фактор VIII ↓ или Н vWF:Ag значительное ↓ агрегации с ристомицином
Тип IIb	Отсутствие VIII: Ag в плазме крови	↑ время кровотечения Количество тромбоцитов Н или ↓ ↓ или Н фактор VIII ↓ или Н vWF:Ag ↓ или Н агрегация с ристомицином
Тромбоцитарный тип	↓ количества тромбоцитов до нижней границе нормы или ниже	↑ время кровотечения ↓ или Н фактор VIII ↓ или Н vWF:Ag ↓ или Н агрегация с ристомицином
Другие варианты типа II Как при типе IIb		↑ время кровотечения Количество тромбоцитов Н Н или ↓ фактор VIII ↓ или Н vWF:Ag ↓ агрегация с ристомицином
Тип IIC		↑ время кровотечения Количество тромбоцитов Н Н фактор VIII ↓ или Н vWF:Ag ↓ агрегация с ристомицином
Тип III		↑ время кровотечения Количество тромбоцитов Н Значительное ↓ фактора VIII Значительное ↓ vWF:Ag Значительное ↓ агрегации с ристомицином

Примечание: ↓ — снижение; ↑ — повышение; Н — не изменяется.

Подтип 2N (нормандский) характеризуется изолированным дефектом связывания vWF:FVIII. Наследование аутосомно-рецессивное. Этот подтип трудно отличить от гемофилии А.

Для типа 3 характерен абсолютный дефицит vWF и всех его функций. Наследуется этот вариант по аутосомно-рецессивному типу. При типе 3 болезни Виллебранда тяжелые геморрагические симптомы, включая кровоизлияния в суставы и мышцы, часто возникают уже с раннего детства.

Болезнь фон Виллебранда характеризуется микроциркуляторным типом кровоточивости — спонтанным образованием кровоподтеков, наличием петехий, пурпуры, кровоизлияниями в слизистые оболочки и носовыми кровотечениями в раннем детстве. В отличие от гемофилии А, кровотечения в глубоких тканях возникают редко. Намного реже при болезни фон Виллебранда бывают желудочно-кишечные кровотечения, внутричерепные кровоизлияния, гематурия. В основном при болезни фон Виллебранда характерны кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки. У ряда пациентов болезнь протекает бессимптомно. Однако геморрагические проявления могут быть очень тяжелыми при хирургических вмешательствах, травмах, а также во время и после родов. Нередко заболевание протекает скрыто или с очень минимальными проявлениями, однако при возникновении стрессорных влияний на систему гемостаза, например при операциях (у детей это часто тонзиллэктомия), травмах, родах, может приводить к тяжелейшим кровотечением вплоть до фатальных.

До беременности болезнь фон Виллебранда проявляет себя в основном меноррагиями, которые хорошо контролируются при применении оральных контрацептивов. Меноррагии являются очень характерным симптомом и встречаются почти у 80% пациенток [Kadir R.A. et al., 1999]. Важно отметить, что при болезни фон Виллебранда необходимо избегать применения препаратов, подавляющих функцию тромбоцитов, включая аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты.

При форме болезни Виллебранда, протекающей с выраженным снижением фактора VIII:C (тип III, 2A и 2N), может наблюдаться смешанный микроциркуляторно-гематомный вариант кровоточивости, при котором возможны кровоизлияния в суставы, мышцы, подкожную клетчатку, забрюшинное пространство. Однако эти симптомы всегда сочетаются с микроциркулярным типом кровоточивости, удлинением времени капиллярного кровотечения, нарушением ристомицин-агрегации тромбоцитов.

Наиболее чувствительным методом диагностики болезни фон Виллебранда является определение агрегации с ристомицином. В норме на первом этапе тромбоцитарного гемостаза за счет VIII:Ag формируется связь между коллагеном субэндотелиального матрикса и тромбоцитами. Антибиотик ристомицин связывает тромбоциты с VIII:Ag и позволяет воспроизвести процессы адгезии тромбоцитов, наблюдаемые *in vivo*.

Однако следует отметить, что во многих случаях диагностика болезни Виллебранда бывает очень сложной. Этому есть несколько причин:

- известно более 100 вариантов мутаций vWF;
- в 15–20% болезнь Виллебранда обусловлена более чем двумя мутациями vWF;
- Y1584C в домене A2 гетерозигот — самый частый вариант при типе I (8–25%) болезни фон Виллебранда.

Однако существуют и другие ее варианты, связанные:

- с мутацией R924Q;
- с активация клиренса vWF за счет мутаций R1205H, C1130 F/G/R, W1144G, C1149R в домене D3 и S2179F, C2671Y в домене D4–CK.

Геморрагические осложнения во время беременности при болезни фон Виллебранда возникают редко. Тем не менее важно помнить, что прогноз беременности и родов у таких больных зависит от типа болезни Виллебранда и выраженности изменений системы гемостаза. Во время беременности при I типе болезни у большинства пациенток уровни этих факторов к сроку родов превышают 50 МЕ/дл. В связи с тем что у многих пациенток с болезнью Виллебранда в доношенную беременность уровни фактора VIII в III триместре беременности приближаются к нормальным значениям, таким образом, специфическая терапия в антенатальном периоде у таких женщин не требуется.

При болезни Виллебранда II типа обычно происходит увеличение уровней FVIII и VWF:Ag во время беременности, однако VWF:AC практически не возрастает. Следует отметить, в этом случае происходит увеличение продукции аномального VWF. Изменения зависят от конкретной специфической мутации и выраженности сформировавшегося в итоге дефекта связывания. Во время беременности при подтипе 2N болезни фон Виллебранда можно ошибочно диагностировать носительство гемофилии А в связи с увеличением уровней FVIII до нормального диапазона значений в более легких случаях.

При подтипе 2B болезни фон Виллебранда во время беременности возможно усугубление тромбоцитопении в связи с усилением продукции аномальных мультимеров VWF, которые связывают тромбоциты и вызывают их спонтанную агрегацию. В некоторых

elibrary.lib.ru

случаях тромбоцитопения может возникать только во время беременности, достигать максимума (до $10–20 \times 10^9$/л) к III триместру и исчезать после родов. Таким образом, тромбоцитопения во время беременности требует дифференциальной диагностики с болезнью фон Виллебранда типа 2B, особенно у пациенток с личным или семейным анамнезом геморрагических осложнений. Неверная диагностика идиопатической тромбоцитопенической пурпуры в этом случае может привести к назначению неоправданной и неэффективной терапии.

При болезни фон Виллебранда риск кровотечений также может быть высоким при искусственном или самопроизвольном прерывании беременности. При этом возможны длительные, упорные кровотечения, в т.ч. и отсроченные до нескольких недель.

Ведение беременности у пациенток с болезнью фон Виллебранда должно включать регулярный мониторинг FVIII:C, vWF:Ag и vWF:AC, в частности перед любыми инвазивными процедурами и в III триместре. Профилактическое лечение перед инвазивными процедурами и родоразрешением необходимо при уровнях FVIII:C и/или vWF:AC менее 50 МЕ/дл.

При планировании родов через естественный родовые пути следует добиться уровня фактора VIII более 25%. У таких пациенток рутинная профилактическая гемотрансфузия не показана.

Препаратом выбора у пациенток с болезнью Виллебранда I типа и повышенным риском ПРК вследствие снижения уровня фактора VIII < 25% является аналог вазопрессина десмопрессина ацетат (DDAVP). Этот препарат стимулирует высвобождение VIII:Ag из эндотелиальных клеток, где он синтезируется и хранится. Препарат доступен в интраназальной, подкожной и внутривенной форме. Интраназально DDAVP эффективно применяется для контроля менструальных кровотечений, при этом его эффект можно повысить при назначении в комбинации с транексамовой кислотой [Edlund P.A. et al., 2002]. Стандартная доза десмопрессина ацетата составляет 0,3 мг/кг. Препарат вводится в течение 30 мин. Суммарная доза составляет 20–25 мг. Препарат можно повторно ввести через 12 ч. Повторные инфузии обычно менее эффективны, поэтому лечение предпочтительно начинать во время родов, а не до вступления в роды. Теоретический риск водной интоксикации и гипонатриемии при применении в указанных дозах клинически подтвержден не был. При неэффективности десмопрессина ацетата при типе I может потребоваться заместительная терапия криопреципитатом или свежезамороженной плазмой. У пациентов с типов IIb применение десмопрессина ацетата противопоказано в связи с сообщениями о случаях тяжелой тромбоцитопении, индуцированной этим препаратом. Единственным вариантом у таких пациентов остается заместительная терапия.

При наличии акушерских показаний к операции кесарева сечения применяется заместительная терапия криопреципитатом с целью достижения уровней фактора VIII более 40%. При экстренном кесаревом сечении или при остром геморрагическом эпизоде обычно криопреципитат назначается в объеме 0,5 доз на кг с повторным введением через 12 ч. При плановом кесаревом сечении переливают 0,25 доз криопреципитата на кг, а затем половинную дозу через 12 ч.

При болезни Виллебранда эффективно также применение антифибринолитиков транексама и эпсилон-аминокапроновой кислоты, при этом последний в 5 раз менее активен по сравнению с транексамом. Важно отметить, что применение транексама теоретически может представлять повышенный риск тромбоза. Так, сообщается о случаях инфаркта миокарда и инсульта на фоне применения этого препарата [Mannucci P.M., Lusher J.M., 1989]. Поэтому с большой осторожность этот препарат следует назначать пациентам с ишемической болезнью сердца, наследственными и приобретенными тромбофилиями, лицам, принимающим оральные контрацептивы, курящим, а также в условиях повышенного риска тромбозов, например после оперативного вмешательства. Эффективность антифибринолитической терапии была, в частности, показана при меноррагиях.

Целевые уровни FVIII:C и vWF:AC более 50 МЕ/дл необходимо поддерживать в течение минимум 3 дней после самостоятельных родов и минимум 5 дней после кесарева сечения. Это важно, так как падение активности FVIII может произойти за считанные часы после родов и значительно снизиться в течение нескольких дней. Через 2–3 дня после родов уровень фактора VIII снижается до уровней, регистрируемых во время беременности. Поэтому не удивительно, что у 25% пациенток с болезнью фон Виллебранда развиваются отсроченные послеродовые кровотечения. Необходимо отметить, что профилактическое лечение может снизить риск первичных ПРК, однако риск вторичных ПРК сохраняется в течение нескольких недель.

При I типе болезнь фон Виллебранда метод родоразрешения определяется только акушерскими показаниями. Больше вопросов возникает при IIb и III типе. В связи с этим, однако, следует отметить, что кесарево сечение не позволяет на 100% предотвратить перинатальную смертность и геморрагические

осложнения у новорожденных. Кроме того, тяжесть заболевания изменяется в течение жизни даже у одного и того же пациента, а тяжелое течение болезни у матери может вовсе не свидетельствовать о тяжести поражения плода.

24.2.4.2. «Редкие» геморрагические дефекты

К «редким» геморрагическим дефектам относят дефекты факторов свертывания крови, за исключением гемофилии А и В и болезни Виллебранда, а именно: дефекты фибриногена, дефицит фактора II, V, VII, X, XI, XIII, комбинированный дефицит фактора V и VIII и дефицит витамин-К-зависимых факторов свертывания крови. Суммарно в доли геморрагических дефектов они составляют 3–5%. Частота встречаемости гомозиготных, наиболее тяжелых форм этих дефектов колеблется от 1 на 500 тыс. для дефицита FVII и до 1 на 2 миллиона для дефицита FII и FXIII [Manucci P.M. et al., 2004]. Гораздо выше частота этих дефектов у народов, где высока частота близкородственных браков, например у евреев, на юге Индии. Для этих дефектов в основном характерен аутосомно-рецессивный тип наследования, а также широкий спектр клинических проявлений от бессимптомного носительства до массивных жизнеугрожающих кровотечений, которые наиболее часто проявляются вследствие травм или оперативных вмешательств. Такие характерные для гемофилии проявления, как гемартрозы, тяжелые кровоизлияния в ЦНС, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, гематомы при редких геморрагических дефектах, встречают нечасто, но могут иметь место при афибриногенемии, дефиците FII или FX. Еще одни характерным симптом редких геморрагических диатезов является кровоточивость слизистых, в частности для носовых кровотечений, что не очень свойственно гемофилии. До 50% с этими дефектами гемостаза страдают менорагиями [Lukes S.A. et al., 2005]. Важно отметить, что информация о маточных кровотечениях в анамнезе у пациентки, особенно при указании на менорагии с менархе, должна обязательно натолкнуть на мысль о возможном дефекте системы гемостаза и стать стимулом для проведения углубленного диагностического поиска. При дефиците FXIII и афибриногенемии сообщается о высокой частоте невынашивания беременности. Кроме того, эти геморрагические дефекты ассоциируются с геморрагическими осложнениями во время беременности, родов и в послеродовом периоде, в т.ч. с отсроченными послеродовыми кровотечениями, которые в общей популяции встречаются достаточно редко. После родов уровень факторов свертывания сравнивается с их уровнем, характерным до беременности, в течение 2–3 нед. Именно этот период и представляет опасность для пациенток с обсуждаемыми нарушениями гемостаза и требует тщательного контроля, а иногда и терапевтического вмешательства.

Дифференциальная диагностика первичных нарушений гемостаза, предрасполагающих к возникновению кровотечений во время беременности и родов, представлена в табл. 24.4.

Таблица 24.4

Лабораторные параметры в диагностике геморрагических диатезов

Недостаточность/дефект	ПВ	АЧТВ	Время кровотечения	Тромбоциты
Недостаточность фибриногена	↑	↑	Н	Н
Недостаточность FII	↑	↑	Н	Н
Недостаточность FV	↑	↑	Н	Н
Недостаточность FVII	↑		Н	Н
Недостаточность FVIII/ингибиторы	Н	↑	Н	Н
Недостаточность FIX	Н	↑	Н	Н
Недостаточность FX	↑	↑	Н	Н
Недостаточность FXI	Н	↑	Н	Н
Недостаточность FXIII	Н		Н	Н
Недостаточность прекалликреина	Н	↑	Н	Н
Болезнь фон Виллебранда	Н	↑	↑	Н
Недостаточность α_2-антиплазмина	Н	Н	Н	Н
Недостаточность α_2-макроглобулина	Н	Н	Н	Н
Дефекты тромбоцитов				
Тромбоцитопения	Н	Н	↑	↓
Тромбоцитопатия	Н	Н	↑	Н
ДВС	↑	↑	↑	↓

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ПВ — протромбиновое время; FII — протромбин; FV — акцелератор-глобулин; FVII — проконвертин; FVIII — антигемофильный глобулин, антигемофильный глобулин А; FIX — Кристмас-фактор, антигемофильный фактор В; FX — фактор Стюарта–Прауэра; FXI — плазменный предшественник тромбопластина; FXIII — фибринстабилизирующий фактор, фибриназа; Н — норма; ↑ — повышено; ↓ — снижено.

Диагностический поиск при подозрении на геморрагические дефекты необходимо начинать с общеоценочных тестов, характеризующих систему гемостаза. Уже такие простые тесты, как определение протромбинового времени и ПВ, позволяют выявить нарушения у большинства пациентов с клинически выраженными геморрагическими дефектами. Исключение составляет лишь дефицит фактора XIII. Удлинение АЧТВ при нормальном ПВ характерно для дефицита FIX. Обратная ситуация с удлинением ПВ при нормальном АЧТВ сигнализирует о дефиците FVII. Удлинение одновременно ПВ и АЧТВ может быть связано с дефицитов факторов V, II, X или фибриногена, либо в данном случае могут иметь место комбинированные дефекты системы гемостаза. При дефиците FXIII АЧТВ, ПВ, уровень фибриногена, количество тромбоцитов, время кровотечения остается в пределах нормальных значений. В таких случаях для дифференциальной диагностики можно использовать метод ELISA, позволяющий определить антигенный уровень отдельно для факторов свертывания крови. Редкие дефекты гемостаза, в основном обусловлены дефектом ДНК соответствующих генов факторов свертывания крови. Исключение составляет только комбинированный дефицит факторов VIII и V, обусловленный мутациями генов белка, обеспечивающего внутриклеточный транспорт этих факторов, и дефицит витамин-К-зависимых факторов свертывания крови, который связан с нарушениями посттрансляционных модификаций и метаболизма витамина К. Для остальных редких дефектов факторов свертывания крови при помощи ПЦР возможно установить генетических дефект соответствующего гена, что может быть полезным при проведении пренатальной диагностики в семьях с тяжелыми формами геморрагических дефектов.

24.2.5. Патология тромбоцитарного звена системы гемостаза

24.2.5.1. Качественные и количественные дефекты тромбоцитов

К состояниям, позволяющим заподозрить врожденные нарушения функции тромбоцитов, относятся:

- персистирующая неонатальная тромбоцитопения, обнаруженная сразу после рождения, или геморрагическая симптоматика, дебютирующая в раннем детском возрасте;
- отягощенный семейный анамнез (тромбоцитопения или кровотечения у родственников);
- кровоизлияния в кожу или слизистые, не зависящие от уровня тромбоцитов в крови;
- наличие клинических и лабораторных признаков врожденной дисфункции тромбоцитов;
- отсутствие эффекта от стандартной терапии при кровотечениях и тромбоцитопении;
- отсутствие типичных причин развития приобретенной тромбоцитопении и кровотечений.

Качественные дефекты тромбоцитов. Термин «тромбоцитопатии» используется для обозначения всех нарушений гемостаза, в основе которых лежат качественная неполноценность и дисфункция кровяных пластинок. Распознавание и дифференциация тромбоцитопатии базируются на выявлении кровоточивости микроциркуляторного типа в сочетании с нарушениями функциональных свойств, морфологии и биохимических характеристик кровяных пластинок. На учете этих проявлений основываются современные классификации тромбоцитопатии, которые подразделяются на наследственные и приобретенные (симптоматические) формы. Отнесение тех или иных форм патологии именно к тромбоцитопатиям сталкивается со следующими двумя трудностями.

1. При ряде форм этой патологии наблюдаются не только качественные дефекты тромбоцитов, но и более или менее выраженное уменьшение их количества в крови, в связи с чем некоторые из этих форм патологии разными авторами относятся то к тромбоцитопатиям, то к тромбоцитопениям. Эти противоречия преодолеваются, согласно номенклатуре геморрагических диатезов, составленной в соответствии с кодовой системой ВОЗ, тем, что как кровоточивость, так и структурно-функциональные изменения тромбоцитов сохраняются при тромбоцитопатиях постоянно, в т.ч. и в периоды нормализации содержания тромбоцитов в крови, причем многие из них наследуются.

2. При многих видах тромбоцитопатии имеются значительные сопутствующие виды патологии, не свойственные тромбоцитопениям, — дефицит Ig либо того или иного пула лимфоцитов, аномалии пигментации кожи, изменения скелета, патология других клеток крови и др.

Трудности, возникающие при составлении классификации тромбоцитопатии, состоят и в том, что не все они достаточно полно идентифицированы, поэтому одни и те же или очень близкие друг к другу их виды описываются под разными, подчас весьма условными и не несущими смысловой нагрузки наименованиями (например, «новая аномалия тромбоцитов», «портсмутский синдром» и т.д.).

ekushnerov.ru

В этом параграфе мы остановимся на врожденных качественных дефектах тромбоцитов и будем ориентироваться на упрощенную классификацию (табл. 24.5), при составлении которой за основу были взяты дефекты различных механизмов, ответственных за функцию тромбоцитов.

- Дефекты тромбоцитарных рецепторов к белкам адгезии.
- Дефекты рецепторов тромбоцитов к растворимым агонистам.
- Дефекты гранул тромбоцитов.
- Дефекты передачи внутриклеточного сигнала.
- Дефекты мембранных фосфолипидов тромбоцитов.
- Смешанные формы тромбоцитопатий.

Качественные дефекты тромбоцитов характеризуются следующими общими признаками.

1. Наличие стабильных структурных и функционально-биохимических нарушений этих клеток, не исчезающих, как и кровоточивость, при существенном повышении количества тромбоцитов в крови.
2. Несоответствие выраженности геморрагического синдрома содержанию тромбоцитов в крови.
3. Установление наследственной (генетически обусловленной) патологии и дисфункции тромбоцитов, особенно если они сочетаются с другими врожденными дефектами (нарушениями пигментации кожи, дисплазиями соединительной ткани, скелета, сосудов, ферментопатиями, нарушениями иммунитета и др.).
4. Выявление стабильного микро- или макроцитоза тромбоцитов или значительной аномалии их ультраструктуры — отсутствии тех или иных гранул, снижение их высвобождения, изменения формы тромбоцитов и образование их отростков и т.д.

Дисфункция тромбоцитов также имеет место при ряде мезенхимальных дисплазий — синдромах Элерса–Данлоса, Марфана и др.

Таким образом, варианты дефектов тромбоцитов весьма разнообразны и могут быть обусловлены качественными или количественными аномалиями, либо их сочетанием, могут быть связаны с наследственными дефектами, внешними влияниями или проявляются на фоне экзогенных стимулов в условиях наследственной предрасположенности. Дефекты тромбоцитов могут существовать как изолированно, так и в сочетании с целым комплексом врожденных

Таблица 24.5

Классификация врожденных дефектов тромбоцитов

Дефекты	Признаки
Тромбоцитарных рецепторов	GPIb/V/IX (синдром Бернара–Сулье, тромбоцитарный тип болезни Виллебранда, синдром Болина–Джемисона) GPIIb/IIIa (тромбастения Гланцмана) GPIa/Ia GPVI GPIV
Рецепторов тромбоцитов к растворимым агонистам	Рецептор тромбоксана A_2 α_2-рецепторы Рецепторы P2Y12
Гранул тромбоцитов	δ-гранулы (дефицит пула δ-гранул, синдром Германски–Пудлака, сидром Щедиака–Хагаши, ТАТ-синдром, синдром Вискотта–Олдрича) β-гранулы (синдром серых тромбоцитов, аномалия Квебек, синдром Париса–Трусco, синдром Якобсена) α- и δ-гранулы (дефицит пула α- и δ-гранул)
Передачи внутриклеточного сигнала	Патология метаболического пути арахидоновая кислота–тромбоксан A_2, дефицит Gap, частичный селективный дефицит изофермента ФЛС-β_2, дефекты фосфорилирования плекстрина, дефекты мобилизации Ca^{2+}
Мембранных фосфолипидов	Синдром Скотта Синдром Шторморкена
Смешанные	Первичные дефекты секреции Другие тромбоцитарные дефекты (несовершенный остеогенез, синдром Элерса—Данлоса, синдром Марфана, дефицит гексокиназы, дефицит глюкозо-6-фосфата)

akusher.ru

аномалий. Характерные клинические симптомы тромбоцитарных дефектов могут быть различными по выраженности, проявляться с раннего возраста или оставаться скрытыми вплоть до воздействия на организм каких-то стрессовых факторов, включая травмы, оперативные вмешательства, беременность, роды.

Количественные дефекты тромбоцитов. Тромбоцитопения определяется как снижение количества тромбоцитов в периферической крови < 150 × 10^9/л. Увеличение риска кровотечений наблюдается только при снижении уровня тромбоцитов ниже 50 × 10^9/л, тогда как риск угрожающих жизни геморрагических осложнений достоверно повышается лишь при тромбоцитопении менее 20 × 10^9/л. Важно отметить, что возникновение геморрагических осложнений при более высоких уровнях тромбоцитов должно обязательно натолкнуть клинициста на мысль о возможных других причинах геморрагий, так тромбоцитопения может быть проявлением ДВС-синдрома с характерной для него тромбоцитопатией и коагулопатией потребления, или же может иметь место сочетание количественного дефицита тромбоцитов с их функциональной неполноценностью.

Тромбоцитопения классифицируется в зависимости от механизма ее формирования. Она может быть связана с активацией секвестрации тромбоцитов, снижением их продукции, активацией разрушения тромбоцитов (табл. 24.6). Тромбоцитопения может также носить относительный характер. Наиболее частой причиной такой тромбоцитопении является гемодилюция после массивных гемотрансфузий.

Таблица 24.6

Причины тромбоцитопении

Механизм	Возможные причины
Усиление секвестрации тромбоцитов	Гиперспленизм
Снижение продукции тромбоцитов	Апластическая анемия (идиопатическая, индуцированная лекарственными препаратами) Миелодиспластический синдром Патологические процессы, при которых происходит инфильтрация костного мозга Инфекции (бактериальные, вирусные: HCV, ЦМВ, ВИЧ) Остеопороз Нарушения питания (дефицит железа, фолатов, витамина B_{12}) Тромбоцитопения, индуцированная лекарственными препаратами Тромбоцитопения, индуцированная облучением Наследственные тромбоцитарные дефекты
Усиление разрушения тромбоцитов	Иммунообусловленные тромбоцитопении: Острая и хроническая ИТП Аутоиммунные заболевания, сопровождающиеся ИТП (СКВ, синдром Эванса, аутоиммунные лимфопролиферативные заболевания, лимфомы, антифосфолипидный синдром) Инфекционно-обусловленная ИТП (вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные инфекции) Аллоиммунная тромбоцитопения (например, неонатальная) Посттрансфузионная пурпура Индуцированная лекарственными препаратами (иммунная и неиммунная) Неиммунные тромбоцитопении: ДВС-синдром Синдром Казабаха–Мерритта Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Гемолитико-уремический синдром Тромбоцитопения, связанная с использованием аппарата искусственного кровообращения, протезов, катетеров Фамильный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз Наследственные тромбоцитарные дефекты
Смешанные причины	Заболевания печени, почек, щитовидной железы Массивные гемотрансфузии, заменные трансфузии, экстроперитонеальный диализ Аллогенная трансплантация костного мозга, реакция «трансплантат против хозяина» Тепловые или холодовые поражения

alushenfiles.ru

Приобретенные нарушения функции тромбоцитов встречаются значительно чаще, чем врожденные. Они наблюдаются при многих заболеваниях и патологических состояниях: недостаточности функции почек, печени, заболеваниях системы крови, парапротеинемических гемобластозах, иммунных нарушениях, при применении антитромбоцитарных препаратов.

Патологические воздействия реализуются вследствие проникновения в организм активных или токсических субстанций, экзогенных и эндогенных. Среди них могут быть названы токсины и эндотоксины, активные кислородные радикалы, метаболиты, аккумулируемые при недостаточности функции почек, субстанции, образующиеся при распаде тканей и активации коагуляции, цитокины и иммунные компоненты — антитромбоцитарные антитела, мембраноатакующие и циркулирующие иммунные комплексы. При приобретенных тромбоцитопатиях нарушения выявляются в фазе адгезии тромбоцитов, агрегации, секреции, ретракции, в коагуляционных реакциях кровяных пластинок. При многих видах основных заболеваний очень часто имеются комбинированные дефекты гемостаза. Оценка клинического значения тромбоцитарной недостаточности затрудняется частым сочетанием ее с нарушениями в других звеньях гемостаза — сосудистом, плазменно-коагуляционном, что обычно в результате определяет тяжесть геморрагических проявлений.

Классификация приобретенных нарушений функции тромбоцитов

1. Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура.
2. Нарушения тромбоцитарного звена гемостаза, ассоциированные с приемом лекарственных средств.
3. Нарушения тромбоцитарного звена гемостаза, связанные с почечной недостаточностью/уремией.
4. Нарушения тромбоцитарного звена гемостаза, ассоциированные с использованием аппарата искусственного кровообращения.
5. Гиперспленизм (в частности, в рамках синдрома портальной гипертензии).
6. Нарушения тромбоцитарного звена гемостаза, связанные с миелопролиферативными заболеваниями.
7. Иммунная тромбоцитопения (неонатальная, острая, хроническая).
8. Нарушения тромбоцитарного звена гемостаза, обусловленные лейкозами, метастатическими поражениями, фиброзом.
9. Апластические заболевания (иммунные, врожденные, инфекционные).

Задача врача: установить, какие из возможных синдромов, нарушений отдельных реакций имеются у больного на данный момент времени, и на основании этого проводить этиопатогенетическую и симптоматическую терапию. В случае успешного излечения основного заболевания обычно устраняются и проявления тромбоцитопатии.

24.2.5.2. Диагностика и контроль функции тромбоцитов

Задачи исследования тромбоцитарного звена системы гемостаза определяются конкретной клинической ситуацией и преследуют следующие цели: 1) выявление гиперактивности тромбоцитов в диагностике тромбофилического состояния и синдрома ДВС, протекающего в хронической форме (I фаза) с активацией тромбоцитарного звена системы гемостаза; 2) дифференциальную диагностику при геморрагическом диатезе, причиной которого может быть наследственная или приобретенная тромбоцитопатия (тромбоцитопения) вследствие развития подострых и острых форм ДВС-синдрома (II–III фазы); 3) контроль антиагрегантной терапии как компонента противотромботической терапии при ДВС-синдроме (I фаза).

Помимо диагностической значимости, исследование тромбоцитарного звена системы гемостаза может стать необходимым для контроля за эффективностью терапии антиагрегантами (ингибиторами функции тромбоцитов), которая в настоящее время занимает видное место в лечении болезней, протекающих с синдромом ДВС. Важное значение для прогнозирования риска развития ДВС-синдрома в акушерстве имеет контроль за всей системой гемостаза, включая тромбоцитарное звено, а также у больных при критических состояниях и шоках.

Повышение агрегационно-адгезивной функции тромбоцитов является фактором, предрасполагающим к развитию тромбозов, образованию агрегантов тромбоцитов, способных блокировать кровоток в капиллярах и вызывать нарушения транскапиллярного обмена. Угнетение функции тромбоцитов, их гемостатической, агрегационно-адгезивной активности рассматривается как фактор, предрасполагающий к развитию кровоточивости, что особенно важно учитывать при развитии подострых и острых форм ДВС-синдрома.

akusherstvo.ru

Для оценки гемостатической функции тромбоцитов *in vitro* применяют: 1) определение времени кровотечения; 2) радиоизотопное исследование времени жизни тромбоцитов (только при экспериментальных исследованиях); 3) определение циркулирующих агрегатов тромбоцитов; 4) количество тромбоцитов; 5) объем тромбоцитов; 6) адгезивность тромбоцитов; 7) ретракцию кровяного сгустка; 8) агрегацию тромбоцитов при стимуляции АДФ, коллагеном, адреналином, тромбином, арахидоновой кислотой, серотонином, ристоцитином; 9) тромбоцитарный фосфолипид — фактор 3 тромбоцитов (PF3); 10) фактор 4 (антигепариновый) тромбоцитов (PF4); 11) β-тромбоглобулин; 12) коагулянтную активность тромбоцитов на тромбоэластограмме и т.д.

В клинической практике **исследование агрегации тромбоцитов** позволяет наиболее точно и быстро оценить реактивность тромбоцитов. Сущность исследования агрегации тромбоцитов на агрегометре заключается в фотоэлектрической регистрации изменений образца плазмы, богатой тромбоцитами, при добавлении индукторов агрегации. Полное представление о характере функциональной активности тромбоцитов дает исследование агрегации тромбоцитов с применением растворов различных биологических стимуляторов (АДФ в различных концентрациях, коллаген, адреналин, серотонин, тромбин, ристоцитин, арахидоновая кислота).

Одним из наиболее простых и точных методов оценки функции тромбоцитов является определение «времени закрытия» (ВЗ) при помощи анализатора функции тромбоцитов (PFA-100)™. Этот метод позволяет оценить гемостаз *ex vivo* с использованием образцов крови с антикоагулянтом (цитратом натрия) в условиях интенсивного стресса сдвига. Таким образом, этот метод позволяет оценить первичный гемостаз в условиях, приближенных к реальным, т.е. отражает особенности гемодинамики в сосудах микроциркуляторного русла. Метод является полностью автоматизированным и позволяет получить ответ уже в течение 5–8 мин. Входящий в набор для тестирования картридж состоит из мембраны с отверстием, импрегнированным коллагеном и АДФ или эпинефрином. При прохождении крови через картридж происходит адгезия тромбоцитов. В результате последующей агрегации тромбоцитов отверстие в картридже закрывается. Метод позволяет оценить время закрытия отверстия. Если этот показатель превышает 300 с, результат считается отрицательным [Hayward C., 2008].

Выраженное увеличение показателей ВЗ и времени кровотечения (ВК) характерно для тяжелых тромбоцитарных дефектов, таких как тромбастения Гланцмана или синдром Бернара–Сулье. Удлинение ВЗ не позволяет провести дифференциальную диагностику между тромбоцитарными дефектами и болезнью фон Виллебранда, что характеризует недостаточную специфичность метода в данной ситуации. ВЗ и ВК могут не изменяться при тромбоцитарных дефектах, связанных с нарушением секреции секреции. Что касается диагностики тромбоцитарных дефектов, обусловленных антитромбоцитарной терапией, следует отметить, что при применении ингибиторов тромбоцитарного IIb/IIIa характерно удлинение ВЗ, тогда как блокатор рецептора тромбоцитов P2Y12 (клопидогрел) обычно не влияет на ВЗ, если только не применяется в комбинации с аспирином. Нестероидные противовоспалительные препараты на ВЗ и ВК не влияют.

Таким образом, метод PFA-100™ может использоваться в следующих клинических ситуациях:

- скрининг у пациентов с геморрагическими диатезами и геморрагическими осложнениями;
- скрининг у пациентов с нарушениями тромбоцитарного гемостаза, включая болезнь Виллебранда;
- контроль эффективности терапии десмопрессина ацетатом у пациентов с болезнью фон Виллебранда перед оперативными вмешательствами;
- оценка функции тромбоцитов на фоне терапии аспирином и выявление резистентности к аспирину. В акушерской практики это имеет значение для динамической оценки системы гемостаза у пациенток с антифосфолипидным синдромом, у которых низкие дозы аспирина являются одним из компонентов комбинированной терапии во время беременности;
- оценка функции тромбоцитов перед оперативными вмешательствами, у беременных из группы высокого риска, при меноррагиях;
- оценка риска неврологических осложнений (включая спинальные гематомы) в предоперационном периоде у пациентов, получающих аспирин;
- оценка функции тромбоцитов у новорожденных.

24.2.6. Коагулопатии при заболеваниях печени

В последнее время возрастает количество случаев гепатитов различного генеза, которые представляют серьезную угрозу возникновения кровотечений.

Печень вовлечена в физиологическое функционирование системы гемостаза. В гепатоцитах синтезируются прокоагулянтные факторы свертывания и профибринолитические факторы. Исключениями являются фактор фон Виллебранда, синтезирующийся клетками эндотелия и мегакариоцитами; тканевой активатор плазминогена (эндотелиальные клетки) и урокиназный активатор плазминогена (клетки почечной ткани). Большинство антикоагулянтных факторов (антитромбин, протеин С, протеин S, ингибитор тканевого фактора, ингибитор плазмина) синтезируются клетками паренхимы печени, ингибитор активатора плазминогена — эндотелиальными клетками.

Кроме того, печень участвует в элиминации активированных факторов свертывания и их комплексов, поддерживая физиологическое равновесие системы гемостаза.

Нарушение функции печени приводит к дисбалансу в системе гемостаза, результатом чего являются геморрагические проявления. Кровотечения также возникают вследствие тромбоцитопении или дисфункции тромбоцитов — эти состояния часто сопутствуют нарушению функции печени. Продолжительность кровотечения у пациентов с поражением печени зависит от степени и тяжести дисфункции органа. Наиболее тяжелые геморрагические состояния развиваются у пациентов с хронической печеночной недостаточностью или циррозом.

Клинические проявления коагулопатии при заболеваниях печени включают экхимозы, пурпуру, кровоточивость в местах инъекций, кровоточивость десен, гематурию, желудочно-кишечные и кишечные кровотечения, носовые кровотечения, кровотечения после родов, операции кесарева сечения, послеоперационные кровотечения.

Таблица 24.7

Основные механизмы нарушения гемостаза у больных гепатитом различной тяжести течения

Гепатит	Клинические проявления
Легкие формы	Нет изменений Снижение уровня фактора VII
Формы средней тяжести	Снижение уровня витамин-К-зависимых факторов (II, VII, IX, X) Небольшая активация фибринолиза Умеренная тромбоцитопатия
Тяжелые формы	Дефицит большинства синтезируемых факторов, включая ингибиторные компоненты Коагуляционные факторы с нарушенной функцией ДВС Тромбоцитопения и тромбоцитопатия

Таблица 24.8

Лабораторные параметры гемостаза у пациентов с заболеваниями печени

Аномальный признак	Возможная причина
↑ протромбиновое время	Дефицит фактора VII Недостаточность витамина К (холестаз, нарушения диеты)
↑ протромбиновое время ↑ активированное частичное тромбопластиновое время	Дефицит плазменных факторов свертывания крови
↑ рептилазное время	Гиперфибринолиз
Тромбоцитопения	Гиперспленизм, ДВС-синдром, подавление мегакариоцитопоэза
↑ адгезии, агрегации тромбоцитов	Тромбоцитопатия
↓ времени лизиса эуглобинового сгустка	Гипофибринолиз ↓ PAI-1 ↓ α_2-антиплазмина
↓ протеин С ↓ протеин S ↓ антитромбин III	Снижение уровней естественных ингибиторов свертывания крови

При остром гепатите выраженные геморрагические проявления относительно редки, поэтому трудно определить в их возникновении относительное значение тромбоцитарных нарушений, учитывая сложные изменения в системе гемостаза в целом (табл. 24.7).

В табл. 24.8 указаны возможные нарушения системы гемостаза у пациентов с заболеваниями печени и их причины, при этом обращаем особое внимание, что самым важным диагностическим критерием, характеризующим степень нарушения функции печени, является протромбиновое время.

24.2.7. Ингибиторные формы геморрагических диатезов

Патологический процесс при ДВС от физиологического свертывания отличают комбинация нефизиологической, продолжительной и чрезмерной инициации коагуляции (акушерская патология, сепсис, рак, травмы) и невозможность нейтрализовать циркулирующие активированные продукты коагуляции из-за недостаточности ингибиторных систем (врожденный дефицит, печеночная недостаточность и др.), т.е. стимулы, инициирующие коагуляцию, не нейтрализованы, их активность не подавляется. Если стимулы массивные, продолжительно воздействующие и они не нейтрализованы, прокоагулянтная активность вскоре начинает превалировать над действием физиологических ингибиторов, результатом чего является свободная, беспрепятственная циркуляция тромбина и плазмина, двух ключевых субстанций ДВС-синдрома. В табл. 24.9 перечислены ингибиторы, которые играют важную роль, но истощаются и подавляются в патогенезе ДВС. Каждая ингибиторная система может нейтрализовать ключевые гемостатические агенты, каждый из которых играет ключевую роль в инициации ДВС.

Осложнения недостаточной диагностики нарушений свертывания при ДВС-синдроме и связанной с этим неэффективной тактике гемотрансфузии и заместительной терапии дефекта системы гемостаза могут быть обусловлены наличием ингибиторных форм вторичных геморрагических осложнений, в основе которых лежит появление в крови ***аутоантител к факторам свертывания крови***. Причиной геморрагических осложнений может быть не только дефицит факторов свертывания крови, но и торможение физиологических механизмов свертывания, в связи с наличием антител-ингибиторов к факторам свертывания. Данное состояние может быть следствием заместительной терапии у больных с коагулопатиями (чаще всего с гемофилией А — дефицитом VIII фактора, гемофилией В — дефицитом IX фактора, болезнью фон Виллебранда), но может иметь место и у пациентов без каких-либо геморрагических осложнений в анамнезе. Одним из иммунных ингибиторов является также волчаночный антикоагулянт, однако его циркуляция опасна скорее тромботическими, чем геморрагическими осложнениями. Принцип определения ингибиторов факторов свертывания и аутоантител основан на сравнительной оценке активности соответствующего фактора свертывания в смеси исследуемой плазмы и нормальной донорской плазме после предварительной инкубации в равнозначных условиях.

Непосредственной причиной рецидива кровотечений при появлении в крови аутоантител к факторам свертывания крови и ингибиторной формы коагулопатии не является ДВС-синдром, что необходимо учитывать при купировании коагулопатии у больных с аутоиммунными заболеваниями, коллагенозами и посттрансфузионным шоком, резистентным к заместительной терапии.

Таблица 24.9

Гемостазиологические последствия блокирования активности ингибиторов при ДВС

Ключевые гемостатические субстанции	Ингибиторы	Последствия блокирования действия ингибиторов
Тканевой фактор	Ингибитор тканевого фактора	Повышенная генерация тромбина
Активированные факторы V и VII	Протеины С и S	Повышенная генерация тромбина
Активированные факторы коагуляции, в особенности тромбин	Антитромбин III	Усиление образования фибрина и активация тромбоцитов
Тканевой активатор плазминогена	Ингибитор активатора плазминогена I типа	Усиление фибринолитической активации со снижением уровня PAI-1 и усиление тромбообразования с повышением уровня PAI-1
Плазмин	α_2-ингибитор плазмина	Беспрепятственно продолжающийся фибринолиз

акушер.ru

24.3. Препараты, используемые для остановки кровотечений

Антифибринолитики. История применения препаратов из этой группы насчитывает уже более 30 лет. Фибринолиз инициируется при связывании плазмина с фибрином в лизинсвязывающих участках. Синтетические аналоги лизина (транексамовая кислота и эпсилон-аминокапроновая кислота) взаимодействуют с фибрином, тем самым конкурируя с участками связывания с плазмином и t-PA. При этом транексамовая кислота обладает более выраженной антифибринолитической активностью при менее выраженных побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта. Применение антифибринолитиков патогенетически обоснованно и является эффективным, в частности, при редких врожденных аномалиях системы гемостаза, связанных с активацией фибринолиза. Кроме того, препараты этой группы широко используются для остановки кровотечений у больных с наследственными и приобретенными тромбоцитопениями, в частности при аутоиммунной тромбоцитопении, у пациентов с болезнью Виллебранда, с наследственными телеангиэктазиями. Эффективность транексама была показана для контроля кровопотери при меноррагиях у пациенток с болезнью Виллебранда. Важно отменить, что эти препараты эффективны при местном применении в зонах интенсивного локального фибринолиза, например в полости рта или в полости матки. В подобных случаях местное применение этих препаратов позволяет снизить риски побочных эффектов по сравнению с системным назначением. Потенциальным осложнением антифибринолитиков, значительно ограничивающим возможности их применения, является риск массивного тромбоза, особенно в условиях ДВС-синдрома, когда гипофибринолиз может усугублять органную ишемию. В стандартных клинических ситуациях при отсутствии развернутого ДВС-синдрома риск тромбоза, по всей видимости, минимальный. Что касается режимов применения, как транексамовая кислота, так и эпсилон-аминокапроновая кислота могут применяться перорально, внутривенно и местно. Эти препараты хорошо абсорбируются при пероральном назначении и практически в неизменном виде выводятся через почки. Так как в молярном отношении эффективность транексамовой кислоты в 6–10 раз выше, соответствующим образом различаются и дозировки этих препаратов. Эпсилон-аминокапроновую кислоту назначают обычно в дозе 0–24 г по 2–4 г каждые 3–4 ч, а транексам — по 3–4 г/сут в дозе 1 г каждые 6–8 ч. У пациентов с почечной недостаточностью требуется снижения дозы.

Десмопрессин. Десмопрессин (DDAVP) представляет собой синтетический аналог вазопрессина. При внутривенном введении стимулирует высвобождение vWF эндотелиальными клетками, что приводит к повышению активности vWF и VIII фактора в плазме. Соответственно повышается функция тромбоцитов, укорачивается время кровотечения. Препарат высокоэффективен для коррекции геморрагических осложнений у пациентов с болезнью Виллебранда. Благодаря своему воздействию на VIII фактор, препарат также используется у больных с гемофилией А при подготовке к малым хирургическим операциям. Действие десмопрессина у пациентов с гипофункцией тромбоцитов, обусловленной уремией, ингибиторами GPIIb/IIIa, приемом аспирина, также связано с высвобождением очень крупных мультимеров vWF. В то же время у пациентов с уремией более эффективны гемодиализ и терапия эритропоэтином, позволяющие значительно уменьшить выраженность геморрагических проявлений и необходимость в дальнейшей терапии DDAVP.

Эффективность DDAVP для лечения пациентов с болезнью Виллебранда зависит от типа заболевания. У пациентов с типом 1 болезни Виллебранда на фоне терапии довольно быстро происходит укорочение времени кровотечения и подъем уровней vWF и VIII фактора. Однако полный биологический ответ (определяется как уменьшение времени кровотечения менее 12 мин, 3-кратное увеличение уровня vWF, повышение уровня VIII фактора > 30 МЕ/дл) наблюдается менее чем у $^1/_3$ пациентов с типом 1 болезни Виллебранда. Терапия DDAVP у больных с типом 2 болезни Виллебранда эффективна лишь при типе 2N, т.е. у носителей мутации R854Q. При типах 2A и 2M ответ на терапию значительно хуже. DDAVP абсолютно неэффективен при типе 3 болезни Виллебранда в связи с отсутствием у таких пациентов эндотелиального депо vWF. Для лечения больных с типом 3 болезни Виллебранда используются препараты, содержащие vWF и VIII фактор. DDAVP широко используется для лечения пациентов с приобретенным синдромом Виллебранда.

DDAVP противопоказан пациентам с 2B и тромбоцитарным типами болезни Виллебранда. В обоих случаях стимуляция высвобождения vWF может приводить к увеличению связывания фактора с тромбоцитами и усугублению тромбоцитопении. У больных

с типом 2B болезни Виллебранда нарушение функции тромбоцитов и тромбоцитопения обусловлены продукцией аномальных мультимеров vWF, в связи с чем для лечения таких пациентов используются препараты, содержащие vWF, и трансфузия тромбоцитов.

Существуют внутривенная и интраназальная формы DDAVP. Обычная терапевтическая доза внутривенного препарата составляет 0,3 мг/кг. К побочным эффектам терапии относятся тахикардия, гипотензия, головная боль, головокружение, тошнота, покраснение лица. Следует также учитывать легкий антидиуретический эффект препарата, особенно при одновременной массивной трансфузионной терапии.

Интраназальное введение препарата используется при менометроррагии у женщин с типом 1 болезни Виллебранда. Данная форма введения также удобна для коррекции небольших кровотечений при экстракции зубов и малых хирургических вмешательствах у пациентов с болезнью Виллебранда и легкой формой гемофилии А.

Терапия DDAVP наиболее эффективна для лечения незначительных эпизодов кровотечений или для профилактики геморрагических осложнений и уменьшения необходимости трансфузионной терапии при малых хирургических вмешательствах. У пациентов с уровнями vWF и VIII фактора более 10–20 МЕ/дл на фоне терапии отмечается увеличение концентрации vWF в 3–5 раз.

Недостатком DDAVP является кратковременный эффект. Длительность действия препарата ограничена 12–24 ч. Эффективность введения повторных доз ниже из-за развития тахифилаксии. В связи с этим для надежной профилактики геморрагических осложнений, например при оперативных вмешательствах, наряду с DDAVP используется терапия препаратами, содержащими vWF.

24.4. Тактика при массивных акушерских кровотечениях

При возникновении акушерского кровотечения основными целями терапии кровопотери в послеродовом периоде должны быть: 1) восстановление и поддержание ОЦК, предотвращение гипоперфузии органов и тканей; обеспечение достаточной оксигенации; 2) обеспечение хирургического гемостаза либо коррекция коагулопатии препаратами крови и плазмы. Классические варианты борьбы с акушерскими кровотечениями и последовательность их использования хорошо известна клиницистам (табл. 24.10). Однако крайне важно помнить о том, что без одновременной коррекции системы гемостаза в условиях картины острого ДВС-синдрома ни один из механических методов не позволит выйти из критической ситуации. Поэтому в первую очередь при возникновении кровотечения необходимо предположить его этиологию.

Свежезамороженная плазма. Основным препаратом, который содержит плазменные факторы свертывания и естественные антикоагулянты, интенсивно расходующиеся на фоне коагулопатии, является свежезамороженная плазма. Свежезамороженную плазму готовят путем замораживания компонентов плазмы цельной крови в течение 6–8 ч после забора. Гемостатическая активность коагуляционных факторов сохраняется в СЗП сохраняется в течение 1 года и более. СЗП остается препаратом выбора у пациентов с дефицитом факторов II, V, X и XI. СЗП наиболее часто используется для остановки кровотечений у пациентов с приобретенным дефицитом нескольких факторов свертывания крови, обусловленным ДВС-синдромом, заболеваниями печени, тромботической тромбоцитопенической пурпурой. СЗП также может использоваться для быстрого, но временно купирования коагулопатии, обусловленной приемом антагонистов витамина К. Для более длительного контроля кровотечений таким больным впоследствии понадобится витамин К. СЗП также используется для возмещения дефицита протеина S и протеина С у пациентов с тромбофилией.

До начала применения терапии компонентами крови в 1980-х годах тромбоцитопения была самой частой формой коагулопатии, которая развивалась после трансфузии цельной крови с истощением факторов свертывания, возникающих на поздней стадии. Во избежание развития коагулопатии рекомендовано при трансфузии использовать эритроциты и свежезамороженную плазму в соотношении 1:1 [Malone D.L. et al., 2006]. В настоящее время рекомендуется избегать ситуаций, когда массивное кровотечение потребует в экстренном порядке «наверстывать упущенное». То есть гемотрансфузию рекомендуется начинать при продолжающемся кровотечении и кровопотере > 1 объема крови или при АЧТВ или ПВ > 1,5 по сравнению с контрольными значениями. Такой подход поможет предупредить развитие геморрагического шока.

Прежде всего терапия кровотечения должна быть направленной и четко воздействовать на основную мишень — ведущую причину сформировавшейся коагулопатии.

akusher.ru

Наиболее эффективные стратегии терапии в зависимости от имеющегося у пациента геморрагического дефекта представлены ниже (табл. 24.11).

Криопреципитат. Криопреципитат получают путем размораживания свежезамороженной плазмы до 40 °С, что приводит к образованию небольшого количества (10–20 мл) преципитированных плазменных белков. Преципитат содержит фибриноген, фактор VIII, фактор фон Виллебранда, фактор XIII и фибронектин. При температуре –180 °С криопреципитат может храниться в течение 1 года. Один пакет криопреципитата содержит минимум 80 единиц фактора VIII (прокоагулянтная активность), 250 мг фибриногена, 20–30% фактора XIII и 40–70% vWF. Концентрация фибриногена в криопреципитате в 10–12 раз выше, чем в СЗП. После размораживания криопреципитат может храниться при температуре от 1 до 60 °С не более 6 ч, активность же фибриногена сохраняется в течение нескольких дней. Введение препарата приводит к быстрому укорочению времени кровотечения.

Таблица 24.10

Тактика ведения при кровотечениях в послеродовом периоде

Правила «4 Т»

Тонус	Травма	Ткань	Тромбин, коагулопатия
Ручное обследование стенок полости матки (однократно!)	Осмотр родовых путей, ушивание разрывов. Лапаротомия при разрыве матки		Исследование системы гемостаза Введение СЗП, эритроцитной массы, криопреципитата, тромбоцитной массы, антифибринолитиков
Утеротоники			
Начальная доза	Повторное введение (при остановке кровотечения)	Максимальная доза	Противопоказания
Окситоцин			
5 ЕД в/в (медленно) или 10 ЕД в/м	10 ЕД в/в капельно на 500 мл раствора со скоростью 60 капель в минуту (+ энзапрост 2,5 мг в течение первых 30 мин, затем в поддерживающей дозе 5 мкг за 1–3 ч)	Не более 3 л жидкости	
Метилэргометрин			
0,2 мг в/м или в/в (медленно)	0,2 мг в/м каждые 15 мин	5 доз (1 мг)	Артериальная гипертензия, преэклампсия
Простагландины			
Динопростон 0,2 мг в/м или в шейку матки. Миролют (мизопростол) 800–1000 мкг *per rectum* однократно	0,25 мкг каждые 15 мин	8 доз (2 мг)	Бронхиальная астма, глаукома, артериальная гипертензия. Внутривенно не вводится
Вспомогательные методы			
Внутриматочный гемостатический баллон Сдавление брюшной аорты			
Хирургический гемостаз (кровопотеря более 1000 мл)			
Клеммы по Бакшееву на маточные артерии Ангиографическая эмболизация маточных артерий			
Лапаротомия			
Кровопотеря менее 1500 мл		Кровопотеря более 1500 мл	
Инъекция простагландинов в миометрий (динопростон 0,5 мг)			
Зажимы или лигатуры на сосудистые пучки			
Гемостатические компрессионные швы на матку (по Линчу) Перевязка внутренних подвздошных артерий			
Гистерэктомия			

akusher-lib.ru

Ведение пациентов с тяжелой болезнью Виллебранда типов 1 и 3 аналогично терапии гемофилии тяжелой гемофилии А: целевой уровень фактора VIII составляет 50–70% при больших хирургических вмешательствах и 30–50% при малых хирургических вмешательствах или незначительных кровотечениях.

Используется в качестве источника фибриногена, но его применение в странах Европы и Северной Америки ограничено. Недавно было проведено исследование параметров системы свертывания при акушерском кровотечении, показавшее более значительное снижение уровня фибриногена у женщин с массивным кровотечением, чем у женщин с менее тяжелым кровотечением, — 3,3 и 4,4 г/л соответственно [Charbit B. et al., 2007]. Следует заметить, что оба показателя были в пределах нормальных значений для беременных женщин. У всех женщин, принимавших участие в исследовании, развивалось тяжелое послеродовое кровотечение при уровне фибриногена менее 2 г/л. Ранняя заместительная терапия фибриногеном при акушерском кровотечении играет важную роль в предотвращении смертности.

Протромплекс. Протромплекс содержит компоненты протромбинового комплекса — факторы II, VII, IX, X, а также протеин С. Применение этого препарата показано у пациентом с редким врожденным дефицитом витамин-К-зависимых факторов свертывания крови при необходимости в быстром восстановлении их уровня в крови, в частности перед оперативным вмешательством, а также с целью быстрого ингибирования действия антагонистов витамина К, например, в случае возникновения кровотечений, при передозировке препаратов этой группы или при необходимости в экстренном оперативном вмешательстве у пациентов с высокими значениями МНО. При этом при назначении протромплекса нужно стремиться к достижению значений МНО, приблизительно равных единице. Применимо следующее эмпирическое правило: 1 МЕ препарата/кг массы тела повышает протромбин по Квику примерно на 1%. В других ситуациях, когда экстренной необходимости в коррекции уровней факторов протромбинового комплекса нет, достаточно назначения препаратов витамина К. Пациенты, получающие антагонисты витамина К, могут исходно иметь повышенную склонность к гиперкоагуляции, поэтому введение протромбинового комплекса человека может ее усугубить

Из-за опасности тромбоэмболических осложнений препарат следует применять с особой осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе ИБС, заболевания печени, а также у пациентов в послеоперационном периоде, у новорожденных и у пациентов с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений

Таблица 24.11

Терапевтические возможности во время беременности и в послеродовом периоде у больных с геморрагическими дефектами

Геморрагический дефект	Терапия выбора	Другие варианты лечения
Болезнь Виллебранда	Десмопрессин или концентраты, содержащие vWF (концентраты FVIII)	Тромбоцитная масса (при типе болезни Виллебранда 2B)
Носители гемофилии А	Десмопрессин или рекомбинантный FVIII	Концентрат FVIII
Носители гемофилии В	Рекомбинантный FIX	Концентрат FIX
Дефекты фибриногена	Концентрат фибриногена	Свежезамороженная плазма
Дефицит FII	Концентрат протромбинового комплекса	Свежезамороженная плазма
Дефицит FV	Свежезамороженная плазма	Свежезамороженная плазма
Дефицит FVII	НовоСевен	Концентрат FVII
Дефицит FV и FVIII	Свежезамороженная плазма Рекомбинантный FVIII	Концентрат FVIII
Дефицит FX	Концентрат протромбинового комплекса	Свежезамороженная плазма
Дефицит FXI	Концентрат FXI или транексамовая кислота	Свежезамороженная плазма
Дефицит FXIII	Концентрат FXIII	Свежезамороженная плазма
Дефицит витамин-К-зависимых факторов свертывания крови	Витамин К	Свежезамороженная плазма Концентрат протромбинового комплекса

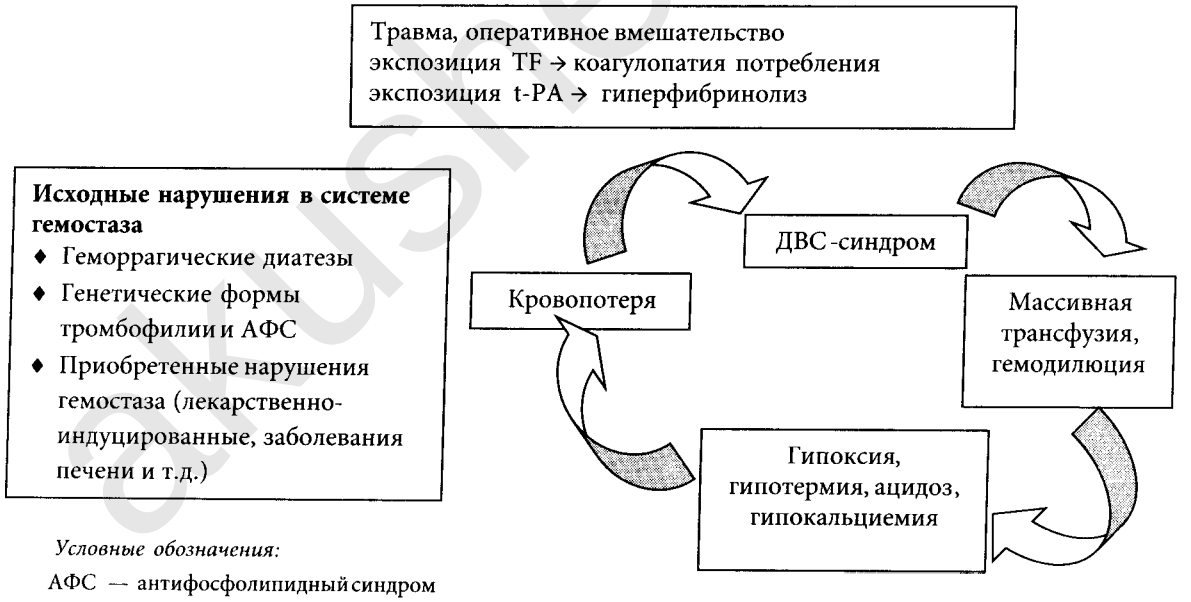
Примечание: FII — протромбин; FV — акцелератор-глобулин; FVII — проконвертин; FVIII — антигемофильный глобулин, антигемофильный глобулин А; FIX — Кристмас-фактор, антигемофильный фактор В; FX — фактор Стюарта–Прауэра; FXI — плазменный предшественник тромбопластина; FXIII — фибринстабилизирующий фактор, фибриназа; vWF — фактор фон Виллебранда.

или ДВС-синдрома. Пациенты, которым назначают концентраты протромбинового комплекса человека, должны тщательно наблюдаться в отношении развития признаков и симптомов внутрисосудистого свертывания или тромбоза.

При введении концентратов протромбинового комплекса пациентам с врожденными или приобретенными нарушениями свертываемости, особенно при повторном применении, существует риск тромбоза и диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Риск может быть выше при лечении изолированной недостаточности фактора VII, так как другие витамин-К-зависимые факторы свертывания с более длинным временем полужизни могут накапливаться до уровней существенно выше нормальных. В связи с этим, при наследственном дефиците витамин-К-зависимых факторов свертывания крови препаратом выбора всегда должен быть препарат специфического фактора свертывания, а протромплекс должен использоваться лишь в качестве резерва. В ходе лечения препаратами крови и плазмы в редких случаях возможна выработка циркулирующих ингибиторов с последующей инактивацией факторов свертывания. Появление таких ингибиторов проявляется в виде недостаточного клинического ответа.

Аутогемотрансфузия. Широко применяемая в других специальностях, аутогемотрансфузия длительно оставалась в стороне от акушерской практики в связи с риском резус-иммунизации и эмболии околоплодными водами, хотя этот метод и характеризуется такими важными преимуществами по сравнению с переливанием донорской крови, как большая жизнеспособность эритроцитов, лучшие морфологические характеристики эритроцитов, более низкое содержание калия и более высокий уровень 2,3-дифосфоглицерата. В литературе было описано более 400 случаев успешного применения аутогемотрансфузии в акушерстве [Calting S., 2007]. В настоящее время эмболия околоплодными водами в большей степени рассматривается как иммунологический феномен и не была описана при аутогемотрансфузии. Предполагается, что используемые при аутогемотрансфузии фильтры позволяют свести к нулю количество частиц плодового происхождения. Тем не менее реальную проблему представляет резус-иммунизация.

Не следует забывать и о коагулопатиях, связанных с массивными гемотрансфузиями. Массивная трансфузия определяется как замещение 1 объема крови в течение 24 ч или минимум 4 доз концентрата эритроцитов. У большинства пациентов, перенесших



Условные обозначения:

АФС — антифосфолипидный синдром
ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
TF — тканевой фактор
t-PA — тканевой активатор плазминогена

Схема 24.8. Порочный круг патологических процессов при коагулопатии, ассоциированной с массивной гемотрансфузией

akusher-ua.ru

гемотрансфузию, имеет место коагулопатия, немалую роль в развитии которой играет исходно скомпрометированная система гемостаза у этих больных. Неконтролируемая кровопотеря традиционно сопровождается потерей факторов свертывания крови и тромбоцитов. Массивная экспозиция TF, например при обширных травмах, запускает механизмы коагулопатии потребления, а контакт с кровью больших количеств тканевого активатора плазминогена приводит к гиперфибринолизу и нарушению тонкого баланса между процессами фибринолиза и коагуляции. При массивных трансфузиях происходит снижение прокоагулянтного потенциала крови вследствие гемодилюции. Степень дилатационной коагулопатиии зависит еще и от используемого кровезаменителя. Так, гидроксиэтилкрахмал, желатин и декстраны нарушают функцию тромбоцитов, ингибируют полимеризацию фибрина и индуцируют развитие приобретенного синдрома фон Виллебранда. Гипертонические растворы также обладают антикоагулянтными и антитромбоцитарными эффектами, что может усугубить кровотечение. Коагулопатия усугубляется вследствие гипоксии, ацидоза, исходных нарушений гемостаза, которые ранее себя могли и не проявлять до возникновения критической ситуации, а также, если кровопотеря имела место на фоне применения антикоагулянтов или антитромбоцитарных препаратов. При массивных кровопотерях возникает порочных круг (схема 24.8), который включает образование функционально неполноценных тромбов вследствие дефицита фибриногена и тромбоцитопении, нарушение стабильности тромба вследствие гиперфибринолиза и дефицита фактора XIII и нарушение процессов формирования тромба вследствие дефицита факторов коагуляции. Все эти факторы необходимо учитывать при коррекции системы гемостаза в условиях массивной кровопотери.

Основываясь на эффективности выделенного из плазмы очищенного FVIIa для лечения больных с ингибиторными формами коагулопатии, были предприняты попытки получения рекомбинантного FVIIa (rFVIIa). В 1985 г. датской фирмой NovoNordisk был синтезирован препарат рекомбинантного FVIIa — NovoSeven. Впервые rFVIIa был успешно применен у пациента с гемофилией и наличием антител-ингибиторов в 1988 г., а с 1996 г. официально разрешен к использованию у пациентов с гемофилией в Европе, с 1999 г. — в США.

Образование комплекса FVIIa–TF или rFVIIa–TF является ключевым моментом для инициации гемостаза (рис. 24.1). Фактор VIIa является сериновой протеазой, которая активирует факторы IX и X. Эти реакции требуют наличия анионных фосфолипидов и Ca^{2+} и ускоряются TF. Подобно внутреннему ком-

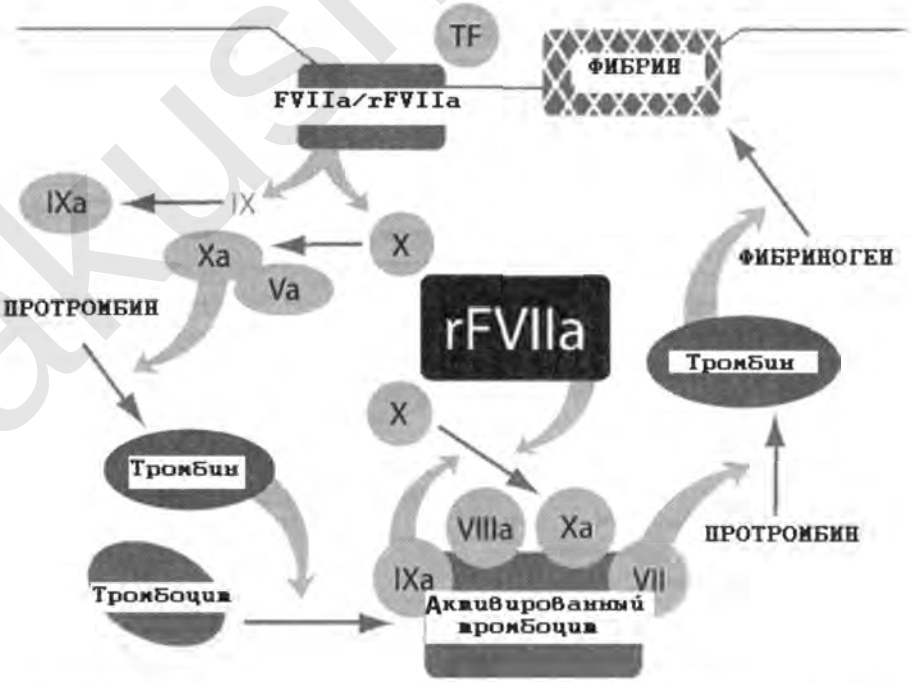


Рис. 24.1. Механизм гемостатического действия рекомбинантного фактора VIIa

akusher.ru

плексу активации фактора X, фактор VII связывается в соотношении 1:1 с мембраносвязанным TF, формируя высокоэффективный комплекс, активирующий факторы IX и X.

Ингибирование FVIIa в комплексе с TF осуществляется AT III в присутствии гепарина. Вторым механизмом, регулирующим фактор VIIa/TF-путь, является ингибиция TFPI процесса активации фактора X комплексом VIIa–TF, как только образуются небольшие количества фактора X.

Официальными показаниями к применению препарата rFVIIa в США, одобренными FDA, являются гемофилии A и B с наличием ингибиторов VIII и IX факторов, а также наследственный дефицит VII фактора, в связи с чем наибольший опыт применения препарата имеется именно в связи с данными показаниями. В Европе помимо вышеперечисленных показаний разрешено применение препарата у больных с тромбастенией Гланцмана.

В настоящее время накоплен большой опыт использования rFVIIa при угрожающих жизни кровотечениях у больных без тромбофилии и тромбоцитопатии. Однако применение препарата по данным показаниям ***не является официально регламентированным***.

В мире насчитывается лишь несколько сотен случаев применения препарата rFVII при массивных акушерских кровотечениях. Большинство авторов сообщают о высокой эффективности и безопасности препарата. Использование rFVII приводило к быстрой остановке кровотечения и уменьшению потребности в препаратах крови. Во многих случаях применение NovoSeven позволило отказаться от экстирпации матки и, следовательно, сохранить репродуктивную функцию пациентки.

Огромную дискуссию вызвала статья, опубликованная 19 ноября 2006 г. в «Baltimore Sun», где сообщались неутешительные данные об опыте применения NovoSeven у солдат израильской и американской армий и высокой частоте летальных тромбоэмболических осложнений. Препарат был использован более чем у 1 тыс. раненых солдат с различными видами травм [Fareed J. et al., 2007]. В госпиталях действовало указание о расширении показаний к применению rVIIa: препарат вводился рутинно в больших дозах при малейшем подозрении на кровотечение. Через несколько суток у многих пациентов развились инсульты, инфаркты, тромбоэмболия легочной артерии, в т.ч. с летальным исходом, в связи с:

- использованием высоких доз препарата (от 7,2 до 9,6 мг);
- введением повторной дозы уже через 20 мин после первой;
- отсутствием оценки риска развития тромбоэмболических осложнений у каждого конкретного пациента;
- появлением больших количеств TF в циркуляции при массивных переломах и тупых травмах (костные фрагменты, костный мозг, богатые TF);
- одновременным использованием других препаратов с прокоагулянтным эффектом;
- тем, что мониторинг прокоагулянтного эффекта rVIIa проводился на основании МНО, однако этот показатель не отражает эффекта препарата и может использоваться только у пациентов, получающих непрямые антикоагулянты;
- наличием сопутствующего ДВС-синдрома у многих пациентов.

Таким образом, в большинстве случаев применение НовоСевен считается терапией резерва, когда

Таблица 24.12

Тактика при массивном послеродовом кровотечении

Массивное послеродовое кровотечение Устранение причины кровотечения: массаж матки, применение утеротонических средств Исследование системы гемостаза	
Хирургические методы остановки кровотечения: ушивание разрывов, наложение клемм на сосудистые пучки, шов Линча, эмболизация маточных артерий Поддержание объема циркулирующей крови	
Продолжающееся кровотечение: повторная оценка системы гемостаза Исходно: введение 4 доз эритроцитной массы (поддержание Hb на уровне > 70 г/л) Затем: 4 дозы эритроцитной массы + 4 дозы свежезамороженной плазмы + 1 доза тромбоцитов + 8 доз криопреципитата	Продолжающееся неконтролируемое кровотечение после введения 8–12 доз эритроцитной массы Перед гистерэктомией → НовоСевен 90 мкг/кг При отсутствии эффекта в течение 20 мин → повторно НовоСевен 90 мкг/кг При продолжающемся кровотечении необходима гистерэктомия

akusher-lib.ru

отсутствует эффект от других методов консервативной остановки кровотечения. При применении этого препарата необходим тщательный контроль состояния системы гемостаза в сочетании с грамотной коррекцией ДВС-синдрома, с применением свежезамороженной плазмы и с последующим подключением препаратов гепарина после достижения надежного гемостаза.

В табл. 24.12 представлен пример к подходу к терапии послеродового кровотечения с применением НовоСевен.

* * *

Послеродовые кровотечения остаются важной причиной материнской смертности в развитых и особенно в развивающихся странах. Для поддержания адекватного уровня настороженности и бдительности клиницистам необходимо уделять особое внимание знаниям о физиологических изменениях во время беременности, которые могут стать предрасполагающими факторами быстрого развития тяжелого кровотечения и ДВС. Следует помнить, что отличительной особенностью массивных акушерских кровотечений является превалирование синдрома ДВС. ДВС-синдром развивается при ПОНРП, тяжелом гестозе — состояниях, которые обусловлены наличием скрытой (или манифестной) тромбофилии. Ранняя диагностика скрытой тромбофилии (генетической и/или приобретенной) и своевременная антикоагулянтная профилактика во время беременности позволяют предотвратить геморрагический синдром и снизить материнскую заболеваемость и смертность от массивных акушерских кровотечений.

Хотя рутинные исследования в антенатальном периоде могут способствовать выделению пациенток, относящихся к группе риска возникновения тяжелого послеродового кровотечения, у значительного числа женщин могут иметь место осложнения во время родов, которые также вызывают кровотечения. Своевременное выявление и лечение женщин с тяжелым акушерским кровотечением является основным в предотвращении заболеваемости и смертности. Помимо хирургического гемостаза, заместительная терапия компонентами плазмы для коррекции коагулопатии и эритроцитарная масса для поддержания нормальной оксигенации тканей являются неоспоримо важными, основными методами лечения. Применение рекомбинантного фактора VIIa — потенциально полезное дополнение к лечению массивного, жизнеугрожающего акушерского кровотечения.

Успех терапии находится в прямой зависимости от понимания патогенеза процессов, происходящих в организме беременной женщины, в особенности это касается акушерских кровотечений, в основе которых лежат первичные или вторичные (чаще всего являющиеся следствием врачебных ошибок, неэффективности лечебных мероприятий при патологии системы гемостаза) нарушения системы гемостаза.

Традиционные методы остановки акушерских кровотечений, основанные на достижении местного гемостаза (шва по B-Lynch, перевязка подвздошных артерий), могут быть недостаточно эффективны. Только понимание патогенеза кровотечений и воздействие на основные звенья патогенеза могут позволить добиться компенсации системы гемостаза. Лишь комплексное лечение, включающее сочетание инфузионной, кровезаместительной терапии и хирургической остановки кровотечения, может принести успех терапии. Однако основным методом борьбы с массивными акушерскими кровотечениями является их профилактика, которая зависит от выявления формы и степени нарушений системы гемостаза, а также от понимания патофизиологической взаимосвязи между патогенезом нарушений системы гемостаза и возникающими осложнениями. Мировая медицина признает вышеуказанные постулаты о необходимости и важности понимания патогенеза состояний, лежащих в основе развития акушерских кровотечений, что должно стать основой их успешной профилактики.

Бесспорным на сегодняшний день считается тот факт, что знания клиницистов — акушеров-гинекологов — должны выходить за пределы данной специальности, охватывать смежные области медицины, что должно обеспечить междисциплинарный подход и более широкий взгляд на современные проблемы акушерства.

Диагноз наследственных нарушений системы гемостаза кроется прежде всего в тщательном изучении анамнеза пациентов. Необходимо прицельно выявлять такие факторы риска, как десневые, носовые кровотечения, меноррагии, кровотечения после удаления зубов, спонтанное образование петехий, экхимозов, пурпуры, послеродовые кровотечения и кровотечения, связанные с оперативными вмешательствами, кровотечения, связанные с применением антикоагулянтов или антиагрегантов.

В связи с высокой частотой нарушений свертывания крови и необходимостью правильной интерпретации результатов проведенной терапии коагулопатии в крупной клинике обязательно должен быть специалист, хорошо знающий проблемы физиологии и патологии гемостаза в клинической практике.

akusher-lib.ru

Литература

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М., 2003. — 904 с.

Макацария А.Д., Мишенко А.Л., Бицадзе В.О. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в акушерской практике. — М., 2002. — 523 с.

Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Ньюдиамед, 2005. — 416 с.

Шитикова А.С. Тромбоцитопатии врожденные и приобретенные / Под ред. Л.П. Папаяна, О.Г. Головиной. — СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. — 320 с.

Ananth C.V., Wilcox A.J., Savitz D.A. et al. Effect of maternal age and parity on the risk of uteroplacental bleeding disorders in pregnancy // Obstet. Gynecol. — 1996. — V. 88 (1). — P. 511–516.

Ananth C.V., Wilcox A.J. Placental abruption and perinatal mortality in the United States // Amer. J. Epidemiol. — 2001. — V. 153 (4). — P. 332–337.

Asahina T., Kobayashi T., Takeuchi K. et al. Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and successful deliveries: a review of the literature // Obstet. Gynecol. Surv. — 2007. — V. 62 (4). — P. 255–260.

Bais J.M., Eskes M., Pel M. et al. Postpartum haemorrhage in nulliparous women: incidence and risk factors in low and high risk women. A Dutch population-based cohort study on standard (> or = 500 ml) and severe (> or = 1000 ml) postpartum haemorrhage // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol. — 2004. — V. 115 (2). — P. 166–172.

Bick R.L. Disseminated intravascular coagulation: pathophysiological mechanisms and manifestations // Semin. Thromb. Hemost. — 1998. — V. 24 (1). — P. 3–18.

Bokarewa M.I., Wramsby M., Bremme K. et al. Variability of the response to activated protein C during normal pregnancy // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 1997. — V. 8 (4). — P. 239–244.

Bolton-Maggs P.H., Perry D.J., Chalmers E.A. et al. The rare coagulation disorders — review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation // Haemophilia. — 2004. — V. 10 (5). — P. 593–628.

Borgman M.A., Spinella P.C., Perkins J.G. et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital // J. Trauma. — 2007. — V. 63 (4). — P. 805–813.

Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy // Thromb. Res. — 2004. — V. 114 (5–6). — P. 409–414.

Burrows R.F., Ray J.G., Burrows E.A. Bleeding risk and reproductive capacity among patients with factor XIII deficiency: a case presentation and review of the literature // Obstet. Gynecol. Surv. — 2000. — V. 55 (2). — P. 103–108.

Castaman G., Eikenboom J.C., Contri A. et al. Pregnancy in women with type 1 von Willebrand disease caused by heterozygosity for von Willebrand factor mutation C1130F // Thromb. Haemost. — 2000. — V. 84 (2). — P. 351–352.

Catling S. Blood conservation techniques in obstetrics: a UK perspective // Int. J. Obstet. Anesth. — 2007. — V. 16 (3). — P. 241–249.

Chediak J.R., Alban G.M., Maxey B. Von Willebrand's disease and pregnancy: management during delivery and outcome of offspring // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1986. — V. 155 (3). — P. 618–624.

Clark S.L., Hankins G.D., Dudley D.A. et al. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — V. 172 (1). — P. 1158–1167.

Combs C.A., Murphy E.L., Laros R.K.Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth // Obstet. Gynecol. — 1991. — V. 77 (1). — P. 69–76.

Conen A., Weisser M., Tsakiris D.A. et al. Failure of recombinant factor VIIa in a patient with severe polymicrobial sepsis and postoperative uncontrolled intraabdominal bleeding // B.M.C. Infect. Dis. — 2007. — V. 26 (7). — P. 34.

Darby M.J., Caritis S.N., Shen-Schwarz S. Placental abruption in the preterm gestation: an association with chorioamnionitis // Obstet. Gynecol. — 1989. — V. 74 (1). — P. 88–92.

Decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage // J. Thromb. Haemost. — 2007. — V. 5 (2). — P. 266–273.

DiDomenico R.J., Massad M.G., Kpodonu J. et al. Use of recombinant activated factor VII for bleeding following operations requiring cardiopulmonary bypass // Chest. — 2005. — V. 127 (5). — P. 1828–1835.

Dommisse J., Tiltman A.J. Placental bed biopsies in placental abruption // Brit. J. Obstet. Gynaecol. — 1992. — V. 99 (8). — P. 651–654.

Duerbeck N.B., Chaffin D.G., Coney P. Platelet and hemorrhagic disorders associated with pregnancy: a review // Obstet. Gynecol. Surv. — 1997. — V. 52 (9). — P. 575–584 (Part I); 585–596 (Part II).

Edlund M., Blombäck M., Fried G. Desmopressin in the treatment of menorrhagia in women with no common coagulation factor deficiency but with prolonged bleeding time // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2002. — V. 13 (3). — P. 225–231.

Eichinger S. D-dimer testing in pregnancy // Semin. Vasc. Med. — 2005. — V. 5 (4). — P. 375–378.

El-Refaey H., Rodeck C. Post-partum haemorrhage: definitions, medical and surgical management. A time for change // Brit. Med. Bull. — 2003. — V. 67. — P. 205–217.

Акушерство.ru

Eriksen N.L. Perinatal consequences of hepatitis C // Clin. Obstet. Gynecol. — 1999. — V. 42 (1). — P. 121–133; quiz 174–175.

Estelles A., Gilabert J., Espana F. et al. Fibrinolytic parameters in normotensive pregnancy with intrauterine fetal growth retardation and in severe preeclampsia // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1991. — V. 165 (1). — P. 138–142.

Fareed J., Bick R.L., Kessler C. et al. Potential thrombogenic complications with the use of recombinant activated factor VII in combat trauma // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2007. — V. 13 (2). — P. 121–123.

Farr W. Vital statistics: memorial volume of selections from the reports and writings. 1885 // Bull World Health Organ. — 2000. — V. 78 (1). — P. 88–95.

Gando S. Disseminated intravascular coagulation in trauma patients // Semin. Thromb. Hemost. — 2001. — V. 27 (6). — P. 585–592.

Gasperi A.D. Intraoperative use of recombinant actovated factor VII (rFVIIa) // Minerva Anestesiol. — 2006. — V. 72. — P. 489–494.

Geppert A., Zorn G., Karth G.D. et al. Soluble selectins and the systemic inflammatory response syndrome after successful cardiopulmonary resuscitation // Crit. Care Med. — 2000. — V. 28 (7). — P. 2360–2365.

Gerstenfeld T.S., Wing D.A. Rectal misoprostol versus intravenous oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 2001. — V. 185 (4). — P. 878–882.

Girolami A., Randi M.L., Ruzzon E. et al. Pregnancy and oral contraceptives in congenital bleeding disorders of the vitamin K-dependent coagulation factors // Acta Haematol. — 2006. — V. 115 (1–2). — P. 58–63.

Girolami A., Scandellari R., Lombardi A.M. et al. Pregnancy and oral contraceptives in factor V deficiency: a study of 22 patients (five homozygotes and 17 heterozygotes) and review of the literature // Haemophilia. — 2005. — V. 11 (1). — P. 26–30.

Goodwin T.M. Congenital hypofibrinogenemia in pregnancy // Obstet. Gynecol. Surv. — 1989. — V. 44 (3). — P. 157–161.

Guidotti R.J., Grimes D.A., Cates W.Jr. Fatal amniotic fluid embolism during legally induced abortion, United States, 1972 to 1978 // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1981. — V. 1 (3). — P. 257–261.

Hanss M., Biot F. A database for human fibrinogen variants // Ann. New York Acad. Sci. — 2001. — V. 936. — P. 89–90.

Hayward C.P. Diagnostic approach to platelet function disorders // Transfus. Apher. Sci. — 2008. — V. 38 (1). — P. 65–76.

Inbal A., Muszbek L. Coagulation factor deficiencies and pregnancy loss // Semin. Thromb. Hemost. — 2003. — V. 29 (2). — P. 171–174.

Jacobi J. Pathophysiology of sepsis // Amer. J. Health-Syst Pharm. — 2002. — V. 59. — P. 3–8.

Kadir R.A., Economides D.L., Sabin C.A. et al. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia // Lancet. — 1998. — V. 14 (351). — P. 485–489.

Lee C.A., Chi C., Pavord S.R. et al. UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders — review with guidelines produced by a task-force of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization // Haemophilia. — 2006. — V. 12 (4). — P. 301–336.

Levi M., de Jonge E., van der Poll T. et al. Disseminated intravascular coagulation // Thromb. Haemost. — 1999. — V. 82 (2). — P. 695–705.

McLintock C. Obstetric haemorrhage // Thromb. Res. — 2009. — V. 123 (2). — P. 30–34.

Michelson A.D. Methods for the measurement of platelet function // Amer. J. Cardiol. — 2009. — V. 103 (3). — P. 20–26.

Misra D.P., Ananth C.V. Risk factor profiles of placental abruption in first and second pregnancies: heterogeneous etiologies // J. Clin. Epidemiol. — 1999. — V. 52 (5). — P. 453–461.

Mousa H.A., Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — V. 1. — P. 32–49.

Mousa H.A., Walkinshaw S. Major postpartum haemorrhage // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2001. — V. 13 (6). — P. 595–603.

Pahlavan P., Nezhat C., Nezhat C. Hemorrhage in obstetrics and gynecology // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2001. — V. 13 (4). — P. 419–424.

Peyvandi F., Mannucci P.M. Rare coagulation disorders // Thromb. Haemost. — 1999. — V. 82 (4). — P. 1207–1214.

Roqué H., Funai E., Lockwood C.J. Von Willebrand disease and pregnancy // J. Matern. Fetal. Med. — 2000. — V. 9 (5). — P. 257–266.

Seligsohn U. Factor XI deficiency // Thromb. Haemost. — 1993. — V. 70 (1). — P. 68–71.

Shankar M., Lee C.A., Sabin C.A. et al. Von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review // B.J.O.G. — 2004. — V. 111 (7). — P. 734–740.

Welsh A., McLintock C., Gatt S. et al. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage // Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol. — 2008. — V. 48 (1). — P. 12–16.

Wise A., Clark V. Strategies to manage major obstetric haemorrhage // Curr. Opin. Anaesthesiol. — 2008. — V. 21 (3). — P. 281–287.

ГЛАВА 25 АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В АКУШЕРСТВЕ: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

25.1. Нефракционированный гепарин

25.1.1. История вопроса и характеристика гепарина

Открытие гепарина. Первые данные об антикоагулянтных свойствах препарата, названного позднее гепарином, были получены французским ученым Douon в 1904 г. в эксперименте из необработанной «пептонами» печени собак. В 1910–1911 гг. Douon опубликовал серию работ. Он определил, что печень при температуре 10–12 °С в течение 24 ч все еще сохраняла способность продуцировать антикоагулянт при добавлении свежей крови из сонной артерии. Даже при удалении печени и ее замораживании углекислым газом она сохраняла способность продуцировать антикоагулянт после оттаивания. Douon доказал, что и «пептон», с которым он экспериментировал вначале, и атропин, и желчь, и желчные кислоты вызывают выброс антикоагулянта нормальной печенью. Он нашел сходство между эффектом гирудина и печеночного антикоагулянта, однако, в отличие от гирудина, печеночный антикоагулянт преципитировался уксусной кислотой.

Гепарин как антикоагулянтная субстанция был открыт в 1916 г. в лаборатории известного физиолога Howell студентом Jay Mclean, проводившим опыты на собаках с целью идентификации прокоагулянтных субстанций (фосфолипидов). По иронии судьбы случайно студент медицинского факультета университета Jons Hopkins в Балтиморе вместо прокоагулянтной субстанции выделил субстанцию с антикоагулянтными свойствами. Первое время знаменитый Howell весьма скептически относился к случайному открытию, и лишь спустя 2 года он вновь проявил интерес к «загадочной» субстанции и экстрагировал ее из печени собаки, дав ему название «гепарин» от греческого слова *hepar* — печень. Хотя ученый предполагал наличие терапевтических свойств у гепарина, вначале он его использовал лишь в качестве лабораторного реактива, для предотвращения свертывания крови в пробирке.

В 1930 г. Charles Best, с именем которого связано открытие инсулина, разработал метод экстракции гепарина из легких крупного рогатого скота. В 1935 г. шведский ученый Erick Jorpes обнаружил, что в состав гепарина входят по крайней мере два углеводных компонента — уроновая кислота и гексозамин в молярном соотношении 1:1. Окончательно структура гепарина была открыта L. Roden.

Антикоагулянтные свойства гепарина впервые были подтверждены в клинической практике исследователем из Детройта Masson, который в 1924 г., применив экстракт в дозе 5 ЕД/мл у волонтера, получил серьезный побочный эффект: время свертывания, которое до назначения гепарина составляло 10 мин, после инъекции гепарина удлинилось до 30 минут в течение 1 ч и укоротилось до 20 мин часом позже.

В 1939–1941 гг. канадский хирург Gordon Murray и его шведский коллега Clarence Clafoord независимо друг от друга провели первое клиническое испытание с целью профилактики послеоперационных тромбозов. Спустя более 20 лет после открытия гепарина во время Второй мировой войны гепарин использовался для предотвращения тромботических проявлений,

akusher.ip.ru

хотя препарат был все еще не лишен побочных эффектов.

В течение многих лет, вплоть до середины 1970-х годов, гепарин назначался только внутривенно, несмотря на исследования Best в 1950 г., который проповедовал теорию терапии «низкими дозами», соответствующими концентрации гепарина в плазме 0,1 ЕД/мл. Только 20 лет спустя, в начале 70-х годов, исследования института Choay во Франции и британского хирурга V. Kakkar подтвердили подход Best. В то же время в лаборатории Choay была получена кальциевая соль гепарина (кальципарин) для подкожного введения.

Весьма важным событием в истории клинического применения кальципарина явились многоцентровые исследования, продемонстрировавшие высокую эффективность подкожного применения кальципарина для профилактики ТГВ и ТЭЛА. Начиная с этого периода, режим подкожного введения низких доз гепарина стал золотым стандартом в профилактике венозного тромбоэмболизма во всем мире.

Прогресс в области гемостазиологии, связанный с открытием АТ III как кофактора гепарина, и описание первых случаев генетически обусловленного дефицита АТ III, а также приобретенных форм дефицита АТ III при ДВС-синдроме позволили глубже понять механизмы антикоагулянтного действия гепарина и разработать принципы более эффективного его использования.

В 1976 г. Anderson и в 1979 г. Thuonberg идентифицировали молекулярные цепи гепарина с высокой аффинностью к АТ III и соответственно с низкой аффинностью. В этот же период они in vitro изучали активность фракционированного гепарина.

Jan Choay в 1981 г. был первым, кто смог показать значение открытия фракционированного гепарина в клинической практике. В 1981 г. был синтезирован низкомолекулярный гепарин. Благодаря же открытию функционально важной последовательности в молекуле гепарина, ответственной за антикоагулянтный эффект, — гликозаминогликана, — в 1990-х годах в институте Choay был синтезирован пентасахаридный участок, необходимый для осуществления антикоагуляции через связывание с АТ III.

Первым фракционированным (низкомолекулярным) гепарином, примененным с большим успехом в клинической практике с целью профилактики ТГВ, был фраксипарин (Sanofi, France). В настоящее время синтезированы другие НМГ, получившие большое распространение в клинической практике. Следующим этапом эволюции гепарина стал синтез пентасахарида Org315 (Sanofi, France).

Несмотря на разработку новых антитромботических препаратов, гепарин и его производные остаются пока наиболее широко применяемыми антикоагулянтами и, наряду с оральными антикоагулянтами, представляют на сегодняшний день терапию выбора при ведении тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний. Нефракционированный гепарин является основным применяемым в сердечно-сосудистой хирургии антикоагулянтом, без которого немыслимы операции на открытом сердце и ангиопластика. Появление же новых модификаций — низкомолекулярных гепаринов — создало новые возможности в профилактике и лечении тромботических и сердечно-сосудистых нарушений. Более того, гепарин и НМГ до сих пор являются препаратами выбора и в акушерстве, поскольку позволяют обеспечить не только эффективную противотромботическую профилактику, но и предотвратить развитие тяжелых осложнений беременности в большинстве случаев (синдром потери плода, связанный с тромбофилией, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гестоз). В то же время одним из определяющих факторов применения гепаринов в акушерстве является отсутствие тератогенного и эмбриотоксического эффектов, поскольку они не проникают через плаценту.

Химическая структура. Как уже указывалось, гепарин был открыт в 1916 г. McLean при исследовании прокоагулянтного действия фосфолипидов. Поскольку гепарин был изолирован с помощью методов выделения фосфолипидов, первое время считали, что по своей структуре он также является фосфолипидом. Однако структура гепарина далека от таковой фосфолипидов. В настоящее время известно, что гепарин принадлежит к семейству анионных полисахаридов и представляет собой гликозаминогликан, структурно близкий к дерматанам и хондроитинам, и характеризующийся большими колебаниями молекулярной массы — от 3000 до 30 000 (в среднем 15 000), поскольку представляет собой не изолированное химическое соединение, а смесь кислых полисахаридных цепей, состоящую примерно из 45 моносахаридных остатков.

Цепи анионных полисахаридов, из которых состоит гепарин, составлены из переменных 1–4-связанных и различно сульфатированных остатков уроновой кислоты и D-глюкозамина. Остатки уроновой кислоты — это либо L-идуроновая кислота, либо D-глюкуроновая кислота. Глюкозаминовые остатки — либо N-сульфатированные, либо N-ацетилированные.

Гепарин входит в состав соединительной ткани и, подобно другим природным гликозаминогликанам, содержится во многих органах (печень, кишечник, легкие, мышцы, стенки артерий). К природным гликозаминогликанам (гликозаминоглюкуронам) относятся: гепарин, гиалуроновая кислота, хондроитин-сульфаты (A, B, C, D), гепаритин-сульфат (N-ацетил-гепаран-сульфат), кератан-сульфат.

В организме человека и животных гепарин синтезируется, накапливается и секретируется в тучных клетках (базофильных гранулах). Тучные клетки могут депонировать не только эндогенный гепарин, но и экзогенно вводимый.

В прошлом сложности, связанные с выделением и очисткой гепарина, были в основном обусловлены тем фактом, что он, как и другие гликозаминогликаны млекопитающих, в нативном состоянии представлен в форме протеогликана (ковалентно конъюгирован с протеином). Гепарины, используемые в фармакологических целях, образуются за счет ферментативного расщепления протеиновых участков. Биосинтез гепарина — многоступенчатый процесс, который включает четыре энзимные модификации полисахаридной основы. I этап подразумевает образование несульфатированного полисахарида, N-ацетилгепаразана, состоящего из чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина, вслед за чем происходит удаление N-ацетильных групп, которые замещаются N-сульфатными группами. Следующими этапами являются соответственно превращение большей части остатков D-глюкуроновой кислоты в L-идуроновую кислоту и, наконец, O-сульфатирование.

В результате формируется сульфатированный полисахарид линейной структуры, состоящий из гексозамина, индуроновой и глюкуроновой кислот, обладающий антикоагулянтными свойствами. Недавние исследования показали, что элонгация цепи и модификация могут происходить одновременно в процессе синтеза гепарина. Поскольку в процессе модификации не все свободные аминогруппы сульфатируются, это обеспечивает микрогетерогенность гепарина и формирование нефракционированной смеси полисахаридных цепей разной длины с молекулярной массой от 4500 до 40 000.

Коммерческие препараты гепарина получают из легких крупного рогатого скота и слизистой кишечника свиней. Однако различные коммерческие гепарины очень отличались друг от друга по антикоагулянтной активности и ряду других свойств (иммуногенность и пр.), поскольку были чрезвычайно гетерогенны по молекулярной массе и химической структуре. Условно были выделены высокомолекулярные гепарины, содержащие в основном фракции с молекулярной массой свыше 20 000, и гепарины с относительно низкой молекулярной массой, содержащие фракции с более низкой массой.

В настоящее время предпочтение отдается гепарину, полученному из слизистой кишечника свиней, поскольку он не содержит большого количества высокомолекулярных фракций, в отличие от «обычного» гепарина, и соответственно является менее «высокомолекулярным». Однако даже «свиной» гепарин чрезвычайно гетерогенен, и потому возможны различия даже между гепаринами, производимыми одной и той же фирмой, использующей в качестве источника гепарина только слизистую кишечника свиней. Объяснением этому является то, что нефракционированный гепарин — биопрепарат.

Механизм антикоагулянтного действия. *Антитромбин III.* Гепарин обладает небольшим прямым антикоагулянтным и антитромботическим эффектом. В основном его эффекты опосредуются несколькими протеинами плазмы — серпинами (ингибиторы сериновых протеаз), которые включают антитромбин III, гепарин кофактор II и TFPI (ингибитор внешнего пути свертывания).

В 1968 г. Abildgaard показал, что необходимым кофактором гепарина для проявления его антикоагулянтной активности является антитромбин III.

Антитромбин III — представитель семейства серпинов (Mr = 58 кДа). Антитромбин III считается первичным ингибитором коагуляции и направлен на большинство протеаз коагуляции (факторов IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa), так же как и на ферменты трипсин, плазмин и калликреин. Ингибиция наступает при возникновении стехиометрического комплекса между активным сайтом сериновой протеазы и Arg393–Ser394 связью антитромбина III. Наиболее чувствительными к ингибиции гепарином/антитромбином III являются тромбин и фактор Xa, причем чувствительность тромбина к ингибиции по сравнению с фактором Xa в 10 раз больше. Благодаря антитромбиновой активности гепарина достигается также ингибирование тромбинзависимой активации тромбоцитов и активация факторов коагуляции V и VIII.

Для эффективной ингибиции протеаз антитромбином необходим кофактор — гепарин. Без гепарина уровень ингибиции для тромбина и фактора Xa является 1×10^3 и 3×10^3 л/моль/с, соответственно. В присутствии гепарина эти цифры возрастают до

3×10^7 и 4×10^7 л/моль/с соответственно. Связывающий сайт для гепарина расположен на N-терминальном домене молекулы.

Гепарин обладает способностью ингибировать тромбин как за счет непосредственного связывания с ним (неспецифическое взаимодействие), так и опосредованно через антитромбин III. Связывание тромбина с АТ III представляет собой специфическое взаимодействие, которое осуществляется благодаря наличию в молекуле тромбина специфического пентасахаридного участка. Непосредственное взаимодействие тромбина с гепарином зависит от числа полисахаридных остатков в молекуле гепарина. Способность неспецифического связывания с тромбином не выявляется при количестве моносахаридных остатков в молекуле гепарина менее 18. Отношение анти-Ха-активности и антитромбиновой активности составляет 1 к 1.

Кофактор гепарина II (HC II). HC II (Mr = 62–72 кДа) подобен антитромбину в том, что активируется при связывании с гликозаминогликанами. Существование этого второго ингибитора и кофактора гепарина впервые показал в 1974 г. Briginshaw. Если антитромбин обладает выраженной антитромбиновой активностью, а также угнетает фактор Ха, то второй кофактор проявляет меньшую антитромбиновую активность и не угнетает фактор Ха.

Как и антитромбин, гепариновый кофактор II ингибирует протеазы, образуя 1:1 стехиометрический комплекс с энзимом. Протеаза атакует реактивный сайт гепаринового кофактора II, расположенный на С-конце молекулы, образуя ковалентную связь. Гепариновый кофактор II имеет бóльшую протеазную специфичность, чем антитромбин.

В то время как активация антитромбина зависит от наличия специфической пентасахаридной последовательности в цепи гепарина, гепариновый кофактор II может активироваться под влиянием множества различных агентов. Гепарины, гепараны и дерматан-сульфат — все способствуют ингибиции тромбина через гепариновый кофактор II, в то время как относительно низкосульфацированные вещества, такие как хондроитин 4-О или 6-О сульфат или гиалуроновая кислота, не активируют гепариновый кофактор II. Сульфатированные синтетические вещества также способны активировать гепариновый кофактор II. Его активирует как пентозанполисульфат, так и декстран-сульфат.

Механизм инактивации тромбина под действием HC II зависит от молекулярной массы гепарина и осуществляется при наличии не менее 24 моносахаридных остатков в его молекуле. Только одна треть дозы гепарина обладает способностью связываться с АТ III — веществом, обеспечивающим наибольшую антикоагулянтную активность гепарина. В обычных концентрациях остальные две трети дозы не обладают значительным антикоагулянтным эффектом. Однако при использовании высоких доз гепарина «неактивная» часть препарата также включается в работу и инактивировать тромбин по HC II-зависимому механизму. HC II-зависимый механизм также имеет клиническое значение при дефиците антитромбина III, например при нефротическом синдроме в условиях потери АТ III с мочой при массивной протеинурии или при наследственно обусловленном дефиците АТ III.

Еще одним антикоагулянтным механизмом гепарина является ингибирование образования фактора Ха за счет блокады продукции фактора IXa. Данный эффект не зависит от АТ III и HC II, проявляется при очень высоких концентрациях препарата и фактически не имеет клинического значения.

Таким образом, антикоагулянтные эффекты гепарина не являются гетерогенными: молекулярная масса гепарина колеблется от 3000 до 30 000; только треть молекул гепарина содержит пентасахаридные остатки, от которых зависит связывание с антитромбином III, кроме того, антикоагулянтная активность и скорость выведения гепарина из организма зависят от его молекулярной массы. Молекула гепарина с большой молекулярной массой быстрее выводится из организма по сравнению с низкомолекулярными фракциями. Высокомолекулярные фракции обладают способностью к взаимодействию с тромбоцитами, что способствует развитию тяжелого осложнения гепаринотерапии — гепарин-индуцированной тромбоцитопении, связанной с образованием антител к комплексу фактор тромбоцитов 4 (PF4) с гепарином.

Другие свойства НФГ. Из-за выраженного отрицательного заряда НФГ обладает способностью неспецифически связываться с белками плазмы крови, включая vWF, который обладает проагрегантным действием.

НФГ способствует высвобождению ингибитора пути тканевого фактора, что способствует его антикоагулянтному действию.

Вследствие угнетения формирования остеобластов и стимуляции остеокластов при применении НФГ в течение нескольких месяцев в высоких дозах возможно развитие остеопороза.

Фармакокинетика. Гепарин назначается внутривенно в виде постоянных инфузий и подкожно. При внутривенном введении действие начинается немедленно, а период полувыведения препарата составляет около 1 ч (30–150 мин в зависимости от дозы). При попадании в кровоток, гепарин связывается с белками плазмы, что снижает биодоступность НФГ при подкожном введении до 20–30%. В число этих протеинов входят гистидиновый гликопротеин, тромбоцитарный фактор 4, витронектин и фактор фон Виллебранда, белки острой фазы. Это свойство НФГ является причиной его изменчивого и часто непредсказуемого антикоагулянтного эффекта, неодинаковый ответ на терапию у разных пациентов, резистентность к гепарину. Учитывая довольно низкую биодоступность при подкожном применении, при назначении гепарина подкожно доза его должна быть больше, чем при внутривенном введении.

При назначении гепарина в дозе 35 000 ЕД в сутки на 2 приема антикоагулянтный эффект проявляется примерно через 30 мин, а максимума достигает через 3 ч. При необходимости в достижении срочного антикоагулянтного эффекта одновременно с начальной дозой гепарин вводится болюсно. Различие в биодоступности между внутривенным и подкожным применением гепарина наглядно показано в исследовании R. Hull и соавт. (1986): АЧТВ достигло терапевтического уровня через 2 ч после начала применения гепарина у 71% пациентов, которые получали гепарин внутривенно (30 000 ЕД/сут), и только у 37% пациентов, получавших гепарин подкожно (30 000 ЕД/сут); при этом в обоих случаев перед началом лечения болюсно вводилось 5000 ЕД гепарина.

Таким образом, количество вводимого гепарина лишь приблизительно определяет его биологический эффект. Этот аспект фармакокинетики гепарина породил в 1970-е годы два понятия: химическую гепаринемию и биологическую гепаринемию. Химическая гепаринемия подразумевает концентрацию молекул гепарина в крови, зависящую от объема циркулирующей крови (тромбоциты, эритроциты, лейкоциты), почечной элиминации, а биологическая гепаринемия подразумевает только ту концентрацию гепарина в крови, которая непосредственно обеспечивает антикоагулянтный эффект, т.е. способность молекул гепарина нейтрализовать тромбогенные факторы, что зависит от содержания АТ III и других естественных кофакторов гепарина, фибриногена, температуры, pH и пр.

Существует два механизма выведения гепарина из организма: 1) быстрая фаза элиминации — рецепторно-опосредованная интернализация гепарина эндотелиальными клетками и макрофагами, в которых происходит деполимеризация гепарина (клеточная сатурация); 2) медленный механизм — почечный. Быстрый клеточный механизм выведения имеет большее значение при применении низких доз гепарина, тогда как выведение высоких дох гепарина (> 35 000 ЕД/сут) осуществляется в основном за счет почек. Таким образом, между антикоагулянтным эффектом гепарина и дозой нет прямой корреляции. Биологический период полужизни гепарина возрастает от 30 мин после внутривенной инъекции 25 ЕД/кг до 150 мин при введении 400 Ед/кг.

Следует отметить, что даже в больших дозах гепарин не оказывает угнетающего влияния на основные гомеостатические системы организма: периферическое и коронарное кровоснабжение, дыхание, функцию почек, химические компоненты крови. При введении в организм натриевой соли гепарина последний соединяется с ионами кальция, поэтому появление кальциевой соли гепарина во многом способствовало избавлению от неблагоприятных эффектов декальцинирования.

При продолжительной гепаринотерапии следует помнить о двух моментах: во-первых, в процессе лечения происходит нормализация липидного обмена организма с исчезновением из кровотока тромбогенных липидов — важного фактора тромбофилии; во-вторых, происходит постепенное снижение активности антитромбина III, это вызывает угрозу гиперкоагуляции во время лечения, что диктует необходимость биологического контроля и коррекции дозы.

Время полураспада гепарина не является постоянным — оно зависит от вводимой дозы препарата. При внутривенном введении гепарината натрия период полураспада составляет 60–90 мин. Через 3–5 ч доза введенного гепарина полностью утилизируется. Большую роль в этом играет фермент гепариназа, находящийся в печени и почках. Около 20% начальной дозы гепарина выделяется с мочой. Необходимо также учитывать, что частично гепарин элиминируется из плазмы путем связывания с рецепторами эндотелиальных клеток и макрофагов. После чего гепарин интернализируется в виде комплекса гепарин–рецептор внутрь цитоплазмы этих клеток, где и расщепляется. Этот процесс ускоряется в острых клинических ситуациях, таких как фебрильная лихорадка, острый тромбоз и пр.

Другие факторы, оказывающие влияние на активность гепарина в плазме: доза, путь введения (внутри-

венно или подкожно), источник получения (слизистая оболочка свиньи или легкие быков), соль (натрий или кальций), молекулярный вес фракции (высокий или низкий), уровень циркулирующего в крови тромбоцитарного фактора 4, метаболический ацидоз, гипер-/гипотиреоидные состояния, почечная недостаточность, пожилой возраст, гемодиализ, лихорадка.

Следует отметить, что гепарин не проникает через плаценту и не секретируется в грудное молоко; кроме того, частота геморрагических осложнений во время беременности не отличается от таковой у небеременных [American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002]. Однако гепарин, как и любой другой антитромботический препарат, требует адекватного дозирования и терапевтического мониторинга.

Согласно последним данным экспериментальных исследований, время полувыведения гепарина у пожилых удлиняется.

Время полувыведения гепарина у пациентов с почечной недостаточностью также удлинено, что требует применения более низких доз; кроме того, отмечается и небольшое удлинение времени полувыведения у пациентов при гемодиализе.

Время полувыведения гепарина минимально удлинено у пациентов с заболеваниями печени, поскольку в выведении гепарина принимает участие ретикулоэндотелиальная система.

25.1.2. Терапия гепарином и противопоказания к ней

Лекарственные взаимодействия. Наиболее серьезной проблемой, связанной с применением гепарина, являются кровотечения. Часто они связаны с одновременным назначением других противотромботических препаратов или препаратов, не относящихся к противотромботическим, но обладающих потенцирующим эффектом.

Несмотря на широкое применение гепарина и учитывая, что гепарин обладает способностью вытеснять другие препараты из их соединений с альбумином и другими протеинами плазмы, существует немного наблюдений эффектов взаимодействия гепарина с другими препаратами. Наиболее часто отмечается взаимодействие с нитроглицерином, поскольку оба препарата используются вместе при остром коронарном синдроме. Хотя в мировой литературе встречаются противоречивые сообщения о влиянии нитроглицерина на эффект гепарина (от полного отрицания взаимодействия до утверждения о наличии достоверной связи между приемом нитроглицерина и снижении антикоагулянтного эффекта гепарина), последние исследования все же свидетельствуют о взаимодействии этих лекарственных средств. При применение нитратов возможно уменьшение антикоагулянтного действия НФГ. Отмечается значительное снижение соотношения АЧТВ и уровня гепарина в плазме на фоне неизмененных уровней АТ III и PF4 у пациентов, получающих гепарин, что свидетельствует о том, что нитраты, скорее всего, увеличивают клиренс гепарина. Тем не менее данный эффект не столь значителен, и доза гепарина может корригироваться с помощью контроля АЧТВ.

К другим препаратам, которые могут снижать антикоагулянтную активность гепарина, относятся антигистамины, сердечные гликозиды, тетрациклины, никотин.

К препаратам, потенцирующим антикоагулянтный эффект гепарина, относятся стрептомицин, гентамицин, эритромицин, фенилбутазон, индометацин, сульфинпиразон, клофибрат, пенициллин (при парентеральном введении), цефалоспорины, хинин и тироксин.

При выраженном метаболическом ацидозе эффект гепарина снижается, поэтому предшествующая коррекция этого состояния является непременным условием последующей гепаринотерапии. Восстановление КЩС должно предшествовать назначению гепарина.

При резком снижении антитромбина III лечебный эффект гепарина не проявляется: при этом переливание свежезамороженной плазмы или концентрата АТ III увеличивает эффективность гепаринотерапии.

Мониторинг при терапии гепарином. Контроль антикоагулянтной терапии при применении НФГ производится путем определения АЧТВ. Следует добиваться значений АЧТВ, в 1,5–2,5 раза превышающих норму. Первый раз АЧТВ определяется через 6 ч после введения НФГ. В первые сутки рекомендуется определять АЧТВ каждые 6 ч, а в дальнейшем, если АЧТВ не выходит за рамки терапевтических значений, определять АЧТВ 1 р./сут. Наиболее точно антикоагулянтный эффект гепарина характеризует его концентрация в крови или анти-Ха-активность (целевые значения 0,3–0,7 ЕД/мл).

Резистентность к гепарину. О резистентности к гепарину говорят при необходимости применения больших доз гепарина (более 35 000 ЕД/сут) для достижения терапевтических значений АЧТВ. Установлен целый ряд патогенетических механизмов гепаринорезистентности:

akusher-lib.ru

- дефицит антитромбина III (как в результате наследственного дефекта гемостаза, так и приобретенного характера: ДВС-синдром, нефротический синдром, энтеропатии);
- увеличение скорости выведения гепарина;
- повышенное содержание белков, связывающих НФГ (связывание НФГ с PF4 тромбоцитов, повышение уровня фактора VIII, фибриногена, который является острофазовым показателем и увеличивается в условиях системного воспалительного ответа).

Одной из самых частых причин гепаринорезистентности является повышение уровня фактора VIII. При этом даже высокие дозы гепарина не ингибируют избыток фактора VIII. Активность фактора VIII, как уже упоминалось выше, является одним из определяющих факторов величины АЧТВ. Таким образом, при увеличении в крови уровня фактора VIII наблюдается диссонанс между небольшим увеличением АЧТВ и высоким уровнем гепарина, определяемым по анти-Ха-активности. По данным рандомизированного контролируемого исследования M. Levine и соавт. (1994), частота рецидивов тромбоэмболических осложнений у пациентов с гепаринорезистентностью при применении высоких доз гепарина под контролем АЧТВ и при применении более низких доз гепарина под контролем концентрации препарата в крови (0,35–0,7 ЕД/мл) не отличалась. Таким образом, у пациентов с резистентностью к гепарину (у которых для достижения терапевтических значений АЧТВ необходимо введение более 40 000 ЕД гепарина в сутки) терапию рекомендуется проводить под контролем концентрации гепарина в крови.

Осложнения гепаринотерапии. *Геморрагические осложнения.* Наиболее характерными осложнениями гепаринотерапии являются кровотечения. В среднем геморрагические осложнения развиваются у 5% пациентов, получающих терапевтические дозы гепарина. Фатальные геморрагические осложнения составляют 7 на 1000 курсов терапии. Развитие кровотечений в большей степени зависит от общей суточной дозы, чем от метода введения гепарина, что объясняет более частое развитие геморрагий при прерывистом внутривенном введении гепарина, так как для достижения терапевтического уровня антикоагуляции необходимы более высокие суточные дозы.

Риск геморрагий повышается и при одновременном назначении антитромбоцитарных препаратов, тромболитиков и других препаратов, потенцирующих антикоагулянтный эффект гепарина.

Риск геморрагических осложнений повышается и при ряде клинических состояний, таких как почечная недостаточность, пептическая язва, открытая раневая поверхность, пожилой возраст (старше 60 лет).

Одними из возможных осложнений являются ГИТ I и ГИТ II, которые буду обсуждаться в отдельной главе.

Остеопороз. Остеопороз развивается обычно при длительной терапии гепарином (более 6 мес.), что важно учитывать при ведении беременных, которым в ряде случаев показана перманентная антикоагуляция в течение всего гестационного процесса, часто в условиях гипокальциемии, свойственной беременности. Однако чаще остеопороз развивается при назначении терапевтических доз (обычно >15 000 ЕД в сутки). Эпидемиологические данные о частоте развития остеопороза при беременности весьма ограничены, кроме того, необходимо учитывать, что беременность сама по себе является фактором риска остеопороза. При длительном применении высоких доз гепарина наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани. В рандомизированном исследовании R. Howeel и соавт. (1983) частота компрессионных переломов позвоночника при применении НФГ на протяжении беременности составила 5%. По другим данным, частота симптомных переломов позвоночника вследствие остеопороза наблюдалась у 2,2% пациенток, принимавших НФГ в течение беременности, при этом риск переломов прямо зависел от дозы препарата [Dahlman et al., 1993].

Согласно последним данным, остеопороз является нечастым осложнением терапии гепарином и наблюдается примерно в 5% случаев при длительном применении высоких доз препарата [Bick et al., 2006]. При применении НМГ риск остеопороза ниже, чем при использовании НФГ. При длительности терапии более 6 месяцев в дозе 20 000 ЕД /сут или более 3 мес. в дозе, превышающей 20 000 ЕД/сут, рекомендовано проводить денситометрию. Денситометрия также показана при планировании длительной терапии (более 1 года) с применением НФГ или НМГ до начала лечения и в процессе лечения. При выявлении признаков остеопороза при необходимости продолжения терапии могут применяться такие препараты, как алендронат. Кроме того, профилактически во время беременности рекомендуется прием препаратов кальция в суточной дозе 1500 мг.

Механизмы развития остеопороза до сих пор не ясны. Возможно, гепарин прямо активирует остео-

класты, снижая активность остеобластов, потенцирует активность коллагеназы и/или, возможно, нарушает метаболизм витамина Д. Известно, что гепарин не оказывает действия на функцию паратгормона.

Кожные реакции. Одним из возможных осложнений являются кожные реакции. В большинстве случаев это папулы или эритемы в местах подкожных инъекций, не превышающие 1 см в диаметре. Возможно также развитие аллергических реакций по типу крапивницы. В систематическом обзоре 64 исследований по применению НМГ у беременных кожные реакции отмечались у 1,8% пациенток, при этом частота данного осложнения была выше при использовании далтепарина и надропарина по сравнению с эноксапарином [Greeg, Nelson-Piercy, 2005].

Тяжелым осложнением являются гепарин-индуцированные кожные некрозы. Они могут развиться как при подкожном, так и при внутривенном введении гепарина и проявляются чаще на 5–10-й день после начала лечения в основном на конечностях, лице и брюшной стенке. Первоначально образуются эритематозные высыпании, которые быстро трансформируются в буллы с геморрагическим содержимым и некротизируются. Патофизиологические механизмы этого явления до конца не ясны. У большинства пациентов выявляются антитела к PF4 тромбоцитов (как при ГИТ), а в 25% случаев наблюдается развитие клинических симптомов ГИТ II. При появлении кожных некрозов необходима срочная отмена НФГ или НМГ.

Анафилактические реакции. Реакции гиперчувствительности редки и обычно развиваются у пациентов, ранее получавших гепарин. В основном эти реакции связаны с недостаточной «очисткой» различных коммерческих гепаринов. Критическим является срочное прекращение введения препарата.

Эозинофилия. В 5–10% случаев при терапии НФГ/НМГ наблюдается развитие эозинофилии, которая в большинстве случаев не сопровождается клиническими проявлениями (кожными реакциями, другими аллергическими реакциями). Восстановление нормальной формулы крови происходит через 4–8 нед. после отмены препарата.

Повышение уровня печеночных трансаминаз крайне редко наблюдается при гепаринотерапии, есть данные об одновременном развитии тромбоцитопении. Хотя механизм этого феномена не ясен, существует клиническое сходство с HELLP-синдромом у беременных. В основном гиперферментемия наблюдается при длительном применении гепарина. Уровень печеночных ферментов возвращается к нормальным значениям после отмены препарата.

Другие осложнения. Возможными осложнениями гепаринотерапии являются гипоальдостеронизм и, как следствие, натрийурия и гиперкалиемия. Часто это связано с супрессией высвобождения альдостерона и, отчасти, со снижением количества и аффинности рецепторов ангиотензина I. Частота этого осложнения — 5–7%, однако редко возможно развитие клинических проявлений при наличии сопутствующих состояний — нарушении функции почек, сахарном диабете или применении калийсберегающих диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Противопоказания. Несмотря на то что гепарин имеет широкие показания, прежде чем перейти к изложению показаний к его применению, следует отметить, что игнорирование противопоказаний может не только дискредитировать гепаринотерапию, но и иметь тяжелые последствия.

Противопоказаниями к гепаринотерапии являются аллергия к препарату, эпизоды ГИТ II в анамнезе, а также наследственные и приобретенные дефекты гемостаза, предрасполагающие к геморрагиям (гемофилии, тромбоцитопении, тромбоцитопатии, гипофибриногенемия, гипотромбинемия и пр.), при которых минимальная гепаринемия может спровоцировать опасные для жизни кровотечения или, редко, тромбозы и тромбоэмболии (в случае наличия гепаринзависимых антител и/или ГИТ II в анамнезе). При этом следует учитывать, что гипотромбинемия, вызванная назначением антагонистов витамина К, является лишь временным противопоказанием к гепаринотерапии — на период действия оральных антикоагулянтов.

Противопоказаниями к применению гепарина являются тромбоцитопения менее 100×10^9/л, активное кровотечение (за исключением ДВС-синдрома).

В связи с повышенным риском кровотечений с осторожностью следует применять гепарин у пожилых пациентов (старше 60 лет), при наличии почечной и печеночной недостаточности.

Применение малых доз гепарина, не сопровождаясь увеличением частоты геморрагических осложнений, обеспечивает надежный противотромботический эффект. Однако следует отметить, что даже применение профилактических доз гепарина может осложниться кровотечением, если не учитывать возможное потенцирование антикоагулянтного эффекта другими одновременно применяемыми лекарственными средствами. Риск кровотечений при гепаринотерапии возрастает при применении высо-

ких доз препарата, при одновременном проведении тромболитической терапии или применении тромбоцитарных рецепторов IIb/IIIa (подобная комбинация используется при проведении чрескожных вмешательств на коронарных артериях). Следует избегать одновременного применения больших доз гепарина и декстранов, а также антиагрегантов и оральных антикоагулянтов. Исключением является переход с малых доз гепарина на оральные антикоагулянты.

Являясь составной частью инфузионной терапии, декстраны оказывают благоприятное влияние на систему микроциркуляции. На систему гемокоагуляции декстраны оказывают многоплановое действие. Следует помнить, что эти препараты снижают структурную свертываемость, что часто приводит к формированию рыхлого сгустка неправильной структуры, легко поддающегося лизису плазмином. Поэтому сочетание гепарина с декстраном требует от врача мер, предупреждающих геморрагические осложнения в процессе сочетанной терапии. К таким мерам относятся: во-первых, уменьшение количества вводимого гепарина и декстранов; во-вторых, контроль сочетанной терапии должен включать и оценку структурного аспекта коагуляции (с помощью тромбоэластографии).

Во избежание геморрагических осложнений внутривенную инфузию гепарина прекращают за 4–6 ч до оперативного вмешательства, подкожные инъекции гепарина отменяют за 24 ч до операции или заменяют их на внутривенную инфузию при высоком риске тромбоэмболических осложнений.

25.1.3. Тактика при кровотечениях, связанных с применением гепарина

Одним их самых опасных осложнений терапии гепарином являются геморрагические осложнения. Антагонистом гепарина является протамина сульфат, который обладает свойствами основания и связывает положительно заряженный гепарин с образованием нерастворимого комплекса. Источником получения протамина сульфата является сперма рыб. Период полужизни протамина сульфата составляет в среднем 90 мин. Вводят препарат внутривенно; 1 мг протамина нейтрализует 100 ЕД гепарина. Таким образом, если кровотечение возникло сразу после болюсного введения гепарина в дозе 5000 ЕД, потребуется болюсное введение 50 мг протамина. При возникновении геморрагических осложнений на фоне постоянной внутривенной инфузии гепарина, при расчете дозы протамина учитывается доза введенного гепарина за последние несколько часов, так как период полужизни гепарина не велик и составляет примерно 60 мин. Так, при скорости инфузии 1250 ЕД/ч доза протамина должна составить 30 мг. Через 30 мин после прекращения внутривенного введения НФГ используется половинная доза протамина сульфата. Для нейтрализации антикоагулянтного эффекта гепарина при подкожном введении может потребоваться длительная инфузия протамина под контролем АЧТВ. Первоначально контроль АЧТВ проводят через 5–15 мин после введения протамина сульфата и далее по необходимости.

Одним из осложнений при применении протамина являются аллергические реакции (такие как гипотензия, брадикардия, вплоть до анафилактического шока). Отчасти их можно избежать, вводя протамина сульфат медленно (в течение 1–3 мин). Пациенты, получавшие ранее протаминсодержащий инсулин, имеющие аллергические реакции на рыбу или у которых протамина сульфат применялся ранее, представляют группу риска по развитию аллергических реакций вплоть до анафилактического шока. У таких пациентов перед введением протамин целесообразно ввести антигистаминный препарат или глюкокортикоид.

25.2. Низкомолекулярный гепарин

25.2.1. Характеристика группы препаратов

Несмотря на множество плюсов применения обычного, нефракционированного или, иначе, высокомолекулярного гепарина, он обладает рядом нежелательных побочных эффектов, которые в основном предопределены его структурой. НФГ представляет собой, как уже указывалось, смесь кислых макромолекулярных цепей сульфатированных анионов мукополисахаридов с высоковариабельной молекулярной массой от 4000 до 40 000 Да.

Основные эффекты НФГ — антитромбиновый и анти-Ха. Он является катализатором образования комплексов АТ III с тромбином, а также НС II-тромбин и комплексов АТ III с рядом факторов свертывания (Ха, XIIa, XIa, IXa). Кроме того, характерна высокая аффинность к фактору фон Виллебранда. Для ингибирования тромбина необходимо, как минимум, наличие не менее 18 сахарных остатков в молекуле гепарина, что имеет место при молекулярной массе не менее 5400 Да. Соотношение у НФГ активности анти IIa/анти-Ха составляет 1:1.

Вследствие гетерогенности структуры НФГ имеет низкую биодоступность (30%), так как связывается с множеством белков, клеток (макрофаги, клетки

akusher.ru

эндотелия и т.д.), кроме того, НФГ подвержен влиянию антигепаринового фактора тромбоцитов (фактор 4), образуя комплекс гепарин–фактор 4. Это чревато возникновением гепариновой иммунной тромбоцитопении вследствие образования антител к этому комплексу. Такая тромбоцитопения часто осложняется тромбозами.

Негеморрагические осложнения, которые во многом ограничивают применение гепарина, обусловлены антитромбинзависимыми механизмами и его способностью к взаимодействию с различными белками организма, включая тромбоцитарные, плазменные, эндотелиальные. Так, с феноменом связывания с белками связан вариабельный антикоагулянтный эффект, феномен гепаринорезистентности. Взаимодействие гепарина с эндотелиоцитами и макрофагами обусловливает свойство дозозависимого выведения из организма. Кроме того, гепарин не в состоянии инактивировать фактор Ха в составе протромбиназного комплекса и тромбин, связанный с фибрином или с субэндотелиальным матриксом. Таким образом, антикоагулянтный эффект гепарина существенно изменяется под влиянием фибрина, белков плазмы, эндотелия, тромбоцитарных факторов. На поверхности тромбоцита фактор Ха оказывается защищенным от воздействия гепарина, кроме того, тромбоциты ингибируют функцию тромбина за счет экспрессии PF4, нейтрализующего гепарин.

Одним из нежелательных эффектов гепарина является также его способность уменьшать уровень AT III при использовании больших доз, что также может вызвать состояние гиперкоагуляции и стать причиной тромбоза. Понятно, что увеличение дозы гепарина в такой ситуации не приводит к антикоагулянтному эффекту.

При внутривенном введении время полужизни гепарина составляет 2 ч, что требует частого его введения; при подкожном введении время полужизни НФГ увеличивается за счет длительного всасывания из подкожного депо: в этом случае возможно применение НФГ 2 р./сут через 12 ч. Применение гепарина связано с определенными техническими трудностями, в частности необходимостью длительных внутривенных инфузий, частых подкожных инъекций, постоянного лабораторного контроля. К другим побочным эффектам НФГ относится остеопороз, алопеция, некроз кожи; возможно проявление реакции гиперчувствительности.

В результате исследований, проводимых последние 20 лет, посвященных поиску форм гепарина, которые бы наилучшим образом отвечали соотношению структура–активность, был синтезирован низкомолекулярный гепарин, который включал фракции с более короткими молекулярными цепями с лучшим антитромботическим эффектом.

Химическая структура. НМГ получают путем деполимеризации НФГ, молекулярная масса их колеблется в пределах от 4 до 8 кДа. Деполимеризация может быть осуществлена химическим, энзиматическим и физическим методом (излучение). На сегодняшний день существует множество НМГ, производимых разными странами и различными методами, что обусловливает и некоторые отличия в биологической активности этих препаратов (табл. 25.1). При подборе терапии следует учитывать, что различные препараты НМГ обладают различными свойствами, что может отразиться на их клинической эффективности. Таким образом, результаты, полученные в исследованиях с использованием одного препарата НМГ, нельзя переносить на другие препараты данной группы. При выборе препарата и режимов его применения необходимо руководствоваться данными об эффективности и безопасности каждого конкретного препарата для каждого показания в отдельности.

Фармакокинетика. Изменение структуры молекулы гепарина, т.е. уменьшение молекулярной мас-

Таблица 25.1

Сравнительная характеристика препаратов низкомолекулярного гепарина

Препарат	Средняя молекулярная масса, Да	Отношение анти-Ха-активности и антитромбиновой активности
Надропарин кальция (фраксипарин)	4300	3,6
Эноксапарин натрия (клексан)	4500	3,8
Далтепарин натрия (фрагмин)	6000	2,7
Ревипарин натрия (кливарин)	3900	3,5
Тинзапарин натрия (инногеп)	4500	1,9
Бемипарин натрия (цибор)	3600	8

akusher.ru

сы почти в 3 раза, повлекло за собой и изменения в фармакодинамике и фармакокинетике. Для НМГ характерны более высокая биодоступность, чем у НФГ, — почти 100%, бóльший период полужизни; они меньше связываются с различными белками, клетками; проявляют меньшую аффинность к фактору фон Виллебранда; почечный клиренс намного превалирует над клеточным (что важно учитывать у больных с почечной недостаточностью, особенно при клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин); намного меньше, чем НФГ, связываются с клетками эндотелия, что также обеспечивает длительную циркуляцию препарата в плазме крови (в 2–4 раза больше по сравнению с НФГ). Максимальный уровень анти-Ха-активности в плазме достигается через 3–4 ч и сохраняется 12 ч и более. Вследствие высокой биодоступности, более длительного периода полужизни, отсутствия зависимости клиренса от дозы препараты антикоагулянтный эффект НМГ более предсказуем по сравнением НФГ. Для поддержания необходимого уровня антикоагуляции достаточно введения НМГ 1–2 р./сут.

При беременности фармакокинетика НМГ может меняться вследствие увеличения объема распределения препарата и увеличения скорости его клиренса, поэтому при беременности предпочтительно применять НМГ 2 раза в сутки. Сравнительная характеристика НМГ и НФГ представлена в табл. 25.2.

Механизм действия НМГ. *Основное отличие* механизма действия НМГ на систему гемостаза от НФГ состоит в том, что НМГ обладают в основном анти-Ха-активностью т.е. антитромбиновой.

Антикоагулянтный эффект НФГ, как известно, зависит от уникального пентасахарида, который связываясь с АТ III, потенцирует ингибицию тромбина и фактора Ха антитромбином. Однако только около $^{1}/_{3}$ всех молекул гепарина содержит эту уникальную пентасахаридную последовательность. Именно пентасахаридная последовательность обусловливает высокую аффинность к АТ III. Таким образом, почти $^{2}/_{3}$ гепарина обладает минимальной антикоагулянтной активностью при терапевтических концентрациях, которые применяются в клинике. Для ингибиции тромбина гепарин должен формировать «мост», соединяющий АТ III и тромбин, однако для ингибиции FXa такое взаимодействие не требуется. Молекулы гепарина с количеством сахаридных единиц менее 18 неспособны одновременно связывать тромбин и АТ III и в результате не могут катализировать ингибицию

Таблица 25.2

Сравнительная характеристика НФГ и НМГ

Критерий	НФГ	НМГ
Молекулярная масса	В среднем 15–20 тыс. Да	В среднем 5400 Да
Биодоступность	30%	100%
Элиминация из организма	Клеточная сатурация	В основном почки
Способность связываться с эндотелиальными клетками	+	—
Противотромбоэмболический эффект обусловлен	В основном антитромбиновой активностью	На 30% — анти-Ха-активность, на 70% — через высвобождение TF
Гипокоагуляция	Вызывает	Не вызывает
АЧТВ	Удлиняет	В профилактических дозах не удлиняет; в терапевтических — незначительно
Рикошетные тромбозы	+	—
Аутоиммунная тромбоцитопения	+	*Очень редко*
Необходимость лабораторного контроля	+	То же
Трансплацентарный переход	—	—
Осложнения терапии: геморрагии, алопеция, остеопороз	+	Редко
Повышение проницаемости сосудистой стенки	+	—
Дозозависимый клиренс	+	—
Ингибиция связывания фактора Ха с тромбоцитами	—	+
Ингибиция функции тромбоцитов	++	++++
Количество сахаридных единиц	40–50	13–22

Примечание: НМГ — низкомолекулярный гепарин; НФГ — нефракционированный гепарин.

akusher.ru

тромбина. Фракции гепарина, содержащие меньшее количество сахаридов, способны катализировать ингибицию фактора Ха, при этом АТ III обеспечивает высокую аффинность пентасахаридной последовательности. Поскольку молекулы НМГ в большем количестве содержат фракции с массой менее 5000 Да, они в основном обладают анти-Ха-активностью.

Однако если в состав НМГ входят фракции, имеющие массу более 5400 Да, что эквивалентно наличию более 18 дисахаридных остатков, то также проявляется анти-IIa-активность. Так, для одного из первых НМГ, фраксипарина, молекулярная масса которого в среднем составляет 4500 Да, благодаря наличию фракций с молекулярной массой больше 5400 Да, характерно соотношение активностей анти-IIa/анти-Ха = 1:4.

Характерно также, что нефракционированный гепарин не способен ингибировать фактор Ха, связанный с тромбоцитами, в отличие от НМГ.

НМГ способствуют также активации фибринолиза путем освобождения из эндотелия тканевого активатора плазминогена t-PA; кроме того, они меньше подвержены действию антигепаринового фактора 4 тромбоцитов и, соответственно, реже вызывают гепариновую иммунную тромбоцитопению.

Долгое время противотромботический эффект НМГ связывали исключительно с анти-Ха-активностью, пока не выяснилось, что только 30% активности НМГ осуществляется через АТ III, а 70% — через т.н. ингибитор внешнего пути свертывания TFPI и другие фармакологические эффекты (такие как высвобождение из эндотелия антиагрегантных субстанций (простациклин) и пр.). Это объясняет, почему у пациентов сохраняется «антитромботическое состояние» после подкожного введения профилактической дозы НМГ (фраксипарина) в течение 24 ч, несмотря на то что уже через 12 ч после инъекции анти-Ха-активность не обнаруживается.

К эффектам НМГ, не связанным с взаимодействием с АТ III, относятся высвобождение TFPI, взаимодействие с гепарин-кофактором II, ингибиция прокоагулянтного действия лейкоцитов, активация фибринолиза, связывание с белками, модуляция сосудистого эндотелия (рецепторно- и нерецепторно-обусловленная).

Благодаря успехам в области исследования системы гемостаза на сегодняшний день известно, что в генезе большинства тромботических проявлений огромную роль играет активация внешнего пути свертывания и выделение в кровь тканевого фактора TF. Этот механизм является доминирующим во время беременности, в перинатальном и послеоперационном периодах, при гнойно-септических заболеваниях, АФС, ожирении, онкологических заболеваниях, множестве кардиоваскулярных заболеваний и ряде связанных с ним состояний (пороки сердца, нестабильная стенокардия, атеросклероз, искусственные клапаны сердца, наличие кава-фильтра, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика), а также при ряде тяжелых состояний: ТЭЛА, острый респираторный дистресс-синдром легких, отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами и др.

TFPI-фактор, или LACI-фактор (липопротеин-ассоциированный ингибитор коагуляции), является мощным естественным ингибитором внешнего пути свертывания. НМГ значительно повышают его уровень в крови. Он контролирует обусловленный фактором Ха отрицательный feed-back-механизм и ингибирует комплексы TF/VII/ФЛ и TF/VIIa/ФЛ/Ха, которые через образование протромбиназы ведут к генерации тромбина и, затем, фибрина. Для TFPI характерны и другие потенциально антитромботические фармакологические свойства.

1. Ингибитор образования протеаз.
2. Прямой ингибитор фактора Ха и эластазы.
3. Ингибитор обусловленной тканевым фактором активации тромбоцитов и макрофагов.
4. Взаимодействие с липопротеинами низкой платности с изменением их патологической роли (особенно при атеросклерозе).
5. Взаимодействие с сосудистым эндотелием.
6. Модуляция эндогенных гликозаминогликанов.
7. Нейтрализация эндогенно образующегося тканевого фактора.
8. Регуляторная функция.

В нормальных физиологических условиях TFPI первично синтезируется в микроваскулярном эндотелии и в небольших количествах мегакариоцитами и макрофагами и не синтезируется нормальными гепатоцитами или эндотелием крупных сосудов (большого калибра); незначительные количества TFPI исходят из фибробластов, однако при активации этих клеток уровень TFPI увеличивается в 6–8 раз.

Таким образом, *in vivo* существует 3 пула TFPI: 80–85% связано с гликозаминогликанами эндотелиоцитов, 10% связано с липопротеинами в плазме и 3% представлено в тромбоцитах. TFPI имеет молекулярную массу 42 000 Да и включает в себя 3 участка с ингибиторной активностью.

Ингибиция каталитической активности комплекса TF/FVIIa/ФЛ/Ха осуществляется в два этапа.

1. Средний домен TFPI связывает фактор Xa.
2. Первый домен TFPI связывает фактор VIIa в комплексе TF/VII/ФЛ.

Функция III домена не совсем ясна, хотя известно, что благодаря наличию С-терминального катионного «хвоста» TFPI может связываться с гликозаминогликанами на поверхности клеток.

В экспериментальных условиях при применении синтетических TFPI (синтезирован как TFPI с I и II доменами, так и TFPI, включающий все три домена) была установлена их протекторная роль в возникновении тромбозов и ДВС-синдрома, обусловленных введением тканевого тромбопластина и эндотоксина. Кроме того, был изучен эффект TFPI на рестеноз после повреждения интимы на модели животных. TFPI значительно снижал частоту возникновения рестенозов, обусловленных гиперплазией интимы после артериальных вмешательств. Это свидетельствует об особой роли TFPI при множестве кардиоваскулярных заболеваний и состояний, протекающих с TF-индуцированной гиперкоагуляцией, таких как нестабильная стенокардия, атеросклероз, искусственные клапаны сердца, кава-фильтр, чрескожная транслюминальная ангиопластика.

Возвращаясь к эффектам НМГ, следует отметить, что независимо от патогенетического механизма тромбозов общим для них является активация тромбинового пути, и преимуществом НМГ является их способность препятствовать образованию тромбина различными путями. Если же учесть меньшую зависимость противотромботического эффекта НМГ от уровня АТ III, чем у НФГ, то можно думать о более успешном применении НМГ у больных с дефицитом АТ III.

Таким образом, НМГ влияет на все компоненты механизма гемостаза: эндотелий, тромбоциты, факторы коагуляции, фибринолитическую систему.

Однако по последним данным эффекты гепарина могут быть обусловлены не только его антикоагулянтными свойствами. На сегодня доказана взаимосвязь процессов воспаления и коагуляции, которые могут взаимно активировать друг друга, приводя к формированию порочного круга. Так, помимо функции инициатора процессов коагуляции, тканевой фактор обладает еще и провоспалительной активностью, и его экспрессия значительно возрастает под влиянием провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β). Тромбин и фактор Xa, взаимодействуя с рецепторами из семейства PARs (рецепторы, активируемые протеазами), активируют продукцию провоспалительных цитокинов и процессы пролиферации, являющиеся ключевым звеном патогенеза атеросклероза, опухолевого роста.

В последнее время пристальное внимание уделяется изучению влияния НМГ на процессы воспаления и возможность его применения для лечения различных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, бронхиальную астму, аутоиммунные и сердечно-сосудистые заболевания. Так, НМГ обладает способностью ингибировать лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия, являющиеся ключевым звеном процессов воспаления [Salas et al., 2000]. Наличие анти-Xa-активности позволяет блокировать не только коагуляцию, но и процессы воспаления. НМГ обладает также антицитокиновым свойством вследствие подавления продукции важнейшего провоспалительного цитокина TNF-α. НМГ способен подавлять экспрессию TF, индуцированную под влиянием противовоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β). Ключевым этапом воспалительного ответа является взаимодействие лейкоцитов при помощи Р-селектинов с сосудистой стенкой. Показано, что гепарин обладает способностью блокировать такое взаимодействие, что еще раз подтверждает наличие у данного препарата противовоспалительных свойств. В настоящее время ведется разработка и испытания модифицированных производных гепарина, которые в меньшей степени влияют на коагуляцию и основной задачей которых является подавление воспалительного отсвета [Gao et al., 2005]. Интересно, что, по последним данным, НМГ обладает большей противовоспалительной активностью по сравнению с НФГ. Так, в экспериментальном исследовании A. Vignoli и соавт. (2006) далтепарин в большей степени, чем НФГ, препятствовал экспрессии TF в культуре эндотелиальных клеток под действием компонента клеточной стенки бактерий липополисахарида, и в отличие от НФГ способствовал экспрессии тромбомодулина. Современные представления о механизме действия НМГ представлены на рис. 4.10 (см. гл. 4).

Механизмы действия НМГ:

1. Антикоагулянтный эффект достигается за счет:
   - анти-Xa-активности и антитромбиновой активности;
   - высвобождения TFPI.
2. Механизмы противовоспалительной активности:
   - ингибирование лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий;
   - антицитокиновые свойства (подавление экспрессии TNF-a);
   - подавление экспрессии TF на эндотелии.

akusher.ru

3. Активация фибринолиза:
   - увеличение синтеза тканевого активатора плазминогена TFPI.

Основные преимущества НМГ перед НФГ. Благодаря меньшей молекулярной массе и большей биодоступности НМГ дольше циркулирует в крови и обеспечивает продолжительный противотромботический эффект в значительно меньших суточных дозах. Поэтому возможно однократное подкожное введение препарата в сутки; препараты (в частности фраксипарин) не вызывают образование гематом в области инъекций. Пик анти-Ха-активности достигается в течение 3–5 ч, при этом антикоагулянтный ответ на НМГ более предсказуемый по сравнению с НФГ. Период полувыведения НМГ более длительный, чем у НФГ (5–6 ч), и не является дозозависимым.

Одно из важнейших качественных отличий НМГ от НФГ — способность существенно не удлинять такие показатели, как АЧТВ, ТВ и др., что связано преимущественно с воздействием на фактор Ха и ингибицией внешнего пути свертывания.

НМГ в гораздо меньшей мере подвержены влиянию антигепаринового фактора 4 тромбоцитов, соответственно крайне редко вызывают тромбоцитопению и не вызывают гепарин-индуцированные тромбозы.

НМГ обладают рядом преимуществ перед нефракционированным гепарином.

- Хорошая биодоступность и быстрое всасывание при подкожном введении.
- Более предсказуемое антикоагулянтное действие.
- Меньший риск геморрагических осложнений.
- Отсутствие необходимости в регулярном лабораторном контроле в период лечения.
- Длительность действия и возможность подкожного введения 1–2 раза в сутки.
- Минимальный риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, так как НМГ практически не взаимодействует с тромбоцитами и фактором 4 тромбоцитов. НМГ обладают рядом преимуществ перед нефракционированным гепарином.
- Меньший риск развития остеопороза.

Контроль терапии НМГ. Учитывая механизмы действия НМГ и результаты применения их в широкой клинической практике, большинство исследователей склоняются к мысли, что нет необходимости в лабораторном контроле при использовании НМГ в терапевтических и тем более в профилактических целях. Оценку антикоагулянтного эффекта НМГ можно проводить по определению анти-Ха-активности. Оптимальное время для определения анти-Ха-активности — через 4 ч после подкожной инъекции НМГ. В большинстве случаев при выборе дозы НМГ можно ориентироваться только на массу тела больного. Контроль анти-Ха-активности требуется у пациентов с почечной недостаточностью, ожирением, антифосфолипидным синдромом, а также при беременности, особенно у пациенток с высоким риском тромбоэмболических осложнений (например, при наличии искусственных клапанов сердца).

Большое значение в диагностике тромбофилических состояний, установлении показаний для антикоагулянтной терапии, контроль ее эффективности и коррекции доз имеет определение маркеров тромбофилии: D-димера, TAT, F1+2.

25.2.2. Вопрос о безопасности низкомолекулярных гепаринов при беременности

Долгое время вопрос трансплацентарного перехода НМГ оставался открытым. Однако в настоящее время уже известно, что НМГ не проникают через плаценту. Благодаря этому появилась возможность широкого применения НМГ в акушерской практике, в особенности у беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, с антифосфолипидным синдромом и при целом ряде состояний, сопровождающихся тромбофилией и внутрисосудистым свертыванием крови. Учитывая эффекты НМГ на внешний путь свертывания крови и эндотелий, появляется заманчивая перспектива использования НМГ с целью профилактики эндотелиальных изменений и воспалительного ответа, свойственных гестозам. Тромбофилическое состояние, хронический ДВС-синдром, АФС и клинические проявления этих состояний при беременности (гестозы, внутриутробная задержка роста плода, тромбоэмболические осложнения) неизменно сопровождаются не только активацией коагуляции, но и неразрывно связанной с ней активацией системного воспалительного ответа. На сегодняшний день получены данные не только об антикоагулянтных свойствах НМГ, но и о его противовоспалительной активности, что делает применение НМГ в профилактике и лечении акушерских и тромбоэмболических осложнений еще более привлекательным.

Что касается таких показаний к применению НМГ во время беременности, как профилактика и лечение ВТЭ и акушерских осложнений, НМГ является эф-

akusher.ru

фективным и безопасным как для матери, так и для плода. Эти выводы основаны на обобщенных данных мировой литературы [Bates et al., 2004] и подтверждены нашим опытом. В крупном систематическом обзоре, включавшем 64 исследования по применению НМГ во время беременности и в общей сложности 2777 женщин, была еще раз подтверждена эффективность и безопасность НМГ (беременные с искусственными клапанами в анализ не включались) [Greeg, Nelson-Piercy, 2005].

Применение НМГ позволило снизить частоту рецидива ВТЭ во время беременности до 1,15% (тогда как при отсутствии профилактики частота рецидивов достигает 5–8%). У пациенток с антифосфолипидным синдромом во время беременности венозные тромбоэмболические осложнения наблюдались в 0,84% случаев, а артериальные — в 0,54% случаев. Профилактика НМГ позволила в более 80% случаев успешно завершить беременность у пациенток с синдромом потери плода в анамнезе. При этом частота тяжелых геморрагических осложнений составила 1,98%, тогда как при отсутствии профилактики НМГ тяжелые кровотечения развиваются у 0,07% пациенток [Waterstone et al., 2001].

Показано, что длительное применение гепарина связано с риском развития остеопороза. НФГ способствует резорбции костной ткани и замедляет ее формирование; данные эффекты являются дозозависимыми. По данным J. Douketis и соавт. (1996), при длительном применении НФГ частота переломов позвонков составляет 2–3%, а значительное уменьшение минеральной плотности костной ткани наблюдается у 30% пациентов. Применение НМГ связано с меньшим риском развития остеопороза. Так, по данным рандомизированного исследования J. Pettila и соавт. (2002), в котором сравнивалась минеральная плотность костной ткани в области поясничного отдела позвоночника у женщин, принимавших во время беременности НФГ или НМГ для профилактики тромбоэмболических осложнений, на протяжении более 3 лет после родоразрешения, было показано, что при применении НМГ (далтепарина), как и в контрольной группе, изменений минеральной плотности костной ткани не наблюдалось. В то же время у женщин, применявших НФГ, минеральная плотность костной ткани значительно отличалась от таковой в группе контроля и в группе женщин, принимавших НМГ. Значительно меньшее влияние НМГ по сравнению с НФГ на костную ткань доказано и в экспериментальных исследованиях на животных [Muir et al., 1997].

НМГ, применяемые в качестве профилактики ТГВ в фиксированных дозах (эквивалентных 0,1–0,3 МЕ/мл анти-Ха-активности) в подкожном режиме, крайне редко являются причиной геморрагических осложнений в послеоперационном периоде.

В зависимости от выраженности тромбофилии доза НМГ не всегда одинакова и зависит от уровня маркеров тромбофилии ТАТ, ПДФ, D-димер, так как помимо риска потери плода присутствует и риск тромбозов, особенно в III триместре беременности и в послеродовом/послеоперационном периоде. Тем не менее при использовании высоких терапевтических доз препаратов следует учитывать, что во избежание геморрагических осложнений доза НМГ не должна превышать 1 МЕ/мл анти-Ха-активности.

В случаях, когда уровень НМГ составляет более 1 МЕ/мл анти-Ха-активности, риск геморрагий повышается, однако такой уровень достигается лишь при использовании высоких терапевтических доз. Следует отметить, что по сравнению с НФГ НМГ реже вызывают геморрагические осложнения при использовании высоких терапевтических доз.

Что же касается предоперационной профилактики, то здесь следует учитывать факторы, которые

Таблица 25.3

Безопасность НМГ во время беременности

Побочный эффект	B. Sanson и соавт., 1999	L. Heilmann и соавт., 2002	J. Lepercq и соавт., 2001
ВТЭ	0,6%	1,7%	1,3%
ГИТ	0%	0,05%	1,6%
Тяжелые кровотечения	0%	0%	1,8%
Легкие кровотечения	2,7%	3,2%	1,3%
Аллергические реакции	0,6%	0,5%	0%
Остеопения	0,6%	Нет данных	Нет данных
Переломы	0%	0,1%	0%
Общее число осложнений	8,3%	12,6%	38,1%

выше уже излагались. Поскольку накануне родоразрешения или операции кесарева сечения у беременной может иметь место подострая форма ДВС-синдрома, необходимо еще до родоразрешения выявлять возможные нарушения в системе гемостаза, поскольку в случае подострых форм ДВС-синдрома дополнительное назначение НМГ может стать причиной кровотечения.

Данные о частоте развития различных побочных эффектов при применении НМГ во время беременности суммированы в табл. 25.3.

Применение НМГ во время беременности. Низкомолекулярные гепарины рекомендованы к применению при тромбофилических состояниях у беременных многими международными научными обществами и стали de facto стандартом антитромботической профилактики при беременности.

Недавно были опубликованы результаты исследования LIVE-ENOX. Применение эноксапарина у 180 беременных женщин с тромбофилией и синдромом потери плода в анамнезе было эффективным (рождение живых детей) в 84% случаев при использовании дозы 40 мг/день. Не было отмечено ни одного случая тромбоза, ни одного клинически значимого кровотечения или эпизода тромбоцитопении [Brenner et al., 2005].

Проведенные нами исследования также свидетельствуют, что на сегодняшний день НМГ являются препаратом выбора у беременных с тромбофилией и позволяют предупредить развитие не только тромбоэмболических осложнений, но и основных акушерских, к каковым относится невынашивание беременности, гестозы, преждевременная отслойка плаценты, внутриутробная задержка роста плода, антенатальная гибель плода, фетоплацентарная недостаточность.

Согласно нашему опыту, НМГ высокоэффективны для профилактики тромбоэмболических и акушерских осложнений при гестозах, протекающих с хроническим ДВС-синдромом; при АФС и синдроме потери плода, у больных с тромбозом в анамнезе и генетическими формами тромбофилии, с искусственными клапанами сердца, а также для профилактики тромбоэмболических осложнений после операции кесарева сечения у беременных с высоким риском этих осложнений. Согласно нашим исследованиям, НМГ является высокоэффективным и безопасным противотромботическим препаратом. Мы имеем опыт применения НМГ для профилактики и лечения тромбоэмболических и акушерских осложнений более чем у 1000 пациенток. При очень высокой эффективности терапии ни в одном случае не наблюдалось тяжелых геморрагических осложнений и развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Положительный эффект наблюдался и у женщин с привычным невынашиванием и АФС. Во всех случаях благодаря применению НМГ с ранних сроков беременности удалось пролонгировать беременность и своевременно родоразрешить пациенток с АФС.

Рекомендуется поддерживать следующий уровень анти-Ха-активности (через 4–6 ч после п/к инъекции):

- при профилактическом применении — 0,1–0,5 МЕ/мл;
- при применении более высоких доз в лечебных целях — 0,5–1,0 МЕ/мл.

Как уже обсуждалось, каждый из НМГ имеет свои биологические, фармакокинетические и терапевтические особенности — эти препараты не взаимозаменяемы.

Далтепарин (фрагмин) имеет молекулярную массу 4–6 тыс. дальтон. Активным веществом является далтепарин натрия, выделенный в процессе контролируемой деполимеризации гепарина азотистой кислотой. Основным свойством далтепарина является выраженное влияние на Ха-фактор при слабом влиянии на тромбин. Далтепарин выпускается в одноразовых шприцах по 2500 МЕ, 5000 МЕ и 10 000 МЕ. Далтепарин назначают в дозе из расчета 100–200 анти-Ха/кг 1–2 р./сут подкожно. С профилактической целью далтепарин назначается в дозе 2500–5000 МЕ 1 р./сут.

Эноксапарин натрия (клексан, ловенокс) — НМГ с высокой активностью в отношении Ха-фактора свертываемости и низкой активностью в отношении фактора IIa (тромбин). В 1 мг эноксапарина натрия содержится 100 анти-Ха-единиц (по международному стандарту НМГ). При подкожном введении эноксапарин быстро и практически полностью всасывается. Антитромботическая активность эноксапарина сохраняется на протяжении 24 ч, что позволяет вводить препарат 1 р./сут. В дозах, используемых для профилактики венозных тромбозов, практически не влияет на время кровотечения, время свертываемости, агрегацию тромбоцитов. Профилактическая доза эноксапарина натрия составляет 40 мг/сут подкожно, а максимальная доза — 80–100 мг/сут.

В последнее время появляется все больше данных о применении в акушерской практике НМГ второго поколения — бемипарина натрия (Цибор). Этот препарат характеризуется средней молекулярной массой 3600 дальтон и соотношением анти-Ха:анти-IIa-активности 8:1. Этот препарат обладает самым высоким

соотношением анти-Ха-активности по сравнению с антитромбиновой активностью среди всех НМГ. Около 85% полисахаридных цепей бемипарина имеют молекулярный вес менее 6000 Да, в отличие от других НМГ (полисахаридные цепи гепарина с молекулярной массой более 5400 Да ингибируют фактор IIa). Таким образом, антикоагулянтный эффект бемипарина обусловлен преимущественным подавлением каскада свертывания крови на более раннем этапе — на уровне фактора Ха, кроме того, этот препарат активирует синтез эндотелиальными клетками ингибитора внешнего пути свертывания. Это быстро снижает прямую активацию фактора Ха (ингибирует комплекс тканевой фактор—фактор VIIa) и предотвращает коагуляционный каскад. На рынке препарат доступен в двух лекарственных формах — одноразовые шприцы по 2500 и 3500 МЕ анти-Ха.

Результаты по сравнению низких доз аспирина с профилактическими дозами бемипарина начиная с фертильного цикла и в течение всей беременности у пациенток с синдромом потери плода в анамнезе и циркуляцией антифосфолипидных антител свидетельствуют в пользу большей эффективности бемипарина [Alallaf S., 2012]. В это пилотное исследование по применению бемипарина в акушерской практике была включена 141 женщина с 2 и более необъяснимыми потерями беременности до 20 нед. и антифосфолипидными антителами. В группе бемипарина частота рождения живых детей была достоверно выше по сравнению с аспирином (72% против 86%).

Надропарин кальций (фраксипарин) выпускается в одноразовых шприцах по 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха), 0,4 мл (3800 МЕ анти-Ха), 0,6 мл (5700 МЕ анти-Ха), 0,8 мл (7600 МЕ анти-Ха), 1 мл (9500 МЕ анти-Ха), 0,6 мл форте (11 400 МЕ анти-Ха). Надропарин кальций 1 мл эквивалентен 9500 МЕ анти-Ха-факторной активности надропарина кальция. Анти-Ха-активность сохраняется в течение 18 ч. В профилактических дозах надропарин не вызывает выраженного снижения АЧТВ. При курсовом лечении в период максимальной активности возможно увеличение АЧТВ до значения, в 1,4 раза превышающего стандартное. Такое пролонгирование отражает остаточный антитромботический эффект надропарина кальция. Таким образом, в качестве базисного терапевтического агента используется надропарин кальций в дозах 0,3–1 мл в зависимости от выраженности тромбофилии.

Для практических целей можно использовать следующие режимы применения фраксипарина.

Профилактические дозы в зависимости от массы тела: меньше 50 кг — 0,3 мл; 50–70 кг — 0,4 мл; больше 70 кг — 0,6 мл.

При искусственных клапанах сердца: 0,1 мл/кг массы тела.

Длительность применения фраксипарина в профилактических целях:

1) хронический ДВС-синдром — в среднем 30 дней, а также в зависимости от купирования признаков внутрисосудистого свертывания крови;
2) АФС — практически всю беременность и послеродовый период;
3) искусственные клапаны сердца — вся беременность и послеродовый период с переходом в дальнейшем на варфарин;
4) операция кесарева сечения — 1-я инъекция за 12 ч до операции, 2-я инъекция — через 8 ч после операции, затем 1 р./сут в течение 10 дней.

25.2.3. Тактика при возникновении геморрагических осложнений при применении НМГ

Оптимальный метод нейтрализации НМГ при развитии кровотечений не разработан. Протамина сульфат способен нейтрализовать анти-Ха-активность НМГ только на 60%. Неполное связывание протамина сульфата с НМГ обусловлено небольшими размерами молекул последнего. Однако клиническое значение неполной нейтрализации НМГ остается до конца не ясным. Так, в одном из исследований [Massonel-Castel et al., 1986] применение протамина сульфата при связанных с НМГ кровотечениях оказалось неэффективным у $^2/_3$ пациентов, тогда как согласно другим данным эффективность протамина сульфата у таких пациентов является высокой [Van Ryn MacKenna et al., 1990]. Более эффективным и безопасным в таких случаях считается применение синтетического активированного фактора VII. При применении протамина сульфата рекомендуется следующая тактика: если НМГ вводился в течение последних 8 ч, доза протамина сульфата должна составлять 1 мг на 100 анти-Ха-единиц НМГ (100 единицам анти-Ха-активности соответствует 1 мг эноксапарина), через 12 ч протамина сульфат, скорее всего, не требуется. При продолжении кровотечения повторно можно назначить половинную дозу протамина сульфата.

akusher.ru

25.2.4. Ингибиторы функции тромбоцитов: аспирин

История открытия. История открытия и применения антитромбоцитарных препаратов, как и множества других противотромботических препаратов, включает «эмпирический» этап и «научный», когда впервые была синтезирована салициловая кислота.

Применяемый вначале как эффективный анальгетик, антипиретик и противовоспалительный агент, аспирин широко используется на сегодняшний день в лечении острого инфаркта миокарда для профилактики кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний.

Еще 3500 лет назад египетские врачи применяли примочки, приготовленные из сухих миртовых листьев, для лечения абдоминальных болей. Тысячу лет назад Гиппократ назначал экстракт из коры ивы для лечения лихорадки и обезболивания родов. Американские индейцы также применяли кору ивы в качестве анальгетика. В Европе интерес к экстрактам ивовой коры стал интенсивно проявляться с 1800 года, что в конце концов привело к синтезу активного вещества — салициловой кислоты.

Хотя в литературе имеются указания, что впервые аспирин (ацетилсалициловая кислота, ASA) был синтезирован в 1853 г., принято считать, что все же впервые его синтезировал немецкий химик Felix Hoffmann (компания Bayer AG). Felix Hoffmann работал в лаборатории «Friedrich Bayer and Company» в Вуппертале (Германия), и мотивацией синтеза активного вещества коры ивового дерева — ацетилсалициловой кислоты — отчасти явилось желание найти лучше переносимый заменитель салициловой кислоте для его отца, который страдал жесточайшими болями из-за деформирующего артрита и больше не мог принимать салициловую кислоту вследствие выраженного побочного эффекта — рвоты.

В течение многих лет аспириновый порошок и таблетки оставались наиболее часто прописываемыми и наиболее продаваемыми лекарствами в Европе и США. Чтобы подчеркнуть, что препарат не имеет побочных эффектов на сердце, Bayer в свое время провозгласил: «Препарат не влияет на сердце». Сегодня можно опровергнуть эти слова: препарат «влияет на сердце», оказывая положительный эффект в лечении кардиоваскулярных заболеваний.

Несмотря на огромные исследовательские работы по улучшению антитромбоцитарной терапии, аспирин остается препаратом выбора в клинической практике. Его клиническая эффективность, в частности в предотвращении артериального тромбоза, отсутствие больших побочных эффектов и низкая стоимость делают его золотым стандартом, с которым сравниваются новые препараты.

Классификация антитромбоцитарных препаратов. Ингибиция тромбогенной активности тромбоцитов может быть достигнута путем:

- ингибиции адгезии тромбоцитов к субэндотелию;
- ингибиции взаимодействия тромбоцит–тромбоцит через адгезивные протеины (в частности фибриноген);
- ингибиции тромбоксанового пути в тромбоцитах;
- ингибиции специфических рецепторов тромбоцитов;
- ингибиции тромбина.

1. Ингибиторы циклооксигеназы (аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты).
2. Блокаторы тромбоксановых рецепторов.
3. Средства, стимулирующие рецепторы простациклина.
4. Ингибиторы тромбина (гепарин, гирудин, антитромбин).
5. Ингибиторы фосфодиэстеразы (дипиридамол).
6. Блокаторы рецепторов АДФ (производные тиенопиридинов — клопидогрел и тиклопидин).
7. Блокаторы рецепторов IIb/IIIa (абциксимаб, этирофибан, эптифибатид).
8. Ингибиторы взаимодействия GPIb/V/IX — фактор фон Виллебранда.

АСПИРИН. Механизм действия. В медицинскую практику аспирин был внедрен в 1899 г. Препарат проявлял различные эффекты в зависимости от дозы: аналгезирующий, жаропонижающий, противовоспалительный и антитромбоцитарный. Позднее стало известно, что антитромбоцитарный эффект проявляется при дозе 30–75 мг, аналгезирующий и жаропонижающий — при 300 мг, а противовоспалительный — при 2000 мг и более (4000–5000 мг). Более того, эти эффекты различаются и по длительности действия — от нескольких часов до нескольких дней. От этого зависит частота приема: 1 р./день — для антитромбоцитарного эффекта и 4–6 раз — для аналгезирующего или противовоспалительного. Во многом указанный феномен аспирина связан с уникальным механизмом действия аспирина и периодом жизни в организме.

Аспирин вызывает длительный функциональный дефект тромбоцитов, который клинически проявляется удлинением времени кровотечения. Это происходит в первую, если не в исключительную очередь из-за необратимой инактивации аспирином ключевого фермента арахидонового метаболизма в тромбоцитах — простагландин-Н-синтетазы-1 или циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), которая ответственна за образование простагландина H_2 — предшественника тромбоксана A_2 из арахидоновой кислоты. В тромбоцитах TXA_2 обеспечивает усиление активизирующего сигнала, так как синтезируется и высвобождается в ответ на различные агонисты тромбоцитов (коллаген, АДФ, PAF, тромбин), что, в свою очередь, вызывает необратимую агрегацию. В результате ингибирования ЦОГ-1 прекращается образование TXA_2 в тромбоцитах и простациклина (PGI_2) в эндотелии и оболочке кишечника, который обладает антиагрегантными и вазодилатирующими свойствами.

Аспирин селективно ацетилирует гидроксильную группу одного серинового остатка в позиции 529 (Ser529) внутри полипептидной цепи тромбоцитарной ЦОГ-1. При этом в результате конформационных изменений активной области молекулы ЦОГ-1 теряется способность фермента к взаимодействию с арахидоновой кислотой. Поскольку из-за образования ковалентной связи циклооксигеназа инактивируется необратимо, антитромбоцитарный эффект сохраняется в течение всего времени жизни тромбоцита (примерно 10 дней). Имеются данные, что аспирин блокирует ЦОГ-1 в созревающих тромбоцитах, поэтому его антиагрегантный эффект сохраняется в течение длительного времени несмотря на быстрое выведение препарата. Так как за один день происходит обновление 10% плазменного пула тромбоцитов, через 5 дней после приема аспирина нормально функционируют примерно 50% тромбоцитов.

Снижение же образования различных эйкозаноидов (TXA_2, простагландина E_2 — PGE_2, PGI_2) в различных тканях, возможно, объясняет и вариабельность фармакологических эффектов аспирина и формирует основу как терапевтических эффектов, так и токсичности. Поскольку инактивация аспирином ЦОГ-1 необратима, синтез фермента *de novo* требует восстановления образования эйкозаноидов. Данный процесс может происходить в течение нескольких часов в ядерных клетках (например, эндотелиоцитах), но не в тромбоцитах, которые произошли в результате фрагментации мегакариоцитов и способность к синтезу белков у них минимальна. Таким образом, при применении аспирина наблюдается длительное подавление синтеза TXA_2, способствующего агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции, и лишь кратковременное угнетение синтеза PGI_2 в эндотелии, что суммарно приводит к антиагрегантному и вазопротективному эффекту аспирина. Кроме того, простациклин может также синтезироваться и под действием ЦОГ-2, для ингибирования которой необходимы значительно большие дозы и бóльшая кратность приема аспирина (при этом, кстати, не исключается и синтез TXA_2). Поэтому при приеме аспирина в низких дозах (20–80 мг/сут) несмотря на транзиторное угнетение синтеза простациклина под действием ЦОГ-1 может продолжаться его продукция под действием ЦОГ-2. Однако остается неизвестным, может ли применение более высоких доз аспирина и, следовательно, большее угнетение синтеза простациклина оказывать влияние на антитромботический эффект препарата.

Для угнетения циклооксигеназной активности ЦОГ-2 необходимы более высокие концентрации аспирина, чем для ингибиции ЦОГ-1. Возможно, отчасти этим обстоятельством объясняется различие в требуемых дозах для аналгезирующего и противовоспалительного эффектов по сравнению с антитромбоцитарным эффектом препарата.

Существует мнение, что, помимо антитромбоцитарного эффекта, аспирин обладает и другими механизмами противотромботического действия. Эти механизмы не являются ЦОГ-зависимыми, зависят от дозы аспирина и обусловливают его антитромбоцитарную, антитромбиновую, фибринолитическую и противовоспалительную активность.

Аспирин может ацетилировать другие протеины, включая лизиновые остатки фибриногена, хотя в больших концентрациях и в течение более длительного периода времени, чем это требуется для ацетилирования ЦОГ-1. N-ацетилированный фибриноген облегчает активацию плазминогена и менее эффективен в поддержании агрегации тромбоцитов, чем неизмененный фибриноген. Однако следует еще установить необходимую для такого ответа дозу и клиническую приемлемость дополнительных эффектов аспирина. Высокие концентрации (> 0,1 mM) аспирина и салицилата натрия могут проявлять и другие эффекты *in vitro*, включая угнетение синтеза ДНК и индуцированную оксидом азота транскрипцию в фибробластах; роль этих процессов *in vivo* еще не совсем ясна.

akusher-lib.ru

В 1943 г. Link открыл способность аспирина ингибировать синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания (механизм, сходный с эффектом непрямых антикоагулянтов). Однако подобный эффект проявляется только при использовании аспирина в дозах более 1500 г в сутки. Кроме того, под действием аспирина происходит ацетилирование некоторых плазменных факторов коагуляции, что также способствует антикоагулянтному эффекту препарата.

Аспирин обладает способностью ингибировать тромбин, что, возможно, связано с нарушением образования фибрина на фосфолипидных поверхностях тромбоцитов. Однако влияние низких доз аспирина на тромбин требует дальнейших исследований.

Появились данные и о противовоспалительной активности аспирина, что имеет огромное значение, учитывая роль воспаления в патогенезе атеросклероза и тромбоза. По данным анализа в подгруппах в исследовании Physicians' Health Study (1989), кардиопротективный эффект аспирина может определяться его способностью подавлять продукцию С-реактивного белка. Аспирин и другие НПВС ингибируют активацию ЦОГ-2 под действием провоспалительных цитокинов. Кроме того, имеются данные об эндотелиопротективном эффекте аспирина [Patrono et al., 2004]. Аспирин может также обладать плейотропным эффектом: при ингибировании $ТХА_2$-зависимой активации тромбоцитов блокируется выброс из них провоспалительных цитокинов, простаноидов, кислородных радикалов, факторов роста.

Фармакокинетика. При применении аспирина *per os,* он быстро всасывается частично уже в желудке, но в основном — в верхнем отделе тонкого кишечника. Недиссоциированный жирорастворимый аспирин всасывается путем пассивной диффузии. Кроме того, он гидролизуется желудочными и тощекишечными эстеразами, и потому частично всасывается как салицилат. Такой метаболизм обусловливает различную биодоступность, которая зависит от приема жидкости и пищи. Системная биодоступность при регулярном приеме таблетированного аспирина — 40–50% при дозировке 30–1200 мг. Таблетки с энтеральным покрытием и микроинкапсулированные препараты имеют биодоступность значительно ниже; в этом случае время достижения максимальной концентрации возрастает с 1 ч до 3–4 ч. При разжевывании кишечнорастворимой таблетки аспирина эффект наступает с такой же скоростью, как и при использовании обычных форм препарата.

Таким образом, различные фармакологические формы могут доставлять небольшие концентрации или вообще не доставлять аспирин в системную циркуляцию. Однако так как ацетилирование тромбоцитарной циклооксигеназы происходит в пресистемной циркуляции, антитромбоцитарный эффект практически не зависит от системной биодоступности. Как инкапсулированные, постепенно высвобождаемые формы, так и трансдермальные формы аспирина с очень низкой системной биодоступностью разработаны для достижения селективного угнетения продукции $ТХА_2$ без подавления системного синтеза PGI_2. Однако преимущества этих форм аспирина еще предстоит установить.

Всасываясь в виде сложного эфира, аспирин быстро гидролизуется в салицилат в плазме, печени, легких и эритроцитах. Период полужизни салицилата зависит от дозы и колеблется от 2 до 12 ч.

Далее салицилат в основном метаболизируется в салицилмочевую кислоту (глициновый конъюгат), в простой эфир или феноловый глюкуронид, а также в сложный эфир или ацилглюкуронид. Экскретируются салицилаты почками.

При пероральном приеме аспирин угнетает продукцию $ТХА_2$ и $ТХА_2$-зависимую функцию тромбоцитов дозо- и времязависимым методом. Прямое угнетение активности циклооксигеназы происходит уже после приема однократной дозы в 10–100 мг. Этот ответ обнаруживается не только у здоровых волонтеров, но и у больных атеросклерозом.

Уровень $ТХА_2$ в сыворотке значительно снижается уже через 5 мин после перорального приема. Так как в течение этого времени аспирин еще не определяется в периферической венозной крови, ацетилирование циклооксигеназы в течение этих 5 мин, возможно, происходит в пресистемной циркуляции. Уровень $ТХА_2$ в сыворотке максимален между 30–60 мин после перорального приема аспирина и остается стабильным в течение 24 ч, что указывает на необратимую ингибицию фермента. Также было отмечено, что после приема единичной дозы аспирина восстановление неацетилированной тромбоцитарной циклооксигеназы и ферментной активности не происходит еще 48 ч. Двухдневная задержка возвращения фермента в циркуляцию указывает на то, что аспирин ацетилирует циклооксигеназу в мегакариоцитах.

Вследствие необратимой инактивации фермента и «запоздалого» синтеза его в тромбоцитах *de novo* ацетилирование циклооксигеназы и последующее угнетение продукции $ТХА_2$ низкими дозами аспи-

рина имеет кумулятивный эффект при повторных дозах.

Одновременное применение НПВП может снижать антитромбоцитарный эффект аспирина. Это связано с конкуренцией аспирина и НПВП за сайты связывания молекулы ЦОГ-1. Обратимое связывание НПВП (например, индобуфена, напроксена) с ЦОГ-1 нарушает ее необратимое ацетилирование под действием аспирина. Такое взаимодействие с аспирином не отмечается для селективных ингибиторов ЦОГ-2 или НПВП, обладающих частичной селективностью в отношении ЦОГ-2 (диклофенак).

Подбор оптимальной дозы аспирина. Дозозависимые эффекты аспирина исследуются в настоящее время весьма интенсивно. Действию аспирина в тромбоцитах свойственен эффект насыщения, который достигается при использовании малых доз аспирина. Показано, что антитромботический эффект аспирина проявляется в дозах 50–100 мг/сут, однако есть данные об эффективности и значительно более низких доз — 30 мг/сут. По обобщенным данным мировой литературы, низкие дозы аспирина также эффективны, как и значительно более высокие (650–1500 мг), для профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [Patrono et al., 2004]. Однако побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и геморрагические осложнения значительно чаще развиваются при применении аспирина в дозе 1200 мг/сут по сравнению с дозой 300 мг/сут [Farrel et al., 1991].

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании многих эффектов аспирина *in vivo*, вопрос о дозировках остается спорным. Существуют теоретические и практические соображения о выборе минимально эффективных доз аспирина. Теоретически необходим выбор дозы, которая вызывала бы эффективный антитромбоцитарный эффект за счет угнетения циклооксигеназной активности тромбоцитов и не влияла бы на синтез PGI_2. Мнение о том, что низкие дозы аспирина отвечают этим требованиям, в настоящее время подвергается сомнению. Однако попытка идентифицировать дозовый режим аспирина с ингибицией TXA_2, но без ингибиции PGI_2, дала противоречивые результаты, что, вероятно, было связано с неоднородностью условий *in vivo* и *ex vivo* при измерении продукции PGI_2. Возможно, значение т.н. аспириновой дилеммы преувеличено, так как реально продукция PGI_2 не страдает *in vivo* на фоне одноразового приема в сутки аспирина. Это связано с тем, что 24-часовой перерыв достаточен для полного восстановления циклооксигеназной активности ЦОГ-1 в эндотелиальных клетках сосудов, а также, вероятно, с индукцией эндотелиальной ЦОГ-2 в ответ на активацию тромбоцитов.

Аспиринорезистентность. Для обозначения недостаточного угнетения агрегации тромбоцитов рядом исследователей используется термин «аспириновая недостаточность» или «аспиринорезистентность». Однако следует учитывать, что при интерпретации данных измерений функции тромбоцитов возможны:

- индивидуальная (субъективная) вариабельность измерений агрегации;
- недостатки при назначении препарата (неправильный выбор дозы);
- взаимодействие с другими лекарственными средствами, потенциально предотвращающими ацетилирование циклооксигеназы тромбоцитов аспирином.

Необходимо учитывать мультифакториальную природу атеротромбоза и то, что тромбоцит-активируемый тромбоз далеко не всегда лежит в основе сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, профилактика осложнений сердечно-сосудистых заболеваний с применением препарата, блокирующего единственный патогенетический механизм, может оказаться неэффективной.

Последние контролируемые исследования показали недостаточный антитромбоцитарный эффект аспирина (недостаточную ингибицию тромбоцитов по данным агрегатометрии с АДФ) у 5–25% пациентов с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями [Gum et al., 2001]. Вероятно, аспиринорезистентность не уменьшается при увеличении дозы препарата. Как уже указывалось, повышение дозы аспирина не приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, однако связано с возрастающим риском геморрагических осложнений. Теоретически можно предположить, что в этих исследованиях принимали участие пациенты с резистентностью к аспирину, которую не удалось преодолеть с увеличением его дозы.

Механизмы аспиринорезистентности остаются до конца не известными. Возможно, определенную роль играет экстратромбоцитарный биосинтез TXA_2, включая индуцируемую экспрессию ЦОГ-2 в моноцитах и макрофагах. Это подтверждает хотя бы тот факт, что у некоторых пациентов с нестабильной стенокардией при в/в режиме введения аспирина отмечается повышенная экскреция метаболитов TXA_2.

Кардиопротективный эффект аспирина уменьшается при одновременном применении нестероидных противовоспалительных препаратов. Это связано с конкуренцией НПВП и аспирина за связывание с ЦОГ-1. Наиболее актуален такой механизм аспиринорезистентности у пожилых пациентов, когда они помимо аспирина получают другие нестероидные противовоспалительные препараты по другим причинам (артриты и пр.).

Определить резистентность к аспирину можно при помощи агрегометрии. Однако проводить скрининг на наличие аспиринорезистентности имеет смысл, если доступны препараты для ее преодоления. Поэтому необходимы дальнейшие исследования чтобы установить эффективность таких препаратов, как селективные ингибиторы ЦОГ-2 и ингибиторы тромбоксан-синтазы, для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с аспиринорезистентностью.

Побочные эффекты аспирина. Основные побочные эффекты аспирина включают «малые» гастроинтестинальные симптомы, такие как тошнота, изжога, диспепсия, и более серьезные, к каковым относятся появление пептической язвы и гастроинтестинальные кровотечения. Кроме того, у небольшого процента людей возможна непереносимость аспирина, которая может проявиться опасным для жизни бронхоспазмом (т.н. «аспириновая астма»).

Некоторые опасения вызывает профилактическое применение аспирина у пациентов с артериальной гипертензией в связи с возможным повышением риска геморрагического инсульта. Однако в исследовании HOT были получены обнадеживающие результаты: при адекватном контроле артериальной гипертензии применение аспирина позволяло эффективно предотвращать развитие инфаркта миокарда без повышения риска геморрагического инсульта [Hansson et al., 1998]. В целом риск внутричерепных кровоизлияний при антитромбоцитарной терапии возрастает в 1,6 раза по сравнению с общей популяцией, а в абсолютных цифрах при приеме аспирина этот риск составляет 1 случай на 1000 за год [Antithrombotic Trialists collaboration, 2002].

Влияние аспирина на ЦОГ-1 в слизистой оболочке ЖКТ является дозозависимым, тогда как ингибирование ЦОГ-1 в тромбоцитах не зависит от дозы аспирина. Таким образом, можно предположить, что при одинаковой антитромботической активности более высокие дозы аспирина связаны с большим риском геморрагических осложнений. В исследовании CURE был подтвержден дозозависимый эффект аспирина в отношении развития геморрагических осложнений: частота тяжелых желудочно-кишечных кровотечений составила 1,9% при приеме менее 100 мг/сут аспирина, 2,8% — при применении 100–200 мг/сут и 3,7% при дозе аспирина 200–325 мг/сут. Однако тяжелые желудочно-кишечные кровотечения развиваются у пациентов, принимающих как низкие дозы 30–50 мг, так и высокие дозы (1200 мг). Понижение доз аспирина не позволяет полностью предотвратить его неблагоприятные эффекты в отношении желудочно-кишечного тракта, однако позволяет значительно снизить их риск. Так, при приеме аспирина в дозе 75 мг/сут риск геморрагических осложнений снижается на 40% по сравнению с 300 мг/сут и на 30% по сравнению со 150 мг/сут [Weil et al., 1995]. Следует учитывать, что на эффект аспирина в отношении ЖКТ оказывает влияние предшествующее состояние слизистой оболочки (язвенное поражение), одновременный прием других препаратов (например, НПВП). В таких случаях эффективен одновременный прием ингибиторов протонной помпы (омепразола). Риск гастроинтестинальных кровотечений при применении аспирина в среднем возрастает в 2 раза.

Во избежание неблагоприятных эффектов аспирина необходимо в каждом конкретном случае оценивать преимущества и факторы риска. Так, применение аспирина считается безопасным и эффективным при риске сердечно-сосудистых осложнений более 1,5% в год [Lauer M., 2002]. Так, не до конца изучена безопасность применения аспирина у лиц пожилого возраста (более 70 лет), для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний при их низком риске, у пациентов с сахарным диабетом без сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в исследовании ETDS 3711 пациенты с начальной или умеренной диабетической ретинопатией были рандомизированы для приема аспирина (625 мг) или плацебо. Хотя снижение коронарных событий было на границе статистической достоверности (17%, p =0,04), снижения риска инсульта и сердечно-сосудистой смертности выявлено не было [1992].

Применение аспирина в акушерской практике. В акушерской практике антитромбоцитарные препараты широко применяются.

Долгое время акушеры избегали применения аспирина в первом триместре беременности, опасались возможного тератогенного эффекта с образованием дефектов нервной трубки, гастрошизиса, расщепления верхнего нёба. Однако, согласно последним

исследованиям, при применении аспирина в низких дозах частота аномалий развития плода не превышает таковую в общей популяции за исключением гастрошизиса (повышение риска в 2 раза) [Kozer et al., 2002]. По заключению экспертов 7-й ACCP конференции по антитромботической терапии вопрос о безопасности аспирина требует дальнейшего изучения [Bates et al., 2004]. Так, применение Аспирина Кардио в I и III триместрах беременности и при лактации противопоказано (инструкция по медицинскому применению препарата от 24.11.2009).

Тем не менее до появления и активного внедрения в акушерскую практику НМГ в западных странах для лечения АФС и профилактики тромботических осложнений и репродуктивных потерь, с целью пролонгирования беременности давно стал применяться аспирин в малых дозах начиная с фертильного цикла и на протяжении беременности наряду с низкими дозами гепарина (10 000 ЕД гепарина + 75–81 мг/сут аспирина). В одном из последних исследований была показана эффективность низких доз аспирина (81 мг/сут) в сочетании с НМГ начиная с фертильного цикла для профилактики осложнений беременности у пациенток с синдромом потери плода в анамнезе. Интересно, что из 351 пациентки только у 8% не были обнаружены аномалии в системе гемостаза. Терапия оказалась безопасной и эффективной почти в 100% случаев [Bick et al., 2006].

Опасения вызывают также применение аспирина в третьем триместре, что может приводить к торможению родовой деятельности (вследствие ингибирования синтеза простагландинов), преждевременному закрытию артериального протока у плода, гиперплазии легочных сосудов и гипертензии в малом круге кровообращения. Однако недавнее крупное рандомизированное исследование T. Imperiale и соавт. (1991) и метаанализ CLAPS (1994), включающие более 9000 беременных с преэклампсией и ВУЗРП, показали безопасность аспирина как для матери, так и для плода. Таким образом, аспирин во II триместре можно назначать с учетом строгой оценки риска, не выше 150 мг/сут и непродолжительно.

Однако следует помнить о том, что аспирин выделяется с грудным молоком, что повышает риск возникновения кровотечений у ребенка вследствие нарушения функции тромбоцитов.

Дальнейшие исследования показали, что аспирин в низких дозах способствует синтезу интерлейкина-3 — важного гуморального фактора роста и развития плаценты. Кроме того, имеются данные о непосредственном влиянии гепарина и аспирина на процессе апоптоза в трофобласте, что может определять эффект этих препаратов для профилактики осложнений беременности [Bose et al., 2005]. Однако относительно эффективности аспирина у пациенток с АФС для профилактики осложнений беременности в мире до сих пор существуют споры. Так, в рандомизированном исследовании N. Patisson и соавт. (2000) не выявлены преимущества аспирина у пациенток с синдромом потери плода в анамнезе и с АФС по сравнению с плацебо, тогда как в исследовании A. Many и соавт. (1992) комбинированная терапия аспирином, НФГ (5000 ЕД 2 р./сут) и преднизолоном позволяет в 69% случаев добиться рождения живого ребенка, при терапии аспирином с сочетании с преднизолоном — в 43% случаев, а при терапии только преднизолоном — в 7% случаев. Эффективность аспирина у пациенток с АФС доказана также в исследовании J. Balasch и соавт. (1993): применение низких доз аспирина (100 мг в сутки) позволило в 90,3% случаев добиться рождения живого ребенка. Однако во всех этих исследованиях имеется ряд недостатков и ограничений.

Следует учитывать, что большего эффекта удается достигнуть именно при комбинированной терапии аспирином и гепарином. Так, в исследовании W. Kutteh (1996) рождение живых детей наблюдалось у 44% женщин с АФС, принимавших на протяжении беременности низкие дозы аспирина, и у 80% женщин при применении одновременно аспирина и НМГ. Согласно нашим данным, применение низких доз аспирина (75–81 мг/сут) начиная с фертильного цикла в составе комплексной терапии (НМГ, фолиевая кислота, антиоксиданты) позволяет значительно улучшить исходы беременности у пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС и предотвратить развитие таких осложнений, как преэклампсия, синдром потери плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тромбоэмболические осложнения [Бицадзе В.О., 2003].

Антиагрегантная терапия может быть рекомендована наряду с антикоагулянтной беременным с искусственными клапанами сердца с дополнительными факторами риска развития тромбоэмболических осложнений (фибрилляция предсердий, дисфункция левого желудочка, механические клапаны старого образца), поскольку у них имеет место сильнейшая активация тромбоцитов в первую очередь в результате взаимодействия их с механическими клапанами.

Единственной профилактикой инсультов и инфарктов у беременных с синдромом «липких тромбоцитов»

пока остается аспирин, хотя данный синдром редко диагностируется в клинической практике, несмотря на то что впервые он был открыт E. Mammen у беременной с инфарктом миокарда.

Акушеры довольно часто также используют реополиглюкин вследствие не только его антитромбоцитарных эффектов, но и улучшающих реологию крови свойств. Тем не менее следует отметить, что препарат может давать аллергические системные реакции при сочетании с другими препаратами. В частности, наш опыт свидетельствует о возможности таких реакций при одновременном назначении НМГ.

Несмотря на широкие показания к применению антиагрегантов в акушерской практике, следует еще раз подчеркнуть, что если они применяются накануне операции или родов через естественные родовые пути, риск геморрагических осложнений повышается.

25.2.5. Ингибиторы фосфодиэстеразы: дипиридамол (курантил)

Дипиридамол (курантил) является дериватом пиримидопиримидина и обладает сосудорасширяющими свойствами. Механизм действия дипиридамола связан с подавлением обратного захвата аденозина (ингибитора реактивности тромбоцитов) клетками эндотелия, эритроцитами и тромбоцитами, активацией аденилатциклазы и ингибированием фосфодиэстераз тромбоцитов. Таким образом, дипиридамол препятствует высвобождению из тромбоцитов активаторов агрегации — тромбоксана, АДФ, серотонина и др. (инструкция по препарату курантил).

Наиболее изученным молекулярным механизмом действия является ингибирование захвата клетками аденозина, что напрямую сопряжено с накоплением в них цАМФ и снижением уровня внутриклеточного Ca^{2+}.

Эти изменения вызывают расслабление гладких мышц стенки сосудов и препятствуют агрегации тромбоцитов. В то же время аденозин, попадая в кровоток, непосредственно снижает функциональную активность клеток, является основным активатором агрегации — АДФ, препятствует высвобождению катехоламинов, оказывающих вазоконстрикторное и проагрегационное действие. Прямое и опосредованное через цАМФ действия аденозина дополняют друг друга, потенцирую вазодилатирующий и антиагрегационный эффекты. [*Гуревич К.Г., Лобанова Е.Г.* Биохимическая фармакология дипиридамола: механизмы действия, клиническое применение. Кафедра фармакологии МГМСУ // Кардиология. — 2000. — № 12.]

Дипиридамол *увеличивает синтез простациклина* PGI_2 эндотелием сосудистой стенки, нормализует соотношение PGI_2 и TXA_2, предотвращая агрегацию тромбоцитов; усиливает синтез эндотелиального оксида азота. Дипиридамол снижает адгезивность тромбоцитов, препятствует образованию тромбов в сосудах и стабилизирует кровоток в очаге ишемии. Дипиридамол дозозависимо удлиняет патологически укороченное время жизни тромбоцитов.

Дипиридамол обладает как ангиогенной, так и артериогенной активностью, стимулируя образование новых капилляров и коллатеральных артерий.

Антиагрегантный эффект дипиридамола связан с его взаимодействием с A_1- и A_2-аденозиновыми рецепторами. Рецепторы первого типа понижают внутриклеточный уровень цАМФ, активируя агрегацию тромбоцитов. Действие рецепторов второго типа противоположно. В действии дипиридамола большое значение имеет преимущественное сродство к A_1-аденозиновым рецепторам, что связано с небольшим числом рецепторов этого типа в норме. Небольшие концентрации дипиридамола связываются с A_1-рецепторами тромбоцитов, вызывая незначительное усиление агрегации, а при увеличении концентрации происходит связывание с A_2-рецепторами, что частично компенсирует A_1-опосредованную активацию агрегации. Гипоагрегация тромбоцитов, как правило, связана с увеличением числа A_1-рецепторов. Напротив, при ишемии, гиперагрегационном синдроме наблюдается увеличение A_2-рецепторов. Таким образом, при использовании относительно низких доз дипиридамола (50–75 мг/сут) наблюдается модулирующее влияние препарата на агрегацию тромбоцитов.

Среди других возможных механизмов внимания заслуживают и другие концепции. Так, существуют данные о прямой стимуляции синтеза простациклина. Однако необходимые для этого концентрации значительно превышают нижний микромолекулярный уровень в плазме, который достигается после перорального приема обычной дозы (100–400 мг/день). Кроме того, дипиридамол ингибирует активность ренина в плазме крови и снижает концентрацию альдостерона, тем самым подавляя активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что может оказывать положительную роль у пациентов с артериальной гипертензией и гестозами [Taddei S., 1992].

Недавно появились данные, что дипиридамол потенцирует угнетение функции тромбоцитов оксидом

akusherstvo.ru

азота через влияние на фосфодиэстеразу тромбоцитов и расщепление цГМФ. Более того, дипиридамол может проявлять антиоксидантные свойства и ингибировать окисление липопротеинов низкой плотности. При этом по своей антиоксидантной активности в фармакологических концентрациях дипиридамол превзошел естественные антиоксиданты α-токоферол и аскорбиновую кислоту и синтетический антиоксидант пробукол [Iuliano L., 1996]. Недавно был показан еще один механизм действия дипиридамола. В терапевтических концентрациях этот препарат подавляет экспрессию и высвобождение матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9) за счет ингибирования активации и ядерной транслокации TNF-α-индуцируемого ядерного фактора NF-kB, в настоящее время MMP-9 отводят важную роль в патогенезе инсульта в связи с ее способностью стимулировать деградацию экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера и увеличению площади ишемии. Таким образом, дипиридамол обладает противовоспалительными свойствами, что может обусловливать положительные эффекты этого препарата на микроциркуляцию, независимые от антитромбоцитарной активности [Massaro M. et al., 2013]. Такая антиоксидантная и противовоспалительная активность дипиридамола может оказывать существенную положительную роль для профилактики эндотелиальной дисфункции, в частности у пациенток с гипергомоцистеинемией, для которых характерно состояние персистирующего оксидантного стресса, нарушения микроциркуляции и гиперагрегация тромбоцитов.

Абсорбция препарата весьма вариабельна и часто является причиной низкой системной биодоступности препарата. Выводится препарат из организма в основном путем билиарной экскреции в форме конъюгатов — глюкуронидов. Максимальное время полувыведения составляет около 10 ч.

Клиническая эффективность дипиридамола, применяемого изолированно или в сочетании с аспирином, оценивалась на основе результатов рандомизированных исследований. В настоящее время большинство исследователей склоняются к мысли, что дипиридамол не обладает достаточным антитромбоцитарным и противотромботическим эффектом, если применяется в качестве монотерапии, в то же время комбинация с аспирином весьма эффективна.

Результаты недавнего Кокрановского обзора [Duley L., 2007] свидетельствуют об эффективности антиагрегантной терапии с применением дипиридамола или низких доз аспирина для профилактики преэклампсии. В обзор было включено 59 рандомизированных исследований, в которые было суммарно включено 37 560 пациенток. Было показано, назначение антитромбоцитарных препаратов сопровождается снижением риска развития преэклампсии на 17%, снижением риска преждевременных родов на 8% и снижением риска перинатальной смертности на 14%.

Следует отметить, что поскольку дипиридамол обладает и вазодилатирующими свойствами, его «любят» использовать в акушерстве, в т.ч. и при преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности и внутриутробном страдании плода. Однако, к сожалению, часто применяемые дозы слишком малы, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект.

Возможно, другие положительные эффекты дипиридамола играют не менее важную роль для применения его в акушерстве — антиоксидантный и, по некоторым данным, иммуномодулирующий, что важно в терапии и профилактике ПЭ, внутриутробной задержки роста плода и пр. Однако и здесь сочетание его с низкими дозами аспирина представляется более предпочтительным, поскольку, помимо достаточного антитромбоцитарного эффекта, присутствуют непосредственные эффекты низких доз аспирина — полноценный рост и созревание плаценты (через индукцию синтеза интерлейкина-3).

Таким образом, дипиридамол обладает ангиопротекторной активностью, антиоксидантными свойствами, улучшает микроциркуляцию путем снижения тонуса артериол, уменьшения адгезии и агрегации тромбоцитов, снижения деформируемости эритроцитов, способствует формированию коллатералей, препятствует развитию эндотелиальной дисфункции.

25.2.6. Антагонисты витамина К (непрямые антикоагулянты)

25.2.6.1. История открытия. Структура и механизм действия антагонистов витамина К

История открытия оральных антикоагулянтов, пожалуй, больше подходит для сюжета романа. А началось все с того, что в 1920-х годах в прериях США и Канады развилась «загадочная» болезнь: рогатый скот умирал от неконтролируемых внутренних и наружных кровотечений. В 1921 г. у фермера из Дакоты заболели 80 коров, из них 65 умерли. У 25 быков при кастрации развились массивные кровотечения, 12 из них умерли. Такая же картина наблюдалась и в других фермерских

хозяйствах США и Канады. Ученые-ветеринары Frank Schofield из Онтарио и Lee Roderick из Северной Дакоты, приступив к изучению феномена, обнаружили, что причина не связана с дефицитом питания или патологии организма. F. Schofield в то же время отметил, что кровотечения начинаются, когда скот питается перегнившим сеном. Во втором десятилетии XX века равнины Канады, как впрочем и раньше, были засажены сладким клевером, так как это растение хорошо росло на бедных почвах и могло заменить кукурузу в силосном корме. Было непонятно, почему традиционная пища вдруг стала ядом. Для объяснения этого феномена необходимо было учесть ряд обстоятельств. Во-первых, болезнь носила спорадический характер. Во-вторых, болезнь возникала лишь в сезон влажного лета и осени. В-третьих, хранение сена в те времена было примитивным, и в влажный сезон оно начинало портиться. В-четвертых, если обычно испорченное сено не использовалось для корма животных, то в 1920-е годы (годы засухи) и во времена Великой американской депрессии фермеры не могли себе позволить купить дополнительный фураж и вынуждены были использовать влажное сено из сладкого клевера. Болезнь проявлялась в двух формах; в тяжелых случаях животное истекало кровью и погибало в течение 1–2 дней. Часто это провоцировалось хирургическим вмешательством (кастрация у быков) либо родами у скота. Подострое течение болезни продолжалось от недели до месяца: кровотечения преимущественно были подкожными или внутримышечными.

Несмотря на то что кровотечения у скота начались с 1920 г., первое сообщение об этом появилось лишь в 1924 г. F. Schofield, ветеринар-патолог из Онтарио, изучал болезнь в течение 4 лет. Он обнаружил, что при заболевании удлиняется время свертывания крови: чем сильнее кровотечение, тем длиннее время свертывания. Schofield пытался индуцировать кровотечение у кроликов, кормя их перегнившим сеном сладкого клевера, но когда он добавлял в пищу Aspergillus — основную причину гниения — антикоагулянтный эффект не наблюдался. Тогда исследователь решил, что гниение вызывает образование особого токсина в сладком клевере. Интересным оказалось и то, что удлинение времени свертывания обнаруживалось (при медленном развитии болезни) еще за 2 нед. до появления первых признаков кровотечения.

Исходя из собственных наблюдений и исследований, Schofield пришел к выводу, что болезнь можно предотвратить лишь отказавшись от использования перегнившего сена из сладкого клевера. Для лечения же он предложил переливание крови или использование плазмы, поскольку нормальная плазма корригировала время свертывания *in vitro*. Schofield первым предположил, что у заболевшего скота не хватает протромбина в крови.

Однако, несмотря на исследования Schofield и его рекомендации, активного внедрения результатов его исследований в практику не произошло, и болезнь продолжалась. По-видимому, это было связано с тем, что загадочный «токсичный агент» из сладкого клевера не был идентифицирован.

Между тем в 1929–1931 гг. ветеринар из Северной Дакоты, Lee Roderick описал заболевание в своем районе. Он подтвердил мнение Schofield, что причиной заболевания и удлинения времени свертывания является испорченный сладкий клевер. Так как кровь заболевшего скота содержала нормальное количество фибриногена, кальция и тромбоцитов, он также пришел к выводу, что причиной кровотечений был дефицит протромбина. Он подтвердил это, изолировав протромбин из плазмы коров с помощью техники Howell. Roderick обнаружил, что протромбин здоровой коровы при добавлении к крови с удлиненным временем свертывания нормализует его; при добавлении же протромбина от больной коровы время свертывания не укорачивается.

Помимо времени свертывания цельной крови, Roderick измерял время свертывания оксалатной плазмы тремя путями: просто заменял оксалат кальцием; повторял этот же тест с добавлением тканевой жидкости; повторял тест после добавления кефалина. Все тесты производились при температуре 37 °C. Интересно, что время рекальцификации плазмы он назвал протромбиновым временем. Лишь 22 года спустя группой исследователей из Северной Каролины под руководством Brinkhous его кефалиновое время свертывания было названо частичным тромбопластиновым временем. Время же свертывания с тканевой жидкостью через 4 года было описано Арманом Квиком как протромбиновое время.

Таким образом, и Schofield, и Roderick обнаружили, что болезнь является обратимой в случае отмены испорченного сена, а также в случае переливания свежей или дефибринированной крови здоровых животных. И хотя патогенез и физиология были выяснены, биохимическая природа агента все еще была не известна.

Лишь история фермера из штата Висконсин стала толчком к дальнейшим исследованиям, посвященным изучению химической структуры «злосчастного» ток-

akushet.ru

сина сладкого клевера и открытию дискумарина (дикумарол).

В декабре 1932 г. у Эда Карлсона, фермера из Висконсина, умерли две молодые телки, а в январе — корова от кровотечений. Когда же субботним утром в феврале 1933 г. у его лучшего призового быка развилось тяжелое носовое кровотечение, терпению фермера пришел конец. Карлсон не доверял местным ветеринарам, так как и его отец, и его дед испокон веков кормили скот сладким клевером, не зная проблем. Ему посоветовали обратиться в местную экспериментальную сельскохозяйственную станцию. В отчаянии, несмотря на снежную бурю и –18 °С за окном, Карлсон отправился через 190 миль в Мэдисон, Висконсин, в Коллегию ветеринаров за помощью. В багажнике была мертвая корова, канистра несвернувшейся крови и примерно 100 фунтов испорченного сена — единственного корма, который он мог себе позволить.

И тут, поистине, вмешалась судьба, так как благодаря субботе единственной открытой дверью на ветеринарной станции оказалась лаборатория Карла Линка. Выслушав Карлсона, Линк посоветовал ему сделать то же, что в свое время провозгласили Schofield и Roderick: «Заготавливайте хорошее сено и переливайте кровь!»

Здесь следует добавить еще одно имя: старший студент Линка, швабский аспирант, приехавший в США в 1926 г. с дипломом сельскохозяйственной химии, E.W. Schoeffel. Он начал учиться у Линка в 1929 г. После того как расстроенный фермер уехал, он воскликнул: «Боже, фермер проехал почти 200 миль в снежную бурю и возвращается домой с обещаниями и надеждами, которые могут сбыться лишь через 5–15 лет, а может и нет. "Заготавливайте хорошее сено и переливайте кровь!" Как можно это сделать, если у вас нет денег?!» До позднего вечера в тот день Schoeffel экспериментировал с кровью и подтвердил то, что обнаружил ранее Roderick. Молодой исследователь настаивал на том, что экономическая депрессия не позволит большинству фермеров заменить сладкий клевер на другой корм, и призывал своего учителя, Карла Линка, заняться изучением «болезни сладкого клевера». Следует отметить, что Линку еще в 1932 г. предлагали работу в Университете Миннесоты над той же проблемой, но тогда он решил остаться в Висконсине изучать химию «здорового» сладкого клевера.

В понедельник Линк собрал свою кафедру и заявил, что они начинают изучать болезнь рогатого скота. Только 6 лет спустя, 28 июня 1939 г. его группе (Brink, Campbell, Huebner, Roberts, Schoeffel, Smith и Stahmann) удалось кристаллизовать антикоагулянтный материал токсина сладкого клевера, который оказался дикумаролом. Долгий путь к выделению антикоагулянтной субстанции оказался тернистым: тестирование чувствительности различных экстрактов сладкого клевера на токсичность требовало использования различных животных. Поскольку исследователи шли по стопам Schofield и Roderick и использовали в своих экспериментах кроликов, то это объяснялось тем, что существует 2 вида кроликов — одни чувствительны к антикоагулянту сладкого клевера, а другие — нет. Помимо прочего была начата генетическая программа для разделения этих двух групп.

Кроме того, для анализа антикоагулянтного эффекта требовался чувствительный тест. Очень скоро выяснилось, что применяемое протромбиновое время Квика недостаточно чувствительно: оно удлинялось, если коагуляция нарушалась по крайней мере на 50%. Значительное время было потрачено на модификацию теста, чтобы он стал чувствительным к малейшим нарушениям коагуляции.

Наконец, достаточно сложной была экстракция антикоагулянта. Он не высвобождался из влажного сена, когда экстракция производилась с помощью воды или других растворителей.

Идентификация антикоагулянта удалась Huebner и Линку, которые показали, что в процессе «порчи» сладкого клевера под воздействием бактерий во влажной среде натуральный кумарин окисляется до 4-гидроксикумарина. При этом две молекулы связывались метильной группой и образовывали бис-кумарин. Это случилось 1 апреля 1940 года. Оказалось, что эта же химическая структура была открыта еще в 1903 г. Richard Anschutz, но в его докладе об открытии точка плавления в 29 °С была достаточна низка и ее не распознал Линк. Открытое химическое вещество Anschutz назвал α-метиленбисбензотетронзаур.

Линк и соавт. обнаружили, что каждое кумариновое кольцо содержит избыточный гидроксильный радикал. Вещество вызывало кровотечения не только у рогатого скота и кроликов, но также и у крыс, свиней, мышей, собак, кошек, цыплят, но не вызывало кровотечения у лошадей. Характерно было, что антикоагулянт не имел эффекта просто при добавлении его к образцу крови.

С открытием дикумарола было предположено, что данную субстанцию можно использовать в качестве антикоагулянта для предотвращения тромбообразования у человека. Таким образом, канистре крови,

оставленной отчаявшимся фермером на полу в лаборатории Линка, суждено было изменить ход истории, а Линк в начале своих исследований даже не мог предполагать, какие последствия это будет иметь.

В апреле 1941 г. Линк и Huebner представили детали химии и биологии дикумарола. Работа была выполнена группой ученых в клинике Mayo. Это были Hugh Butt (возглавлял первые исследования по биологии витамина К), Edgar Allen (с кафедры заболеваний периферических сосудов, изучал тромботическую болезнь) и Jesse Bollman (биохимик, выполнявший работы по свертыванию). Группа Mayo попросила у Линка образец дикумарола для изучения его антикоагулянтных свойств у пациентов. После немедленного согласия Линка, группа Mayo приступила к исследованию дикумарола в клинической практике. Однако прежде чем приступить к исследованиям антикоагулянта в клинике необходимо было прежде найти антидот для коррекции дозы. В начале 1940-х годов было показано, что водорастворимый витамин К можно использовать для восстановления уровня протромбина.

Первые результаты клинического применения дикумарола были столь впечатляющим, что уже через 3 мес. был опубликован отчет об эффективном снижении послеоперационных тромбозов. Вскоре дикумарол стал применяться во всем мире для профилактики и лечения тромботических состояний. Многие научные издания пестрили сообщениями, что, возможно, у гепарина появился достойный соперник.

Позже группа Линка синтезировала около 150 аналогов дикумарола. Хотя одним из основных недостатков дикумарола была длительная экскреция из организма, Линк синтезировал большое количество аналогов не столько с целью улучшения препарата, в частности фармакокинетики для более успешного применения в клинической практике, сколько с целью получить более водорастворимый, а следовательно, и эффективный препарат, который можно было бы распылять на пищу, употребляемую крысами и другими вредными грызунами, что приводило бы к их гибели от кровотечений. Не следует забывать, что Линк прежде всего был сотрудником Коллегии ветеринаров! Однако и здесь он принес пользу медицине. Аналог под номером 42 оказался наиболее подходящим. Он был получен в 1948 г. и назван варфарин в признательность за финансовую помощь в исследованиях Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF). Варфарин был в 10 раз эффективнее кумарола и хорошо растворим в воде. Последующее изучение аналога 42 было задержано из-за уменьшения штата лаборатории Линка во время Второй мировой войны и из-за болезни самого Линка (он страдал туберкулезом). Однако заслугу Линка и его научной группы перед медициной трудно переоценить. Впоследствии варфарин стал не только эффективным средством в борьбе с грызунами, но и основным оральным антикоагулянтом, применяемым во всем мире.

Дальнейшие исследования фармакодинамики и фармакокинетики варфарина были продолжены в клинике Mayo. В 1947 г. мнение о том, что основное действие дикумарола — подавление протромбина в плазме — было подвергнуто сомнению. В эксперименте на собаках было обнаружено, что дикумарол в первую очередь угнетает фермент, превращающий протромбин в тромбин.

В то же время Paul Owren обнаружил у своего пациента в Осло дефицит фермента, превращающего протромбин в тромбин. Промотер Owren, позже названный фактором V, был термолабильным и отсутствовал в плазме.

Промотор, описанный в клинике Mayo, был другим: он был термостабильным и присутствовал в плазме. Позже этот фактор был назван фактор VII. Именно присутствие стабильного фактора VII объясняло успех лечения кровотечений у скота переливанием плазмы или дефибринированной крови.

Впоследствии было обнаружено, что не только протромбин и факторы VII, IX, X, а также протеин С и S подвергаются угнетению под действием оральных антикоагулянтов. А поскольку все они являются витамин-К-зависимыми, это позволило предположить, что дикумарол и варфарин являются антагонистами витамина К.

Ранее делались попытки лечения болезни сладкого клевера витамином К, но в итоге они были неудачными. Это удивляло Линка, так как он знал о том, что кровотечение быков лечили витамином К, приготовленным из сена люцерны. Неудачи эти связывали с менадионом, который отсутствовал в боковых цепях витамина K_1 и K_2, а также с небольшими дозами. В 1942 и 1943 гг. Townsend и Mills, Lehmann, Shapiro и соавт. обнаружили, что витамин К был эффективен в отношении оральных антикоагулянтов, если назначался в дозах, достаточных для того, чтобы преодолеть антивитаминный эффект.

Ряд синтетических антикоагулянтов (кумаринов и инданедионов) впоследствии применяли в практике под различными названиями — Тромексан, Индеван, Маркумар, Синтром и варфарин. Одним из первых пациентов, получавших успешную терапию

составом Линка № 42 в 1953 г., был американский президент Дуайт Эйзенхауэр после коронарного тромбоза. А то, что хорошо для героя Второй мировой войны и президента США, должно быть хорошо для всех, несмотря на то, что это — «крысиный яд». Варфарин теперь является самым широко используемым, а во многих странах единственным, оральным антикоагулянтом, поскольку последние исследования подтверждали его преимущества перед другими производными дикумарола, что детальнее будет изложено в следующих главах.

Таким образом, растительный антикоагулянт сладкого клевера, явившийся причиной тяжелой геморрагической болезни скота в 1920–1930-е годы, был открыт в той части страны, где и разразилась болезнь. А сам токсин (дикумарол) и его улучшенный аналог (варфарин) значительно повлияли на лечение болезней человека, контроль над грызунами и, что немаловажно, на открытие компонентов механизма свертывания крови.

Структура и механизм действия антагонистов витамина К. Успехи в понимании метаболизма и функции витамина К в синтезе протромбина позволили установить роль витамина К как кофактора в посттрансляционном синтезе γ-карбоксиглутаминовой кислоты (Gla) в структуре витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX, X, протеина С и S). Варфарин ингибирует синтез Gla-остатков в витамин-К-зависимых белках, противодействуя нормальному обмену витамина, необходимого для образования активного кофактора карбоксилирования.

История открытия витамина К датируется началом 1930-х годов, когда Henrik Dam обнаружил антигеморрагический жирорастворимый фактор в пище цыплят. Фактор был назван витамином К по первой букве слова «Koagulation» на немецком языке, указывая связь между свертыванием крови и открытым новым фактором. Пятью годами позже витамин был выделен из люцерны и гниющего рыбного корма, структура же была подтверждена химическим синтезом.

Примерно в то же самое время, когда H. Dam наблюдал геморрагическую болезнь у цыплят, получавших корм с низким содержанием жиров, что в дальнейшем повлекло открытие им витамина К, новая загадочная геморрагическая болезнь наблюдалась у рогатого скота, питавшегося испорченным сладким клевером на лугах США и Канады. Замена перегнившего или влажного сена из сладкого клевера на другой корм или переливание крови от здорового скота купировало кровотечение, что свидетельствовало об обратимом характере нарушений, ведущих к кровотечению. Геморрагический агент позже был выделен и идентифицирован в лаборатории Карла Линка как 3,3'-метилен бис-(4-гидроксикумарин), который позже получил название дикумарол. После открытия дикумарола было синтезировано несколько сотен его производных. Однако наиболее удачным и часто применяемым в мире оральным антикоагулянтом по сей день является варфарин.

Поскольку дикумарол был плохо растворим в воде, а потому требовались большие его дозы для достижения антикоагулянтного эффекта, в лаборатории Карла Линка был синтезирован его аналог под № 42, который и получил название варфарин. Варфарин был водорастворим и обладал большей антикоагулянтной активностью. Впервые в качестве антикоагулянтного препарата в клинической практике варфарин был применен в 1941 г. Предпосылками же к применению варфарина у человека с лечебной целью (а не только с целью уничтожения грызунов) послужили наблюдения случаев отравления варфарином людей — случайно или с целью самоубийства. При этом обнаружилось, что единственным патологическим эффектом варфарина при отравлении было снижение функциональной активности свертывающих факторов крови. Никаких других существенных эффектов не обнаруживалось. Исследованием механизма действия витамина К в значительной мере помогло то, что с помощью варфарина можно было достичь гипопротромбинемии. Витамин K_1 (филлохинон) обнаружен в пищевых продуктах и растительных маслах. Растительный витамин является по своей структуре нафтохиноном с насыщенной боковой полиизопреноидной цепью в положении 3. Витамин K_2 (менахинон) обнаружен в бактериях и имеет ненасыщенную боковую цепь переменной длины в положении 3.

Для объяснения биологического действия витамина К было предложено несколько теорий, пока не выяснилось, что витамин К участвует в пострибосомальном синтезе γ-карбоксиглутаминовой кислоты витамин-К-зависимых протеинов. Такой вывод позволили сделать по меньшей мере два важных наблюдения. Первое, Shah и Suttle продемонстрировали, что неактивные предшественники протромбина в печени крыс при дополнительном введении витамина К преобразовывались в активный протромбин у крыс, получавших циклогексамид с целью подавления синтеза

белков в печени. Второе, были обнаружены неактивные формы протромбина в плазме людей и животных, получавших 4-гидроксикумарин-содержащие антикоагулянты. Благодаря длительному поиску различий между активными и неактивными плазменными формами протромбина было обнаружено, что витамин-К-зависимая модификация происходит в области N-концевого P1-фрагмента протромбина. Stenflo идентифицировал эту модификацию как γ-карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты. Независимо друг от друга Stenflo и Nelsestuen обнаружили данную модификацию в области дипептида (Gla–Ser) бычьего протромбина.

Позже Magnusson обнаружил, что первые N-концевые Glu-остатки протромбина γ-карбоксилированы. Новая аминокислота, образующаяся под действием витамина К, была названа γ-карбоксиглутаминовой кислотой и обозначена аббревиатурой Gla. Последовательно обнажаясь, Gla-остатки связываются с кальцием и тем самым опосредуют одну из важнейших функций ионов кальция и системы гемостаза в целом — связывание витамин-К-зависимых факторов свертывания с отрицательно заряженными фосфолипидными поверхностями, представляемыми тромбоцитами крови и эндотелиальными клетками в области повреждения эндотелия. При назначении варфарина формирование Gla-остатков в витамин-К-зависимых факторах свертывания значительно ингибируется, что ведет к биосинтезу факторов свертывания крови со сниженной способностью к образованию связей с ионами кальция. В свою очередь, дефект связывания с ионами кальция ведет к неспособности этих факторов участвовать в коагуляционном каскаде.

Витамин К является важнейшим кофактором карбоксилирования белок-связанных остатков глутаминовой кислоты (Glu) в γ-карбоксиглутаминовую кислоту.

В настоящее время витамин-К-зависимые протеины также называются Gla-протеинами. Gla формируется в результате посттрансляционной модификации в процессе синтеза белка. В качестве коэнзима витамин-К-зависимой карбоксилазы при этом выступает не хинон витамина К, а его восстановленная форма (гидрохинон витамина К — $КН_2$). В реакции карбоксилирования $КН_2$ превращается в эпоксид витамина К (КО). КО затем восстанавливается вновь в витамин К (хинон), а тот, в свою очередь — в $КН_2$ под действием двух редуктаз. Такой циклический метаболизм витамина К чрезвычайно эффективен и «экономен», поскольку в результате дневная потребность в поступлении витамина К низка. Хотя окончательно природа редуктаз не выяснена, известно, что и витамин К- и КО-редуктазы являются дитиол (дитиолтреитрол или тиоредоксин)-зависимыми и обе ингибируются производными кумарина. Блокирование любой из этих редуктаз ведет к прекращению реакции карбоксилирования. Таким образом, производные кумарина сами по себе напрямую не действуют на карбоксилирование, но предотвращают образование необходимого для этой реакции $КН_2$, ингибируя его образование из витамина К, поступающего извне с пищей.

Карбоксилаза является интегральным мембранным белком эндоплазматической сети и участвует в качестве фермента в модификации различных секреторных протеинов внутри эндоплазматической сети. Исследование компенсаторных ДНК-последовательностей показало, что витамин-К-зависимые протеины содержат сигнальный пептид для трансляции внутрь эндоплазматической сети и пропептид, который связан с сигнальным пептидом в области N-концевой части зрелого протеина. Под действием сигнальной пептидазы происходит кливаж сигнального пептида, а пропептид «обнажается» и становится доступным для распознавания, после чего уже возможен процесс γ-карбоксилирования витамин-К-зависимых протеинов под действием витамин-К-зависимой карбоксилазы (модификация, или «созревание» витамин-К-зависимых протеинов в эндоплазматической сети).

Как выяснилось, процесс витамин-К-зависимого карбоксилирования требует наличия молекулярного кислорода, диоксида углерода и максимально восстановленной формы хинона витамина К — гидрохинона витамина К.

Кроме того, печень содержит НАДФ-Н-зависимую К-редуктазу, которая не ингибируется антагонистами витамина К и участвует исключительно в процессе восстановления витамина К, но не КО. Таким образом, если синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания в печени блокирован кумаринами, он может быть возобновлен назначением высоких доз витамина К. Поскольку, в отличие от нормальной ситуации, при этом цикл витамина К прерван, то в плазме пациентов, получающих ОАК, обнаруживаются высокие концентрации КО.

Все Gla-протеины синтезируются и секретируются из эндоплазматической сети с участием пре- и пропептидов в области N-конца молекулы. Гидрофобный препептид необходим для транслокации внутрь эндоплазматической сети. После белки подвергаются посттрансляционной модификации, включая кливаж

препептида, γ-карбоксилирование, образование дисульфидных связей и гликозилирование. Пропептид служит в качестве распознавательного сигнала для витамин-К-зависимой карбоксилазы.

Витамин-К-зависимые протеины, отличные от факторов свертывания, обнаружены во многих тканях, помимо печени. Такие протеины широко представлены в тканях почек, плаценты, поджелудочной железы, кожи, селезенки, легких, яичек, сосудистой стенки и в костной ткани. Этот факт дает основание предположить, что антагонисты витамина К и в этих органах могут вызывать определенные изменения. Так, PIVKA-подобные формы некоторых Gla-протеинов были обнаружены в культурах клеток гепатоцитов, клеток почечных трубочек, фибробластов, эндотелиальных клеток и различных линиях опухолевых клеток. При этом не все Gla-протеины еще идентифицированы. В костной ткани к таковым относятся остеокальцин, матричный Gla-протеин и протеин S; в дентине зуба — свой Gla-протеин; кроме того, Gla-протеин обнаружен и в гетеротопичных сердечно-сосудистых кальцинатах (остеокальцин), в т.ч. в атеросклеротических бляшках. Более того, существует еще множество хорошо не изученных источников Gla-белков — от улиток и змей до сперматозоидов. Все это еще раз подчеркивает важность изучения эффектов ОАК, в т.ч. не связанных с антикоагуляцией.

Поскольку наиболее распространенной формой витамина К являются хиноны, непосредственно до начала реакции γ-карбоксилирования, необходимо восстановление их до гидрохинонов под действием различных редуктаз, присутствующих в тканях, где происходит синтез протеинов, содержащих γ-карбоксиглутаминовую кислоту. До этого наблюдения, в печени крыс был идентифицирован другой метаболит витамина К, получивший название эпоксида витамина К.

Позже было установлено, что оба эти метаболита были частью цикла витамина К в печени. Восстановление хинона витамина К до его гидрохинона может осуществляться двумя путями. Гидрохинон витамина К является активным кофактором карбоксилазы, а в процессе γ-карбоксилирования превращается в эпоксид витамина К. Раз образовавшись, эпоксид витамина К может, после энзиматического восстановления, вступать в рециркуляцию в качестве кофактора карбоксилазы. Фермент, который регулирует нормальные концентрации витамина К в тканях, неизвестен, однако *in vitro* в его роли может выступать дитиотрептол. Предполагают, что *in vivo* восстановленная форма липоевой кислоты и тиоредоксин могут выступать в качестве естественных восстановителей.

Редуктаза эпоксида витамина К и редуктаза хинона витамина К ($К_1$) являются основными мишенями антикоагулянтов, содержащих 4-гидроксикумарин, таких как варфарин и пр. Ингибиция этого метаболического пути, по существу, необратима. Тем не менее витамин $К_1$ часто используют в качестве антидота при передозировке оральных антикоагулянтов. Такой эффект витамина $К_1$ обусловлен редуктазой хинона, которая является менее чувствительной к кумаринам и требует наличия НАДФ.

Впервые один из механизмов действия 4-гидроксикумариновых антикоагулянтов в 1967 г. описал в своей работе Matschiner, который продемонстрировал аккумуляцию эпоксида витамина К в печени у крыс после назначения варфарина.

Вначале существовало мнение, что эпоксид является ингибитором эффектов витамина в печени. Однако позже это мнение было опровергнуто.

Другое важное наблюдение привело к открытию: варфарин не ингибировал *in vitro* витамин-К-зависимую карбоксилазу. Это наблюдение легло в основу гипотезы, согласно которой цикл витамина К нарушается в печени варфарином. Позже ингибируемый варфарином фермент был назван редуктазой эпоксида витамина К. Эта теория получила подтверждение в дальнейших экспериментальных исследованиях: было отмечено, что на ферменты цикла витамина К варфарин значительно хуже действовал у варфаринорезистентных крыс. В дальнейшем в результате кинетического анализа энзимов микросомальных препаратов появилась наиболее вероятная модель восстановления эпоксида витамина К и хинона витамина К. Энзим в своем активном участке содержит тиоловые группы, которые окисляются одновременно с восстановлением витамина К (окислительно-восстановительная реакция). Варфарин способен связываться с окисленными тиоловыми группами, препятствуя тем самым дальнейшему восстановлению эссенциальных тиоловых групп, необходимых для осуществления энзиматической активности.

Витамин-К-зависимые гемостатические механизмы. Семейство витамин-К-зависимых протеинов свертывающей системы, функции которых известны, включает пять зимогенов: протеин С, протромбин, а также факторы VII, IX и X. Только протеин S, синтез которого также зависит от витамина К, не является зимогеном и выступает в роли кофактора протеина С. Все эти факторы играют центральную роль в гемостатическом

механизме. Витамин-К-зависимые зимогены имеют гомологичную структуру: 4 домена простираются от амино- до карбокси-конца — домен γ-карбоксиглутаминовой кислоты (Gla-домен), два домена эпидермального фактора роста, два «крингл»-домена и домен сериновой протеазы.

Витамин-К-зависимые протеины содержат гомологичные препропептидазы, которые играют главную роль в процессе посттрансляционной модификации, включая γ-карбоксилирование, гликозилирование, β-гидроксилирование и секрецию. Зимогены синтезируются в печени, протеин S — в печени, а также эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Как только зимогены превращаются в активные формы энзимов, последние сразу же связываются с анионными фосфолипидными поверхностями в присутствии кофакторов и ионов кальция. Каждый мембраносвязанный комплекс энзим–кофактор расщепляет витамин-К-зависимый зимоген до активной формы. Формирование таких макромолекулярных энзимных комплексов играет ключевую роль в контроле гемостатической функции. Образовавшиеся комплексы значительно (более чем на 5 порядков) увеличивают интенсивность реакций в системе свертывания. Однако интенсивность реакций может значительно уменьшаться в отсутствие даже одного компонента макромолекулярного комплекса.

Связывание с мембранными фосфолипидными поверхностями является необходимым условием функционирования витамин-К-зависимых протеинов свертывания и осуществляется их Gla-доменами. Эти домены содержат до 12 Gla-остатков, девять из которых представлены во всех витамин-К-зависимых протеинах. Gla-остатки 7, 16, 20 и 26 протеина С необходимы для осуществления антикоагулянтной функции. Так, отсутствие только Gla 20 в молекуле мутантного протеина С у лиц с наследственным дефицитом протеина С ведет к потере мембранозависимой антикоагулянтной функции.

Экспериментальные исследования фрагмента 1 протромбина, содержащего Gla-домен, показали, что в присутствии ионов кальция домен претерпевает конформационные изменения; однако эти конформационные изменения происходят и при концентрациях кальция ниже, чем необходимо для связывания с фосфолипидными мембранами, и, кроме того, они могут происходить и в присутствии ионов металлов, не поддерживающих связывание с мембранами. Таким образом, конформационные изменения в фрагменте 1 протромбина хотя и необходимы, тем не менее не являются достаточным фактором связывания с мембранными поверхностями.

Оральные антикоагулянты, как уже указывалось, ингибируют γ-карбоксилирование. После ингибиции карбоксилирования, из печени в кровь секретируются некарбоксилированные протеины, которые и функционально отличаются от «нормальных», полностью карбоксилированных протеинов. Эти некарбоксилированные протеины обозначаются аббревиатурой PIVKA (*Protein Induced by Vitamin K Antagonists*).

Активность протромбина снижается с потерей трех Gla-остатков. Кроме того, снижение степени карбоксилирования пропорционально не только свертывающей активности (11 Gla = 112%, 10 Gla = 100%, 9 Gla = 78%, 8 Gla = 20%, 7 Gla = 7% и 6 Gla и меньше = = 2%), но и Ca^{2+}-индуцированным конформационным изменениям.

Современная модель изменений в системе гемостаза под действием антагонистов витамина К следующая: минимально декарбоксилированные изомеры витамин-К-зависимых коагуляционных протеинов обладают различной способностью связывать Ca^{2+} и липиды и, таким образом, участвовать в образовании макромолекулярных комплексов в области сосудистого повреждения. К сожалению, ни один традиционно используемый метод исследования (ни протромбиновое время, ни другие более современные методы контроля за антикоагулянтной терапией) не позволяет измерить активность минимально Gla-дефицитарных протромбинов, в особенности 8- и 9-Gla-изомеров, которые обладают коагуляционной активностью и в то же время перекрестно взаимодействуют с кальций-зависимыми антипротромбиновыми антителами, специфичными для нормального протромбина. Минимально декарбоксилированные формы могут связываться с макромолекулярными комплексами и ингибировать их энзиматическую активность. Данная модель интересна в свете современных представлений об эффективности низких и очень низких доз варфарина. Режимы варфаринотерапии в дозе 1 мг/сутки вызывают незначительные отклонения или вовсе не влияют на результаты традиционных тестов контроля антикоагулянтного эффекта, хотя, возможно, имеют клиническую эффективность с современных позиций. Вероятно, минимально декарбоксилированные протеины могут быть функционально важны в тонкой регуляции этих процессов, что указывает на необходимость дальнейшего изучения декарбоксилированных форм витамин-К-зависимых коагуляционных протеинов.

Показано, что снижение прокоагулянтной активности различных К-зависимых факторов свертывающей системы неоднозначно сказывается на антикоагулянтном эффекте препарата. Так, большее значение имеет ингибирование протромбина и фактора X по сравнению с ингибированием факторов VII и IX. Еще в эксперименте Wessel и Gitel (1984) на модели стаза у кроликов было показано, что антикоагулянтный эффект варфарина проявляется уже через 2 дня, тогда как для формирования антитромботического эффекта необходимо 6 дней. Такая закономерность обусловлена бóльшим, чем у других К-зависимых факторов коагуляции, временем полужизни протромбина (60–72 ч). Именно блокирование прокоагулянтной активности протромбина и обусловливает антитромботическое действие варфарина.

В заключение следует отметить, что в зависимости от механизма антикоагулянтного действия низких доз варфарина эффекту алиментарно поступающего витамина К будет придаваться все большее значение в клинической практике, тем более что антикоагулянтный мониторинг пациентов, получающих варфарин, имеет в последнее время тенденцию к упрощению и минимизации.

Фармакокинетика и фармакодинамика варфарина. Варфарин является одним из наиболее широко применяемых оральных антикоагулянтов во всем мире в первую очередь благодаря большей, по сравнению с другими антагонистами витамина К, предсказуемости антикоагулянтного эффекта и биодоступности. В нашей стране, к сожалению, долгое время применялись другие антагонисты витамина К (фенилин, неодикумарин), которые, безусловно, уступают варфарину и в предсказуемости эффекта, и в биодоступности (табл. 25.4). Несмотря на то что варфарин был синтезирован более 50 лет назад, в нашей стране он появился лишь с 2001 г. Варфарин обеспечивает наиболее стабильный антикоагулянтный эффект и является на сегодня препаратом выбора среди непрямых антикоагулянтов. Фениндион отличается высокой токсичностью, антикоагулянтный эффект неодикумарина неустойчив, поэтому применение этих препаратов в клинической практике не рекомендуется.

Хотя варфарин по-прежнему остается практически единственным оральным антикоагулянтом для эффективной длительной профилактики тромбозов и тромбоэмболий у пациентов с разнообразной патологией, в т.ч. при протезировании клапанов сердца, фибрилляции предсердий, после инфаркта миокарда

Таблица 25.4

Антагонисты витамина К и их свойства

Препарат	Время полужизни, ч	Способность к кумуляции	Время начала действия, ч*	Максимальный эффект (оценивается по МНО)	Сохранение эффекта после отмены, сут**
Варфарин	38–42	++++	12–72	5–7 сут	2–5
Аценокумарол (синкумар)	10	+++	8–10	24–48 ч	2–4
Фениндион (фенилин)	5	++	8–10	24–30 ч	1–4
Этилбискумацетат (неодикумарин)	2,5	+	2–3	12–30 ч	2

* Определяется по влиянию на МНО, преимущественно отражает уменьшение содержания в крови функционирующего фактора VII ($T^1/_2$ около 6 ч).

** Время, в течение которого МНО возвращается к значениям до начала лечения.

и других состояниях, сопровождающихся тромбофилией, он не стал «идеальным» противотромботическим препаратом. К основным недостаткам в первую очередь относятся необходимость постоянного мониторирования и осложнения терапии, в частности кровотечения, которые могут оказаться и фатальными. Хотя в настоящее время появилась возможность более точного контроля варфаринотерапии с помощью международного нормализованного отношения (МНО), что позволило снизить частоту геморрагических осложнений, тем не менее в некоторых группах пациентов по-прежнему риск геморрагических осложнений остается высоким: прежде всего это относится к пожилым пациентам и пациентам с коморбидными состояниями. Риск осложнений повышается и в тех случаях, когда параллельно необходимо назначение других лекарственных препаратов. Способность варфарина взаимодействовать с лекарствами хорошо известна врачам, применяющим в своей практике варфарин, и многократно описана в обзорах различных исследователей. Однако большинство данных о взаимодействии варфарина с лекарствами основаны на исследованиях *in vitro* и потому не всегда отражают эффекты *in vivo*. В большой степени знание фармакокинетики и фармакодинамики варфарина способствует оценке пользы и эффектов, связанных с одновременным приемом других лекарств.

Фармакокинетика варфарина. Варфарин (1-(4'-гидрокси-3'-кумаринил)-1-фенил-3-бутанон) является дериватом кумарина с одним кольцом. Впервые он был синтезирован в лаборатории Карла Линка в 40-х годах в Университете Висконсина под названием аналог дикумарола № 42. Антикоагулянтный эффект варфарина как антагониста витамина К связан с ингибицией процесса γ-карбоксилирования глутаминовых остатков N-концевых участков витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX и X), прерывая процесс рециклирования витамина К в микросомах печени. Как уже ранее указывалось, вследствие ингибирования γ-карбоксилирования витамин-К-зависимых протеинов последние остаются в форме (PIVKA-факторы), которая не способна связываться с ионами кальция и фосфолипидной поверхностью и участвовать в образовании макромолекулярных теназных комплексов и тем самым — в процессе коагуляции. О важности γ-карбоксилирования и, как следствие, наличия Gla-остатков в молекуле протромбина свидетельствует тот факт, что молекулы протромбина с 5–6 Gla-остатками (в норме их количество колеблется от 10 до 13) обладают лишь 2% полной активности, увеличение же их количества остатков до 9 уже обеспечивает до 70% активности.

Суммарная фармакодинамическая активность варфарина складывается из его собственных фармакокинетических процессов; метаболизма факторов свертывания и наличия витамина К.

Абсорбция варфарина. Варфарин быстро всасывается из желудочно-кишечного такта и в максимальной концентрации обнаруживается в крови примерно через 90 мин. Присутствие в пищеварительном тракте пищи может замедлять абсорбцию варфарина, но не влияет на его биодоступность. Степень абсорбции также зависит от скорости растворения таблетки и, следовательно, может варьировать у различных фабричных продуктов. Биодоступность среди брендов варфарина варьирует от 5 до 14%. Таким образом, различные коммерческие варфарины могут иметь различную биодоступность и, соответственно, различный антикоагулянтный эффект. Поэтому в целом ряде случаев при переходе от одного бренда на другой требуется дополнительное МНО-мониторирование до достижения стабильного антикоагулянтного эффекта. Следует также учитывать, что, как и с другими лекарствами, биодоступность варфарина может снижаться при повышенной влажности, освещенности и температуре.

Распределение варфарина в организме. После абсорбции варфарин быстро появляется в печени, где аккумулируется почти полностью по отношению к другим тканям, преимущественно в микросомах. В нормальных физиологических условиях связывание с протеином плазмы (преимущественно альбуминами) составляет 97,4–99,9%. Будучи связанным с протеинами плазмы, варфарин фармакологически инактивирован и, соответственно, защищен от биотрансформации и экскреции. Варфарин представляет собой рацемическую смесь, состоящую из оптически активных R- и S-изомеров. Молекула альбумина имеет по меньшей мере 2 сайта для связывания варфарина; R-изомер имеет большую аффинность, чем S-изомер. Параллельное назначение препаратов, обладающих высокой связывающей активностью с белками, может способствовать вытеснению варфарина из связи с протеинами, кроме того, возможно и стереоспецифическое замещение варфарина. Некоторые лекарственные взаимодействия, включая стереоселективное связывание с протеинами плазмы (в случаях, когда в процесс вовлекается лишь один энантиомер), могут не изменять концентрацию тех форм варфарина, которые обычно измеряются (рацемат). Однако в настоящее время такие нефиксируемые взаимодействия интенсивно изучаются, поскольку могут быть клинически значимыми.

При назначении варфарина необходимо принимать во внимание различную степень способности связываться с протеинами плазмы разных изомеров варфарина: S-изомер варфарина почти в 4–8 раз активнее связывается с протеинами плазмы. Кроме того, S-изомер является в 5 раз более активным по сравнению с R-изомером и, следовательно, имеет большее клиническое значение. Поэтому лекарственные взаимодействия, в большей степени влияющие на S-изомер, потенциально имеют большее значение: некоторые взаимодействия со стереоселективными лекарствами могут быть причиной ранее необъяснимых проблем с антикоагуляцией. Однако следует заметить, что замещение связи варфарина с протеином является причиной лишь транзиторного повышения концентрации свободного варфарина. Такие дополнительные количества свободного варфарина становятся доступными для сайтов элиминации, в результате чего общий клиренс его в организме увеличивается. Таким образом, значительное взаимодействие лекарственных средств по подобному механизму встречается не часто или в большинстве случаев носит транзиторный характер. Индивидуальные различия в связывании варфарина с белками плазмы были многократно показаны различными исследованиями;

кроме того, было обнаружено, что клиренс значительно коррелирует со связыванием с протеинами.

Малые концентрации свободного варфарина в плазме отражают высокую степень связывания его с белками. Объем распределения рацематного варфарина колеблется в пределах от 0,09 до 0,17 л/кг, составляя в среднем 0,12–0,13 л/кг. Объем распределения R-изомера превышает объем S-изомера, что также отражает различную способность связываться с протеинами.

Фармакодинамика варфарина. Поскольку секреция зрелых (карбоксилированных) форм происходит в эндоплазматической сети, логично предполагать, что и бóльшая часть варфарина участвует в метаболизме именно в гладкой эндоплазматической сети печени. Наблюдаемый в клинической практике различный антикоагулянтный ответ на одну и ту же дозу варфарина у разных пациентов во многом объясняется различным внутрипеченочным метаболизмом варфарина, в который вовлечены стереоселективные пути, катализируемые системой цитохрома P450. Первичными метаболическими продуктами являются алкоголяты варфарина с малой фармакологической активностью и гидроксиварфарины. В метаболизме варфарина участвуют различные изомеры P450, проявляющие разную региональную селективность и стереоселективность.

Энантиомеры варфарина несколько отличаются своими метаболическими путями. Цитохром P4502C9 отвечает в основном за клиренс S-варфарина *in vivo*, тогда как за деградацию R-варфарина отвечает цитохром P4501A2, который гидроксилирует R-варфарин в позиции 6. Цитохром P4503A4 принимает участие в метаболизме обоих изомеров варфарина. R-изомер вначале окисляется до 6-гидроксиварфарина и затем восстанавливается до 9S,11R-варфариналкоголята. S-изомер окисляется до 7-гидроксиварфарина, прежде чем восстановиться до 9S,11S-варфариналкоголята. Алкоголяты варфарина выводятся из организма через почки. Участвуют ли эти метаболиты в осуществлении антикоагулянтного эффекта — до сих пор не ясно.

Варфарин метаболизируется в организме достаточно интенсивно, о чем свидетельствует тот факт, что только 2% от введенной дозы выводится в неизменном виде с мочой. Возможно, частично варфарин элиминируется с желчью и удаляется из энтерогепатической циркуляции.

Другие антагонисты витамина К в гидроксилированной форме конъюгируются в печени, после чего экскретируются в тощую кишку с желчью, где деконъюгируются и частично реабсорбируются в кровь, откуда, наконец, экскретируются с мочой в форме неконъюгированных гидроксилированных соединений.

Известно, что, к примеру, этилбискумацетат значительно увеличивает почечную экскрецию мочевой кислоты. До сих пор не ясно, обладает ли варфарин таким метаболическим эффектом, однако уже есть данные, что уровень его метаболизма с участием цитохрома P450 отличается от других антагонистов витамина К. Время полужизни различных форм варфарина колеблется от 33 ч для рацелата и S-изомера до 45 ч для R-изомера. Обычно устойчивый антикоагулянтный эффект достигается примерно к 10-му дню терапии варфарином, именно потому в течение первых 10 дней необходимо осуществлять ежедневный мониторинг.

Нарушенная функция почек может влиять на метаболизм варфарина. В литературе описываются случаи варфаринорезистентности в связи с повышенным клиренсом у пациентов с нефротическим синдромом и тяжелой гипоальбуминемией. Известно, что время полужизни варфарина у пациентов на гемодиализе составляет только 15 ч. Тем не менее полной ясности относительно влияния нарушения функции почек на дозозависимый антикоагулянтный ответ на фоне варфаринотерапии по сей день нет. Поэтому в таких случаях необходим более тщательный мониторинг антикоагулянтного эффекта.

Заболевания печени оказывают влияние на антикоагулянтный эффект варфарина, однако не столько за счет влияния на фармакокинетику варфарина, сколько вследствие нарушений синтеза факторов свертывания.

Многолетние исследования и клинический опыт также показывают, что пожилые пациенты более склонны к геморрагическим осложнениям, даже если уровень антикоагуляции регулярно контролируется. Возможно, это связано со сниженным клиренсом варфарина у пожилых. С другой стороны, видимо, не учитывается и тот факт, что наряду с варфарином пожилые пациенты получают ряд других лекарств, которые могут потенцировать эффект варфарина. Однако, независимо от причин данного феномена, целесообразно начинать варфаринотерапию у пожилых пациентов с малых доз. Такие «гиперметаболические» состояния, как лихорадка и гипертиреоз, также сопровождаются усилением ответа на оральные антикоагулянты, однако появились доказательства, что это вызвано не эффектом варфарина, а ускорением катаболизма витамин-К-зависимых факторов свертывания (почти в 3 раза).

Метаболизм витамина К. Метаболизм витамина К (филлохинона) играет ключевую роль в системе гемостаза и является необходимым звеном механизма действия варфарина. Как уже указывалось, витамин К участвует в реакциях, которые способствуют образованию γ-карбоксиглутаматных остатков (Gla), необходимых для формирования активных К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X) и антикоагулянтных ионов С и S. В процессе участия в реакциях γ-карбоксилирования, ответственных за добавление Gla-остатков к неактивным факторам, образуется эпоксид витамина К. Все эти процессы происходят в печени. Эпоксид затем вновь рециклируется в восстановленную форму — хинон — с помощью фермента редуктазы эпоксида витамина $К_1$, после чего происходит еще одна окислительно-восстановительная реакция с участием фермента НАДФ-Н-зависимой редуктазы хинона витамина К с восстановлением хинона до гидрохинона — активной формы витамина К.

Варфарин осуществляет свой антикоагулянтный эффект, блокируя фермент эпоксидредуктазу дозозависимым способом, что тормозит производство функционально активных форм витамин-К-зависимых факторов свертывания и соответственно аккумуляции неактивного эпоксида витамина К.

Только циклическая часть участок 4-гидроксикумарина, присущая всем кумариновым антикоагулянтам, связывается с рецептором редуктазы. Эту гипотезу подтверждает и гипопротромбинемический эффект салицилата, поскольку он имеет циклическую структуру, сходную с 4-гидроксициклической системой.

Таким образом, именно кумариновое кольцо ответственно за большинство фармакодинамических свойств варфарина, тогда как боковая цепь — за метаболизм варфарина.

Недавно был выявлен альтернативный путь действия варфарина: варфарин ингибирует восстановление хинона в гидрохинон через влияние на НАДФ-Н-зависимую хинонредуктазу. НАДФ-Н-зависимая хинонредуктаза менее чувствительна к ингибиции варфарином, что может объяснять эффективность назначения витамина К в достаточных дозах для снижения или полной отмены антикоагулянтного эффекта варфарина.

О важности механизма действия варфарина свидетельствуют исследования *in vitro* в эксперименте на животных: обнаружилось, что оральные антикоагулянты — антагонисты витамина К — способны истощать запасы витамина К в печени. Время, в течение которого происходит истощение запасов витамина К до определенного критического порогового уровня, наряду с синтезом активных факторов свертывания и их постоянной деградацией обусловливают временной интервал между временем назначения варфарина и его дозой и увеличением МНО.

Взрослые должны получать примерно 0,5–1 мкг витамина К на 1 кг в день во избежание появления клинических или лабораторных признаков истощения витамина К. Как уже указывалось, основным источником поступающего с пищей витамина К являются зеленые овощи, богатые филлохиноном (витамином $К_1$), хотя небольшое количество менохинона (витамина $К_2$) синтезируется также кишечными бактериями.

Бедная витамином К диета может приводить к повышению МНО, однако это наблюдается не так часто: скорее, в таких случаях имеет место сочетание нескольких факторов, действующих одновременно (мальабсорбция, заболевания печени, прием некоторых антибиотиков). Однако в таких ситуациях, вероятно, более целесообразно измерять не столько МНО, сколько концентрацию филлохинона в плазме для определения степени истощения витамина К. Хотя большинство антибиотиков ингибирует синтез витамина К кишечными бактериями, все же роль их не так велика, так как синтезируемый менахинон — менее важный, всегда следует учитывать возможное наличие других состояний как причины истощения запасов витамина К. В то же время есть данные, что антибиотики, содержащие N-метилтиотетразольную боковую цепочку, вследствие влияния на кольцо витамина К и, возможно, ингибируя витамин-К-эпоксидредуктазу, могут быть причиной увеличения МНО.

В противоположность недостаточному приему витамина К, чрезмерное его потребление может вести к приобретенной резистентности к варфарину, что, в свою очередь, требует повышения доз варфарина.

Таким образом, запасы витамина К являются важным регулирующим фактором как риска развития кровотечений, так и резистентности к ОАК. Однако прямое измерение запасов витамина К в организме достаточно сложно, вследствие отсутствия доступных для анализа тканей человека, в частности печени, и необходимых методик для анализа.

Тем не менее в последнее время появились методы косвенной оценки содержания витамина К в организме — это филлохинон плазмы и эпоксид витамина К, появление в плазме аномального протромбина (дез-γ-карбоксипротромбин) после назначений вита-

мина К и измерение концентрации γ-карбоксилированной глутаминовой кислоты в моче.

Измерение активности витамина К является интегральным для объяснения связанных с антикоагуляцией проблем, однако в настоящее время еще далеко от системного исследования. Если существующие в настоящее время методики измерения метаболических концентраций и содержания филлохинона в плазме станут реально полезными для мониторирования уровней витамина К, возможно, в будущем будут разработаны иммунные методы для рутинной лабораторной диагностики.

Мониторинг терапии непрямыми антикоагулянтами. На сегодня МНО является «золотым стандартом» контроля уровня антикоагуляции при применении ОАК и рассчитывается по формуле: соотношение ПВ пациента к ПВ стандартной плазмы, возведенное в степень МИЧ тромбопластина, используемого в данной лаборатории:

$$\text{МНО} = (\text{ПВ пациента}/\text{ПВ стандартной плазмы})^{\text{МИЧ}},$$

где ПВ — протромбиновое время; МИЧ — международный индекс чувствительности тромбопластина (ISI — International Sensitivity Index).

МНО в течение всего времени терапии ОАК в большинстве случаев рекомендуется поддерживать на уровне 2,0–3,0.

Другие методы контроля терапии варфарином и проблемы лабораторного контроля при применении ОАК подробно рассмотрены в соответствующей главе.

25.2.6.2. Проблемы клинического применения варфарина

Ответ на прием ОАК определяют целый ряд факторов: генетические, характер основного и сопутствующих заболеваний, взаимодействие с другими препаратами, особенности питания, неточность методов лабораторного контроля, социальные факторы: несоблюдение рекомендаций врача, плохой контакт пациента и врача, низкая приверженность пациента лечению, нерегулярный контроль терапии.

Одной из проблем варфаринотерапии до последнего времени были терапевтические границы антикоагулянтной активности. Вероятно, прежние рекомендации не вполне адекватны, поскольку не учитывалась роль энантиомеров, которые не измерялись и кинетика которых отлична от таковой рацемата. Измерение уровня энантиомеров может улучшить интерпретацию и прогнозирование клинических исходов, однако до сих пор нет уверенности, требуется ли дополнительно измерять свободную концентрацию варфарина.

Варфаринотерапия без адекватного контроля напоминает хождение по лезвию бритвы: от положительного эффекта (антитромботического) до нежелательного (геморрагии) может быть очень узкая грань.

Существующие тесты мониторирования терапии варфарином — МНО и протромбиновое время — могут лишь отчасти прогнозировать риск кровоточивости, но не прогнозируют тромботические осложнения на фоне варфаринотерапии. Тем не менее риск ретромбозов, скорее всего, зависит от интенсивности варфаринотерапии, в то время как сверхинтенсивная терапия повышает риск кровотечений. Поэтому, во избежание или по крайней мере с целью минимизации риска побочных эффектов необходимо придерживаться определенного терапевтического интервала МНО — суррогатного показателя уровня антикоагуляции.

Однако и здесь могут возникать проблемы: в среднем у 20–25% пациентов не удается подобрать стабильную терапевтическую дозу варфарина. При этом установлено, что такие факторы, как вес, пол, раса или другие лекарственные вещества, не могут определять достаточную еженедельную дозировку и стабильность дозы.

В среднем 5–10% пациентов, нуждающихся в антикоагулянтной терапии, являются варфаринорезистентными. Такие индивидуальные вариации ответа на варфарин до сих пор не изучены полностью и продолжают оставаться причиной высокого риска морбидности и летальности.

Такой же процент (5–10%) составляют пациенты с повышенной чувствительностью к варфарину. Самая распространенная гипотеза, объясняющая повышение чувствительности к варфарину, состоит в истощении запасов витамина К, хотя клинические исследования пока отсутствуют.

Резистентность к варфарину может быть следствием нескольких причин:

1) избыток витамина К в диете, что требует повышения доз варфарина (до 35 мг/сут). Известно, что овощи из семейства крестоцветных содержат высокое количество витамина К, повышают скорость метаболического клиренса варфарина;
2) генетические факторы, что также приводит к необходимости применения очень высоких

akusher.ru

доз варфарина: вероятно, в таких случаях имеется дефект в варфариновом рецепторе или в соответствующем сайте энзима редуктазы эпоксида витамина К — при этом резистентность может быть связана либо с недостаточностью связывания варфарина с редуктазой эпоксида витамина К, либо с изменениями активности энзима самого по себе, что ведет и к снижению варфариновой активности.

Таким образом, можно выделить следующие группы «сложных» для варфаринотерапии пациентов:

1) варфарин-чувствительные пациенты, у которых очень быстро достигается терапевтический уровень МНО и могут развиться геморрагические осложнения, если варфаринотерапия начинается с обычных стартовых доз;
2) варфарин-резистентные пациенты, у которых не достигается терапевтический уровень МНО в ходе начальной терапии варфарином, так как им необходима необычайно высокая доза варфарина. Это может повышать риск рецидивов тромбозов;
3) пациенты с «плавающим» МНО, которые требуют более частого контроля МНО и постоянного изменения дозы варфарина (как снижения, так и повышения); в той группе высок риск развития как тромботических, так и геморрагических осложнений.

Таким образом, помимо учета сложных эффектов самого варфарина, в ряде случаев для прогнозирования антикоагулянтного ответа или токсичности при его применении может быть необходимо дополнительное исследование запасов витамина К и активности цикла витамина К, а также уровня и активности факторов свертывания.

Влияние генетических факторов на эффекты непрямых антикоагулянтов. На терапию варфарином большое влияние оказывают генетические факторы. Одним из таких факторов является полиморфизм гена цитохрома Р450 2С9 в составе печеночного фермента микросомального окисления. Этот фермент ответственен за метаболизм наиболее активного S-изомера варфарина. Помимо «дикого» типа цитохрома Р450 2С9*1, существует 4 его мутантных аллеля: Р450 2С9*2, Р450 2С9*3, Р450 2С9*4, Р450 2С9*5 (табл. 25.5). Было показано, что у пациентов с мутантными аллелями замедляется метаболизм варфарина; при этом может значительно возрастать риск геморрагических и других осложнений терапии варфарином. Кроме того, у таких пациентов требуется больше времени для подбора оптимальной дозы и для того, чтобы добиться устойчивых значений МНО [Higashi et al., 2002]. Особенно эта проблема актуальна в первые месяцы лечения, когда осуществляется подбор дозы варфарина и риск кровотечений максимален. Таким образом, генетические факторы во многом определяют индивидуальные различия в потребности варфарина. У пациентов с мутантными аллелями (Р450 2С9*2, Р450 2С9*3) требуются меньшие дозы варфарина.

У части пациентов тяжелые кровотечения возникают при терапевтических значениях МНО. Обнаружено, что у некоторых пациентов при терапии варфарином уровень фактора IX падает до 1–3% от нормы, тогда как концентрация других витамин-К-зависимых факторов свертывания сохраняется на уровне 30–40% от нормы. При этом такое значительное снижение уровня фактора IX не оказывает влияния на протромбиновое время. Этот феномен был назван селективной повышенной чувствительностью фактора IX к кумаринам. Генетические исследования показали, что ответственными за этот феномен являются 2 мутации в кодирующей области пропептида, которая ответственна за взаимодействие с карбоксилазой [Oldenburg et al., 1997]. Карбоксилирование является необходимой реакцией для образования активной формы факторов коагуляционного каскада и катализируется под влиянием витамина К. При наличии описанных мутаций в условиях снижения концен-

Таблица 25.5

Частота мутантных аллелей гена CYP 2C9 в различных этнических группах
(по Ansell и соавт., 2004)

Популяция	CYP 2C9*1	CYP 2C9*2	CYP 2C9*3	CYP 2C9*4	CYP 2C9*5
Европейская	79–86%	8–19,1%	6–10%	?	?
Афроамериканская	98,5%	1–3,6%	0,5–1,5%	?	2,3%
Азиатская	95–98,3%	0%	1,7–5%	0–1,6%	0%

Примечание: «?» — не определено.

трации восстановленного витамина К под влиянием варфарина наблюдается практически полное нарушения взаимодействия предшественника фактора IX с карбоксилазой. Частота этих мутаций в популяции в среднем составляет 1,5% [Ansell et al., 2004].

Существует и обратная ситуация — генетически обусловленная резистентность к терапии варфарином. В частности, одним из факторов, определяющих развитие подобной резистентности, является мутация редуктазы эпоксида витамина К (VKORC1) — фермента, необходимого для восстановления витамина К. Так, у пациентов с единичной нуклеотидной заменой 196G/A в гене VKORC1, что приводит к замене Вал66Мет, требуются гораздо более высокие дозы варфарина для достижения антикоагулянтного эффекта (в 5–20 раз превышающие обычные дозы) [Harrington et al., 2005].

В настоящее время генетические факторы, определяющие чувствительность к терапии варфарином, продолжают активно изучаться. Были предприняты попытки разработки алгоритмов подбора дозы в зависимости от генетических факторов пациента. Так, в анализе E. Sconce и соавт. (2005) было показано, что при наличии мутантных аллелей P450 2C9*2 и P450 2C9*3, а также при генотипах AA и GA VKORC1 в позиции «-1639» требуются меньшие дозы варфарина, при этом разница в дозах варфарина при различных генотипах может достигать 55%. С учетом генотипов P450 2C9 и VKORC1, а также веса и возраста пациента (было подсчитано, что у лиц в возрасте от 20 до 90 лет с увеличением возраста на каждые 10 лет требуется на 0,5–0,7 мг варфарина меньше) был разработан новый алгоритм для подбора дозы варфарина.

Дальнейшие исследования в этом направлении сделают возможным более адекватный подбор дозы варфарина и позволят уменьшить риск осложнений при терапии варфарином.

25.2.6.3. Лекарственные взаимодействия

Множество препаратов может изменять реакцию организма на оральные антикоагулянты, при этом для многих из них характерны несколько механизмов действия. Целесообразно, чтобы пациентам, получающим терапию оральными антикоагулянтами, назначали как можно меньшее количество дополнительных препаратов и чтобы после любого изменения в характере медикаментозной терапии производились лабораторные исследования. Например, в Великобритании пациентам выдают брошюру, в которой наряду с предупреждением об опасностях, связанных с патентованными лекарствами, приводятся также подробные описания их антикоагулянтных дозировок и контроля, а также содержатся инструкции, касающиеся правильных действий в случае кровотечения или развития сопутствующего заболевания.

Несмотря на то что медикам хорошо известно о существовании взаимодействия многих препаратов

Таблица 25.6

Влияние различных лекарственных препаратов на антикоагулянтный эффект варфарина
(по Ansell и соавт., 2004)

Уровень доказательности	Потенцирование	Ингибирование	Отсутствие влияния
I	Алкоголь (при нарушении функции печени), циметидин, омепразол, клофибрат, ко-тримоксазол, флуконазол, эритромицин, метронидазол, изониазид (в дозе более 600 мг в сутки), фенилбутазон, пироксикам, пропафенон, пропранолол, сульфинпиразон	Барбитураты, карбамазепин, хлордиазепоксид, гризеофульвин, рифампицин, сукральфат	Алкоголь, антацидные препараты, атенолол, фамотидин, флуоксетин, кеторолак, метопролол, напроксен, ранитидин
II	Парацетамол, хлоралгидрат, ципрофлоксацин, дисульфирам, итраконазол, хинидин, фенитоин, тамоксифен, тетрациклин, противогриппозные вакцины		Ибупрофен, кетоконазол
III	Ацетилсалициловая кислота, дизопирамид, кетопрофен, ловастатин, ифосфамид, налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, топические салицилаты	Азатиоприн, циклоспорин	
IV	Цефазолин, гемфиброзил, гепарин, индометацин		Дилтиазем, табакокурение, ванкомицин

с оральными антикоагулянтами, потенциальная возможность медикаментозных взаимодействий с препаратами, прописанными врачами, может быть обнаружена по меньшей мере у $^1/_3$ всех больных.

Механизмы медикаментозного взаимодействия различных лекарственных препаратов с ОАК. Одновременное применение различных препаратов и непрямых антикоагулянтов может приводить к усилению или ослаблению антикоагулянтного эффекта, либо не влиять на эффекты ОАК (табл. 25.6).

Ослабление антикоагулянтного эффекта

1. Индукция ферментов печени, отвечающих за метаболизм оральных антикоагулянтных препаратов: барбитураты, карбамазепин, гризеофульвин, рифампицин.
2. Увеличение содержания прокоагулянтных факторов: ОК, ЗГТ.
3. Уменьшение абсорбции варфарина и витамина К: холестерамин, колестипол. Влияние на абсорбцию варфарина со стороны других препаратов, включая препараты, снижающие кислотность, по-видимому, не представляет клинического значения, хотя в случае с другими производными кумарина дело обстоит иначе.
4. Хронический алкоголизм без тяжелого нарушения функции печени: увеличение печеночного клиренса варфарина вследствие индукции ферментных систем.
5. Снижение катаболизма факторов свертывания крови и витамина К: гипотиреоз.

Усиление антикоагулянтного эффекта

1. *Связывание с альбумином плазмы.* Концентрация оральных антикоагулянтных препаратов, не связанных с белками, в плазме может быть увеличена с помощью сопутствующего введения препаратов, конкурирующих за захват имеющихся участков связывания альбумина; увеличение фармакологически активной фракции ведет к повышению антикоагулянтного эффекта, а также к увеличению скорости элиминации препарата. Предполагается, что такое взаимодействие приводит к кратковременному усилению антикоагулянтной реакции, за которым следует возврат к стабильному состоянию, аналогичному тому, которое наблюдалось раньше.

   К препаратам, конкурирующим за захват участков связывания с альбумином, относятся длительно действующие сульфонамиды, фенилбутазон (бутадион), аспирин и хлоралгидрат.
2. *Ингибирование выведения варфарина.* Многие препараты способствуют усилению антикоагулянтного эффекта, блокируя выведение варфарина из организма по стереоселективному либо нестереоселективному механизму. Клинически более важным является влияние на метаболизм S-изомера варфарина, в 5 раз более активного по сравнению с R-изомером. Метаболизм S-изомера ингибируют такие препараты, как метронидазол, фенилбутазон (бутадион), сульфинпиразон (антуран), триметоприн-сульфаметаксозон. Напротив, циметидин и омепразол, замедляющие метаболизм R-изомера, оказывают лишь небольшое влияние на уровень антикоагуляции при сочетании с варфарином. Амиодарон ингибирует метаболизм как S-, так и R-изомеров варфарина, следовательно, значительно увеличивает антикоагулянтный эффект варфарина.
3. *Конкурентное взаимодействие с ферментом микросомального окисления печени P450,* участвующего в метаболизме варфарина: салицилаты в высоких дозах (более 1,5 мг в сутки) и парацетамол.
4. *Усиление катаболизма свертывающих факторов:* L-тироксин, при лихорадке.
5. *Ингибируют циклические процессы метаболизма витамина К:* цефалоспорины второго и третьего поколения.
6. *Изменения состава микрофлоры кишечника и снижение эндогенного синтеза витамина К,* что имеет особенно важное значение при недостаточном поступлении витамина К с пищей: сульфаниламиды и антибиотики широкого спектра действия.
7. У пациентов, принимающих антибиотики, находящихся на парентеральном питании без дополнительного введения витамина К, — *мальабсорбция, обструкция желчевыводящих путей* (витамин К является жирорастворимым витамином).
8. *Синергичное с варфарином влияние на свертывающую систему* вследствие ингибирования функции тромбоцитов: антитромбоцитарные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, пенициллины в высоких дозах.
9. *Механизм неизвестен:* эритромицин, анаболические стероиды, клофибрат.
10. *Нарушение функции печени* (нарушение синтеза факторов коагуляции): хронический алкоголизм.

К лекарственным препаратам, не оказывающим влияния на эффекты варфарина, относятся: атенолол, фелодипин, антациды, ранитидин, а также, норфлоксацин, кеторолак, напроксен, нитразепам и флуоксетин.

Влияние пищевых продуктов на эффекты непрямых антикоагулянтов. Причины нестабильности антикоагулянтной терапии могут быть весьма разнообразны и включают взаимодействие с другими лекарственными средствами, врожденную варфаринорезистентность, существование множества форм атипичных протромбинов, содержащих от 0 до 9 Gla-остатков с различной степенью свертывающей активности, а также от особенностей питания. В настоящее время уже разработаны специальные перечни пищевых продуктов, которые могут взаимодействовать с варфарином, влияя тем самым на антикоагулянтный эффект. Как правило, наиболее важные из них указываются в специальном паспорте, который в Великобритании, США, Германии выдается пациентам, которые амбулаторно получают варфарин. Впервые у крыс была описана обратная связь между количеством белка, получаемого с пищей, и антикоагулянтным эффектом. В 1970 г. появились первые противоречивые сообщения о влиянии аскорбиновой кислоты в виде пищевой добавки на антикоагулянтный эффект варфарина. Хотя влияние на антикоагулянтный эффект было дозозависимым, тем не менее не было представлено механизмов нарушения метаболизма варфарина. Высокие дозы витамина Е (более 400 МЕ в сутки) усиливают активность варфарина, повышая потребность в витамине К в несколько раз. Кроме того, было продемонстрировано, что и алкоголь влияет на антикоагулянтный эффект варфарина дозозависимым способом: влияние на эффект зависит от объема и частоты потребления алкоголя. В то же время, согласно исследованиям R. O'Reilly (1981), умеренное потребление вина не влияет на стабильность антикоагулянтной терапии независимо от того, употребляется алкоголь «на голодный желудок» или во время еды.

Однако наиболее очевидным кажется влияние пищевых продуктов и добавок на эффект варфарина в зависимости от содержания в них витамина К (а точнее филлохинона), хотя надо заметить, что в многочисленной литературе по этому поводу существует большая путаница. Возможно, это объясняется еще и тем, что утвердилось такое мнение, что около 50% необходимого человеческому организму витамина К он получает эндогенно, в форме менахинона, производимого кишечными бактериями. Однако эта теория не подтвердилась экспериментальными исследованиями, и в настоящее время считается, что главным источником витамина К является филлохинон. Ежедневная потребность в витамине К составляет около 1 мкг/кг веса тела. Поступающий с пищей витамин К быстро всасывается в кишечнике и транспортируется в печень в составе богатых липидами хиломикронных частиц.

Уже в 1965 г. было обнаружено, что диета может влиять на протромбиновое время. Миллиграмм по миллиграмму шел поиск дозы филлохинона, которая была бы активнее варфарина. Благодаря экспериментальным исследованиям выяснилось, что по меньшей мере 0,5 мг филлохинона могут эффективно нивелировать антикоагулянтный эффект варфаринотерапии.

В процессе участия филлохинона в цикле витамина К требуется другая редуктаза для восстановительных реакций, отличающаяся от других редуктаз тем, что не ингибируется варфарином. В результате образуется активный гидрохиноновый кофактор через варфарин-нечувствительный пиридинзависимый путь. Достаточное для осуществления такого эффекта содержание филлохинона может быть в пище, содержащей большие количества зеленых (листовых) овощей или некоторые приправы — для салатов на основе растительных масел.

Что касается продуктов для энтерального питания, то чаще всего именно у пациентов, получающих такое питание, отмечались случаи резистентности к варфаринотерапии, что было связано с высоким содержанием в них филлохинона. В последнее время, учитывая потенциально антагонистическое взаимодействие с варфарином, уровень филлохинона был снижен в этих продуктах. При длительной постоянной внутривенной инфузии липидной эмульсии развивается резистентность к варфарину. Эмульсии липидов, вводимые внутривенно, могут потенциально влиять на статус витамина К в организме и эффективность варфаринотерапии.

Исследования F. Pedersen и соавт. (1991) показали, что зеленые листовые овощи, которые содержат высокие концентрации филлохинона, снижают антикоагулянтный эффект варфарина; в то же время было отмечено, что овощи, содержащие малые количества филлохинона, не влияют на его антикоагулянтный ответ. В противоположность этим наблюдениям существовало мнение о том, что одноразовый прием средней порции зеленых листовых овощей значительного влияния на протромбиновое время не оказывает и что филлохинон, поступающий с пищей, не влияет на антикоагулянтный эффект варфарина.

Одной из основных причин некоторого замешательства после получения таких противоречивых сведений долгое время оставались ограниченные данные относительно точного содержания филлохинона в различных продуктах. Более ранние исследования по содержанию витамина К в продуктах основывались на результатах биологических исследований, которые имели широкую вариабельность. Учитывая это обстоятельство, последние таблицы содержания филлохинона в продуктах были составлены исключительно на основе данных, полученных с использованием более чувствительного метода жидкостной хроматографии (табл. 25.7).

Таблица 25.7

Содержание филлохинона в различных продуктах

Продукты	Филлохинон, мг/100 г продукта
Молочные, кисломолочные продукты	
Молоко	
♦ 3,5% жирность	0,3
♦ 2% жирность	0,2
♦ нежирное	0,02
♦ 3,5% молочный порошок	2
♦ топленое 3,5%	1
♦ шоколадное 2%	0,3
♦ конденсированное	0,4
♦ соевое	4
Йогурты	
♦ 10% жирность, неспецифические ароматизаторы	0,8
♦ натуральный, низкая жирность	0,3
♦ с фруктовыми ароматизаторами, низкая жирность	2
♦ с фруктовыми ароматизаторами, замороженный	0,7
Сыр	
♦ бри	2
♦ чеддер	4
♦ домашний	0,4
♦ сливочный	3
♦ чеддер, датский голубой	4
♦ плавленый (американский)	3
♦ рокфор	5
♦ швейцарский	3
Сливки	
♦ двойные	6
♦ половина на половину	1
Сметана	1
Заменитель замороженный	6
Яйца	
♦ вареные	0,3
♦ жареные	7
♦ яичница-болтунья	12
♦ белок	0
♦ желток	0,9

Продукты	Филлохинон, мг/100 г продукта
Мясо, домашняя птица и рыба	
Бекон	0,05
Говядина	
♦ жареная	0,7
♦ сырой фарш	1
♦ изделия из фарша	2
♦ бифштекс	1
Куры	
♦ жареные грудки	0
♦ жаренные по-домашнему	4,5
♦ жареные (фастфуд)	1
Ветчина	0
Баранина	5
Печень	
♦ говяжья сырая	9
♦ говяжья жареная	3
♦ баранья сырая	7
♦ вола сырая	1
♦ кролика сырая	12
Свинина	
♦ филе	0,03
♦ жареная	0
♦ отбивная	3
Сосиски	2
Говяжьи сосиски вареные	2
Салями	1
Грудки индейки жареные	0,01
Телячья котлета	7
Моллюск	0,2
Треска филе	0,01
Печень трески в масле	0,3
Рыбные палочки мороженые	7
Пикша	5
Макрель	5
Устрицы	0,1
Лосось красный, консервированный в воде	0,3
Сардины	0,09

akusher.ru

Продукты	Филлохинон, мг/100 г продукта
Креветки	
♦ неспецифического приготовления	0,03
♦ вареные	0
Кальмары	0,02
Тунец	
♦ консервированный в воде	0,2
♦ консервированный в масле	24
Орехи и бобовые	
Черные бобы	5
Горох	12
Фасоль	
♦ сухая	19
♦ вареная	8
♦ консервированная	4
Чечевица	22
Бобы лимы	6
Мисо, сухой	11
Смесь орехов, исключая арахис	13
Бобы *mung*	140
Морские бобы	2
Арахис сухой жареный	0,3
Арахисовое масло	0,3
Горох вареный	5
Пекан	10
Фисташки	70
Свинина с бобами консервированная	1
Семена сезама	8
Соя	
♦ сухая	47
♦ жареная	37
♦ тофу	2
Злаковые	
Ячмень сухой	4
Бисквитное тесто замороженное, испеченное	5
Отруби пшеничные	10
Хлеб	
♦ коричный	8
♦ мелкого помола	4
♦ батон белый	2
♦ батон цельнозерновой	5
♦ белый	2
♦ цельнозерновой	3
♦ ржаной	3
Пшеничная мука	7
Кукурузные хлопья	0,04
Хлопья с фруктовым ароматом	0,2

Продукты	Филлохинон, мг/100 г продукта
Овсяные хлопья	0,8
Рисовые хлебцы	0,08
Хлопья с отрубями	2
Вафли	0,09
Кукурузный хлеб	7
Крекер	
♦ масляный тип	13
♦ соленый	4
Яичная лапша, вареная	0,09
Макароны вареные	0,05
Просо сухое	0,9
Горячая сдоба	
♦ черничная	25
♦ английская	0,3
Овес неспецифического приготовления	10
Овсянка	
♦ сухая	3
♦ приготовленная	0,4
Блины	7
Рис	
♦ белый сырой	0,04
♦ белый приготовленный	0
Мука рисовая	0,04
Спагетти сухие	0,2
Пшеничная мука	0,8
Фрукты, ягоды	
Яблоки	
♦ с кожурой	4
♦ без кожуры	0,7
♦ сок	0,01
♦ соус в бутылках	0,6
Абрикосы	
♦ консервированные	5
♦ сырые	3
Авокадо с кожицей сырое	14
Бананы	0,2
Черника	6
Вишня	2
Клюква	
♦ сырая	2
♦ сок	0
♦ соус	1
Инжир	3
Фруктовый коктейль консервированный	2
Виноград	
♦ зеленый	8

Продолжение ⇩

akusher-lib.ru

Продолжение табл. 25.7

Продукты	Филлохинон, мг/100 г продукта
♦ красный	5
♦ сок	0,3
Грейпфрут	
♦ сырой	0,02
♦ сок	0,02
Киви с кожурой	25
Лимон с кожурой	0,2
Лимонад	0,05
Манго с кожурой	0,5
Нектарин	3
Апельсин	
♦ с кожурой	0,05
♦ сок	0,04
Персики консервированные	2
Груши	
♦ с кожурой	6
♦ *консервированные*	0,4
Ананас	
♦ консервированный/свежий	0,2
♦ сок	0,5
Слива	
♦ красная	8
♦ зеленая	15
Тыква консервированная	16
Изюм сухой	3
Клубника	2
Арбуз	0,3
Овощи	
Артишоки	14
Спаржа	
♦ сырая	40
♦ свежая/мороженая вареная	80
Бобы	
♦ зеленые сырые	50
♦ зеленые мороженые	30
♦ зеленые свежие/мороженые вареные	16
Свекла	
♦ сырая	2
♦ вареная	1
Брокколи	
♦ сырая	205
♦ мороженая	146
♦ вареная	192
Брюссельская капуста	
♦ сырая	161
♦ верхний лист	438
♦ вареная	289

Продукты	Филлохинон, мг/100 г продукта
Капуста	
♦ свежая вареная	289
♦ зеленая сырая	487
♦ красная сырая	30
♦ белая сырая	80
Морковь	
♦ сырая	6
♦ мороженая	7
♦ вареная	16
Цветная капуста	
♦ сырая	5
♦ мороженая	13
♦ вареная	15
Сельдерей	18
Салат колу-слоу (капуста + морковь)	78
Кукуруза	
♦ вареная	0,3
Огурцы	
♦ с кожурой	22
♦ без кожуры	2
Баклажаны	
♦ сырые	3
♦ вареные	3
Чеснок	
♦ свежий	0,1
♦ порошок	0,7
Капуста, листы	817
Лук-порей	14
Салат	
♦ темно-зеленый лист	850
♦ айсберг и др.	123
♦ красный лист	210
Грибы	0,02
Горчица зеленая сырая	170
Лук	0,1
Горох	
♦ зеленый сырой	36
♦ зеленый мороженый	24
♦ зеленый вареный	24
Перец	
♦ зеленый сырой	13
♦ красный сырой	2
Картофель	
♦ *сырой с кожурой*	0,6
♦ печеный с кожурой	3
♦ печеный без кожуры	0,2
♦ вареный без кожуры	0,3

akusher.ru

Продукты	Филлохинон, мг/100 г продукта
♦ сладкий консервированный	4
♦ сладкий печеный	2
♦ жареный	6
♦ фри	4
♦ пюре	5
♦ зубчатый	3
Редис	0,3
Ревень	4
Квашеная капуста	19
Шпинат	
♦ листья сырые	383
♦ вареные	360
Томаты	
♦ красные сырые	6
♦ сок	2
♦ соус	3
♦ тушеные консервированные	2
Репа	
♦ белая	0,5
♦ зеленая	251
Овощной сок	5
Кресс-салат	315
Цуккини	3
Масла и заправки	
Миндальное масло	7
Сливочное масло	7
Кокосовое масло	0,4
Кукурузное масло	3
Маргарин	
♦ неспецифически приготовленный и/или масляный	51
♦ кусочками	33
Майонез	63
Оливковое масло	55
Оливковое/подсолнечное масло	28
Пальмовое масло	8
Арахисовое масло	1
Подсолнечное масло	8
Заправки для салата	
♦ обычная	123
♦ обезжиренная	11
Масло сезама	10
Соевое масло	193
Масло грецких орехов	15
Смешанные продукты, готовые блюда	
Говядина	
♦ тушеная с овощами	5
♦ бефстроганов	2
Цыпленок	3
Яйцо, сыр, ветчина на булочке, фастфуд	4
Рыбный бутерброд на булочке, фастфуд	17
Хот-дог	4
Замороженная еда	
Стейк	2
Индейка с заправкой	5
Гамбургер, четверть фунта, фастфуд	4
Лазанья с мясом домашняя	5
Макароны с сыром	5
Мясной рулет домашний	9
Пицца	
♦ сырная	4
♦ сыр и пепперони	4
Супы	
♦ говяжий	0,9
♦ куриная лапша	0,1
♦ сливочный с моллюском	0,3
♦ грибной с молоком	2
♦ томатный	2
♦ овощной с говядиной	0,6
Спагетти с томатным соусом и фрикадельками	6
Десерты	
Торт	
♦ ангел домашний	0
♦ желтый или белый замороженный	9
♦ шоколадный	6
♦ шоколадный с мороженым	13
Карамель	2
Шоколад	0,4
Печенье	
♦ шоколадное	10
♦ сэндвич со сливками	9
♦ сахарное	11
Заварной крем	0
Пончики	10
Желатиновая заправка	0,02
Мороженое ванильное сливочное	0,5
Мороженое ванильное молочное	2
Пирог	
♦ яблочный	11
♦ тыквенный	10
Шоколадный пудинг	4

Продолжение ⇗

akushe.ru

Окончание табл. 25.7

Продукты	Филлохинон, мг/100 г продукта
Фруктовый щербет	0,7
Сладкий рулет (датский)	11
Напитки	
Пиво	0
Газированные напитки	0
Кола	
♦ обычная	0
♦ диетическая	0
Кофе	
♦ натуральный	0
♦ без кофеина	0,02
Фруктовые напитки	
♦ консервированные	0,02
♦ из порошка	0
Джинджер эль	
♦ обычный	0,01
♦ диетический	0
Мартини	0
Саке	0
Чай	
♦ зеленый	964
♦ черный	342
Вода	0
Виски	0
Вино красное или белое	0
Приправы и подслащивающие вещества	
Разрыхлитель	0
Соус барбекю	3
Экстракт лимона или миндаля	0
Фруктовая пастила	0,3
Коричневый соус домашний	0,3
Мед	0,01
Острый соус	3
Фруктовое желе	7
Горчица сухая	1
Горчица желтая	2
Оливки черные	1
Сироп для блинов	0
Огуречный рассол	21
Соль	0,01
Соевый соус	0,02
Сахар белый	0
Ванильный сахар	0
Кукурузные чипсы	7
Попкорн	20
Картофельные чипсы	12

Эти новые результаты подтвердили старые данные относительно высокого содержания филлохинона в некоторых пищевых продуктах типа темных зеленых листовых овощей и некоторых растительных масел. Однако были получены и отличные от старых данные относительно содержания филлохинона в других продуктах. Так, если ранее утверждалось, что кофе, чай, печень и яйца являются богатыми источниками филлохинона, то последние исследования этого не подтвердили. Обжаренный кофе и сухой чай содержат незначительные количества филлохинона; однако бобы и свежие листья чая содержат высокие количества этого витамина. Яичный желток в среднем содержит 2,0 мкг филлохинона на 100 г желтка, в то же время яичный белок содержит незначительное количество витамина К. Печень животного происхождения (свиная, говяжья, куриная) содержит 1–12 мкг филлохинона на 100 г печени. С другой стороны, недавний анализ более 260 наиболее употребляемых в США продуктов питания показал, что среди них много источников филлохинона, что ранее не учитывалось. Так, например, некоторые продукты, содержащие незначительные количества филлохинона в сыром виде, после производственной обработки (например, с использованием масел, богатых филлохиноном) становились дополнительными источниками филлохинона в пищевом рационе. Это, конечно же, вносило дополнительные трудности в процесс разработки пищевых рационов диетологами и соответственно влияло и на антикоагулянтную терапию варфарином.

Снижение всасывания витамина К, связанное с состоянием мальабсорбции жиров, потенцирует эффект варфарина. Такой же феномен наблюдается и у пациентов, получающих мало витамина К с пищей, что аггравируется одновременным приемом антибиотиков и внутривенной инфузией жидкостей без добавления филлохинона.

Хотя печень животного происхождения не является богатым источником филлохинона, удаление печени из рациона способствует усилению антикоагулянтного эффекта варфарина. Возможно, такой результат связан с тем, что из рациона удаляются и другие, богатые филлохиноном продукты, а также с отсутствием полного диетического анализа и данных о содержании менахинона в печени животных. Эти обстоятельства усложняют подтверждение существо-

вания взаимосвязи между приемом продуктов из печени и антикоагулянтным ответом на фоне приема варфарина.

Отдельный интерес представляют клинические наблюдения взаимодействия филлохинон–варфарин у пациентов, получающих пищевые добавки и специальные диеты, часто назначаемые пациентами самостоятельно без ведома врачей. В большинстве случаев подобный антагонизм возникает, когда пациенты, соблюдая диету для снижения веса, начинают в больших количествах употреблять зеленые листовые овощи (шпинат, брокколи и пр.). В литературе описан случай, когда женщина получала, сама того не зная, энтеральное питание, богатое филлохиноном, в магазине здоровой пищи, что первоначально было упущено из виду, в том числе и врачом, который назначил пациентке варфарин. Аналогичный случай взаимодействия пища–лекарство был описан у пациента, который, прочитав о пользе витамина Е в популярном журнале, наряду с варфарином стал принимать мегадозы витамина Е.

Учитывая все большую популярность пищевых добавок в профилактике и лечении различных патологических состояний, при назначении антикоагулянтной терапии необходимо учитывать возможное лекарственное взаимодействие. Кроме того, следует признать, что многие пациенты, получающие антикоагулянтную терапию, часто соблюдают и ограничительные диеты в связи с наличием сердечно-сосудистых заболеваний. Изменение образа питания при этом прежде всего подразумевает уменьшение жиров в рационе и включение свежих овощей. Такие изменения диеты могут влиять на успешность антикоагулянтной терапии. Успешность антикоагулянтной терапии варфарином, таким образом, в значительной мере зависит от контроля пищевого рациона и учета содержания в пищевых продуктах и добавках витамина К.

Важно помнить о том, что при одновременном с варфарином применении других лекарственных препаратов, биологических добавок или при изменении обычного пищевого рациона необходим учет возможного влияния этих факторов на степень антикоагуляции и более частый контроль МНО.

25.2.6.4. Подбор дозы, длительность терапии непрямыми антикоагулянтами. Противопоказания

Большинство рекомендаций по дозированию варфарина в настоящее время подразумевают достижение интервала МНО 2,0–3,0 (это менее интенсивный режим, чем рекомендовалось ранее). Такой режим сопряжен с меньшим риском геморрагических осложнений, однако также эффективен для предотвращения тромбоэмболий, как и более интенсивная антикоагуляция (целевое МНО 2,5–3,5). Более интенсивный режим варфаринотерапии рекомендуется для пациентов с высоким риском тромбоэмболизма (МНО 2,5–3,5). К группе высокого риска в основном относятся пациенты с протезированными клапанами сердца, фибрилляцией предсердий, рецидивирующими тромбозами при АФС. Однако относительно уровня антикоагуляции у пациентов с искусственными клапанами сердца до сих пор существуют разногласия. Так, в США у пациентов с искусственными клапанами принято назначать варфарин с поддержанием МНО на уровне 2,0–3,0. Эти рекомендации основаны на результатах рандомизированного исследования A. Turpie и соавт. (1988) об эффективности и безопасности такого режима у пациентов с искусственными клапанами. В то же время, согласно европейским рекомендациям, у данной группы пациентов необходимо добиваться более высокого уровня МНО (2,5–3,5).

Низкие фиксированные дозы варфарина (1 мг в сутки) являются менее эффективными у пациентов со средним и высоким риском тромбоэмболических осложнений по сравнению с традиционной терапией варфарином под контролем МНО (целевое МНО 2,0–3,0) [Ansell et al., 2004]. Неясной остается эффективность низких фиксированных доз варфарина у пациентов с низким риском тромбоэмболий. Эффективность такого режима была показана лишь для пациентов с онкологическими заболеваниями и постоянным внутривенным катетером для профилактики тромбоза вен верхних конечностей [Bern et al., 1990].

Таким образом, режим терапии варфарином с поддержанием МНО на уровне 2,0–3,0 является оптимальным при многих, но не при всех клинических ситуация. Возможным исключением является острый инфаркт миокарда, когда более эффективным может оказаться режим с поддержанием МНО на уровне 3,0–4,0, и первичная профилактика инфаркта миокарда у пациентов с высоким риском (целевое МНО 1,3–1,8) [Ansell et al., 2004]. При длительной профилактике рецидива тромбоэмболических осложнений эффективными могут быть меньшие дозы варфарина (целевое МНО 1,5–2,0), однако в первые 6 мес. терапии необходимо придерживаться традиционного уровня антикоагуляции [Ridker et al., 2003]. Однако по данным другого исследования такая тактика связана

с увеличением риска тромбоэмболических осложнений [Kearon et al., 2003].

У пациентов с АФС для профилактики ВТЭ рекомендуемое целевое значение МНО также составляет 2,0–3,0. Однако при рецидивирующих тромбоэмболических осложнениях несмотря на прием варфарина в терапевтических дозах или при наличии дополнительных факторов риска ВТЭ целевое МНО должно составлять в среднем 3,0 (2,5–3,5).

Подбор дозы варфарина. Начальная доза варфарина может колебаться от 5 до 10 г/сут. Преимущества какой-то определенной начальной дозы варфарина не известны. Так, по данным M. Crowther и соавт. (1999), при применении варфарина в начальной дозе 5 мг уровень МНО более 2 достигается в течение 4–5 дней терапии, при этом с меньшей частотой, чем при применении начальной дозы варфарина в 10 мг, развивается избыточная антикоагуляция. В то же время согласно исследованию M. Kovacs и соавт. (2003) при применении начальной дозы варфарина в 10 мг терапевтического уровня МНО удается достигнуть в среднем на 1,4 дня раньше при отсутствии геморрагических осложнений.

Таким образом, выбор начальной дозы варфарина должен быть основан на анализе каждой клинической ситуации в отдельности. Например, у пациентов с мерцательной аритмии непрямые антикоагулянты могут назначаться амбулаторно, начиная с небольших доз (4–5 мг/сут). Кроме того, низкие начальные дозы варфарина могут быть рекомендованы пожилым пациентам (старше 60 лет), у которых клиренс варфарина замедлен, а также пациентам с заболеваниями печени, хронической сердечной недостаточностью, при высоком риске кровотечений. В связи с повышенным риском геморрагических осложнений у таких пациентов рекомендуется поддерживать МНО на нижней границе терапевтического диапазона, тщательно оценивать МНО, более часто корригировать терапию и постоянно оценивать соотношение пользы и риска применения ОАК.

При необходимости достижения быстрого антикоагулянтного эффекта в первые несколько дней варфарин нужно «прикрыть» гепаринотерапией. Такая же тактика необходима и у пациентов с дефицитом протеина С во избежание возможной гиперкоагуляции в начале применения варфарина вследствие резкого падения уровня протеина С.

Начальная доза варфарина применяется в течение 2 первых дней терапии, далее доза подбирается в зависимости от значений МНО. МНО определяется ежедневно после приема второй или третьей дозы варфарина, пока не удастся достигнуть стабильных значений МНО (больше 2) в течение как минимум 48 ч. Если назначается гепарин, то АЧТВ через 6 ч должно удлиниться в 1,5–2 раза. При достижении стабильных значений МНО можно отменить гепаринотерапию (но не ранее чем через 4 дня). Далее в течение 1–2 нед. МНО должно определяться 2–3 р./нед., а далее — в зависимости от колебаний МНО. По достижении стабильных значений МНО контроль терапии рекомендуется проводить не реже одного раза в месяц. Если же имеются трудности со стабильным МНО-ответом («плавающее» МНО), конечно, необходим более частый контроль и более тщательное выяснение возможных причин (заболевания печени, диета, потребление алкоголя в больших дозах, использование параллельно других лекарств без ведома врача, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов, и пр.). Более частый контроль необходим пациентам при назначении и отмене других лекарственных препаратов, острых заболеваниях, при изменении режима питания. Для контроля терапии необходимо использовать только МНО (но не «протромбиновый индекс»!!!). Алгоритм подбора дозы варфарина в начале терапии в зависимости от МНО приведен в табл. 25.8.

Таблица 25.8

Номограмма для расчета начальной дозы варфарина
(по Goodnight и соавт., 2001)

День	МНО	Доза, мг		День	МНО	Доза, мг
1-й	Исходное МНО	5,0		4-й	< 1,5 1,5–1,9 2,0–3,0 > 3,0	10,0 7,5–10,0 0,0–5,0 0,0
2-й	< 1,5 1,5–1,9 2,0–3,0 > 3,0	5,0 2,5 1,0–2,5 0,0		5-й	< 1,5 1,5–1,9 2,0–3,0 > 3,0	10,0 7,5–10,0 0,0–5,0 0,0
3-й	< 1,5 1,5–1,9 2,0–3,0 > 3,0	5,0–10,0 2,5–5,0 0,0–2,5 0,0		6-й	< 1,5 1,5–1,9 2,0–3,0 > 3,0	7,5–12,5 5,0–10,0 0,0–7,5 0,0

По достижении стабильного МНО назначается определенная (подобранная) доза варфарина 1 раз/день. Для каждого пациента рассчитывается недельная доза варфарина, которая делится на 7 дней. Возможно как применение равных доз варфарина ежедневно (таблетка варфарина дробится), так и чередование прие-

ма таблеток, например 2,5 мг и 5 мг через день или по иной схеме в зависимости от недельной дозы. Необходимо снабдить пациента специальным антикоагулянтным календарем, где он сможет отмечать по датам количество принимаемых таблеток и значение МНО.

Определение длительности терапии непрямыми антикоагулянтами. Продолжительность терапии ОАК зависит от клинической ситуации и степени риска тромбоэмболических осложнений.

Эмпирически ранее назначалась терапия ОАК в течение 3 мес. после первого эпизода проксимального ТГВ. Позже появились взаимоисключающие данные исследований, согласно которым 3 мес. — недостаточный срок, и предлагалось его увеличить до 6 мес., и наоборот, что 6 нед. — достаточный период для предотвращения рецидивов тромбоэмболизма. Вероятно, такие разночтения объясняются и неучетом других факторов риска рецидива тромбоза и/или тромбоэмболии. В частности, не всегда учитывается, какие факторы риска тромбоза присутствуют перманентно (например, генетически обусловленная тромбофилия, в т.ч. комбинированные формы; злокачественные новообразования), а какие — временно (переломы крупных трубчатых костей, костей таза, артропластика и пр.). Логично, что в случае наличия временных факторов риска антикоагулянтная первичная или вторичная профилактика тромбоэмболизма может быть относительно непродолжительной.

Благодаря открытию в последние годы новых наиболее распространенных причин тромбозов на сегодняшний день появилась возможность лучше оценивать наличие факторов риска венозного и артериального тромбоэмболизма.

Хотя, как уже указывалось, оптимальная продолжительность антикоагулянтной терапии варфарином для пациентов с ТГВ и ТЭЛА не установлена, в клинической практике для решения этого вопроса следует учитывать следующие факторы:

- количество тромботических эпизодов в анамнезе;
- «обратимость» факторов риска;
- степень лизиса тромба (тромбоэмбола);
- риск кровотечений.

Пациенты с преходящими факторами риска обычно получают антикоагулянтную терапию варфарином в течение трех месяцев. У пациентов с эпизодом тромбоза в анамнезе риск рецидива после второго эпизода достаточно высок, поэтому терапия в этих случаях (если не выявлена генетическая природа тромбофилии или циркуляция АФА) должна продолжаться, по крайней мере, до тех пор, пока тромб или тромбоэмбол полностью не лизируется согласно данным ультразвуковой доплерографии или сканирования легких с интервалом 3 и 6 мес.

Кроме того, продолжительность варфаринотерапии может по объективным причинам уменьшаться вследствие высокого риска геморрагических осложнений у некоторых пациентов.

Длительная терапия более 3–6 мес. необходима:

- у пациентов с рецидивирующими тромбозами (более чем 1 эпизод возвратного тромбоза);
- у пациентов с наличием постоянных факторов риска тромбоэмболизма (генетические формы тромбофилии — дефицит АТ III, протеина С, FV Leiden, мутации протромбина, АФА, комбинированные формы тромбофилии, злокачественные новообразования, тромбоэмболическая легочная гипертензия и т.д.).

У пациентов с идиопатическими тромбозами, особенно в возрасте моложе 50 лет, а также в случае наличия семейного тромбофилического анамнеза в первую очередь необходимо проведение исследований на предмет наследственно обусловленных нарушений, предрасполагающих к тромбозу, и циркуляции АФА.

В таких случаях терапия варфарином может продолжаться неопределенно долго (в зависимости от клинической ситуации и наличия маркеров тромбофилии), а в ряде случает (особенно у пациентов с рецидивирующими тромбозами и церебральным эмболизмом) — пожизненно. Пожизненная антикоагулянтная профилактика варфарином необходима и у пациентов с протезированными клапанами сердца, а также у пациентов с фибрилляцией предсердий. В настоящее время обсуждается возможность применения перманентной антикоагулянтной профилактики у больных злокачественными новообразованиями, поскольку это позволит не только снизить риск тромбоэмболических осложнений и преждевременной смерти от них, но и продлить жизнь за счет антиканцерогенного (антиметастатического) эффекта варфарина.

Терапия ОАК требует от врача не только знаний патогенеза и клинических проявлений тромбоэмболизма, но также фармакодинамики, фармакокинетики антагонистов витамина К. Кроме того, необходимо тщательное изучение всех аспектов жизни пациента, которые могут влиять на эффективность терапии или быть причиной побочных явлений (CoagoChek).

Помимо прочего, существует этическая сторона общения с пациентами, поскольку их надо должным образом подготовить к необходимости применения

ОАК и разъяснить возможные побочные эффекты. При этом *должны быть разъяснены следующие вопросы.*

- Показания к антикоагуляции.
- Механизм действия препарата (на популярном уровне).
- Необходимость согласования с лечащим врачом дополнительного применения других лекарственных средств.
- Необходимость регулярного контроля дозы.
- Инструкции относительно симптомов геморрагий (малых и больших).
- Необходимость сообщения о падениях, повреждениях и кровотечениях.
- Инструкции относительно того, когда и кому звонить.
- Инструкции по питанию и потреблению алкоголя.
- Инструкции по активному образу жизни (спорт поощряется, за исключением травматических видов — борьба, бокс и пр.).
- Инструкции относительно малых геморрагий (при бритье, чистке зубов и пр.).
- Обязательное предупреждение о контрацепции и обсуждение с лечащим врачом вопросов замены терапии при планировании беременности.

Таблица 25.9

Противопоказания к применению оральных антикоагулянтов

Система органов	Противопоказания
Общие	Гиперчувствительность Недостаточный интеллект Психические заболевания Алкоголизм Преклонный возраст Другие состояния, связанные с трудностью контроля антикоагуляции Беременность, особенно I триместр (с 6-й по 13-ю неделю) и вторая половина III триместра
Сердечно-сосудистые	Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия Аневризма аорты Инфекционный эндокардит Острый перикардит
ЖКТ	Язва желудка или 12-перстной кишки в стадии обострения Тяжелые заболевания печени Недавно проведенная биопсия печени Неспецифический язвенный колит Опухоли ЖКТ
Почки	Тяжелая почечная недостаточность Недавно проведенная биопсия почек
ЦНС	Недавно перенесенный неэмболический инсульт Недавно перенесенная операция на головном, спинном мозгу, сетчатке
Система гемостаза	Геморрагические диатезы

Добиться более регулярного контроля антикоагулянтной терапии и приверженности к лечению можно при помощи портативных приборов для определения МНО в домашних условиях, которые были созданы более 15 лет назад и теперь стали доступны и на нашем рынке.

Кроме того, появились компьютерные программы, позволяющие корригировать дозу ОАК в соответствии со значениями МНО. Хотя компьютерные программы отличаются друг от друга, в целом они позволяют определить адекватность дозы ОАК, улучшить контроль антикоагулянтной терапии и продлить время терапевтического диапазона.

Противопоказания к применению непрямых антикоагулянтов. Неумелое назначение варфаринотерапии порой может принести больший вред, чем отсутствие оной. Поэтому важно еще до начала терапии выявить возможные противопоказания к ней.

Противопоказаниями к терапии ОАК являются функциональные или анатомические нарушения, которые могут увеличить частоту или выраженность кровотечения.

Некоторые противопоказания являются абсолютными (например, недавно проведена нейрохирургическая операция), но большинство противопоказаний являются относительными, и в таких случаях следует оценить и сопоставить риск развития кровотечения и вероятность положительных результатов от лечения. Поэтому прежде чем назначать длительную антикоагулянтную терапию ОАК, необходимо выявление наличия противопоказаний и принятие решений о том, обладает ли больной достаточным интеллектом и чувством ответственности для проведения этого вида терапии. Основные часто встречающиеся противопоказания к этому лечению приведены в табл. 25.9.

25.2.6.5. Тактика по ведению пациентов с чрезмерно высокими значениями МНО и с геморрагическими осложнениями

Более чем у половины больных, у которых во время антикоагулянтной терапии открылось кровоте-

чение, имеются дополнительные причины геморрагических осложнений. Таким образом, необходимо попытаться выявить основное нарушение, особенно в тех случаях, когда наблюдается кровотечение из желудочно-кишечного тракта или из органов малого таза у женщины.

Если МНО находится в пределах терапевтической нормы и не было выявлено никакого нарушения, которое могло бы объяснить природу кровотечения, следует провести тесты, исследующие внутренний путь свертывания крови, так как геморрагия может быть вызвана низкими уровнями активности фактора IX (табл. 25.10). В тех случаях, когда МНО находится за пределами нормы, следует изучить возможную роль предрасполагающих факторов, таких как медикаментозные взаимодействия или сопутствующие заболевания.

Лечение геморрагических осложнений ОАК прежде всего зависит от степени кровотечения. В тех случаях, когда необходима быстрая инверсия антикоагулянтного эффекта, возможно назначение витамина К внутривенно, а также трансфузия белкового комплекса. Следует заметить, что такая же терапия рекомендуется и пациентам с геморрагическим синдромом, не получающим антикоагулянты (заболевания печени, дефицит витамина К или гемофилия В).

В случаях передозировки ОАК, в отсутствие кровотечения, обычно достаточно временной отмены препарата на 2–3 дня или снижение дозы ОАК. Если же уровень МНО значительно повышен и составляет 5–9, необходимо назначение низких доз витамина К (1–2,5 мг). При значениях МНО больше 9 доза витамина K_1 должна составлять не менее 5 мг.

При кровотечениях малой интенсивности, помимо отмены антикоагулянта, дополнительно необходимо назначение витамина К (1–5 мг), способствующего укорочению ПВ в течение нескольких часов (примерно 8 ч). При массивных кровотечениях, особенно угрожающих жизни, или в ургентных ситуациях, когда необходимо хирургическое вмешательство, доза витамина К должна составлять не менее 10–20 мг, кроме того, дополнительно необходима трансфузия концентрата протромбинового комплекса для быстрой нормализации коагуляции.

По сравнению с концентратом протромбинового комплекса, свежезамороженная плазма менее эффективна для купирования кровотечения у пациентов, получающих ОАК. Более того, СЗП реже рекомендуется и из-за того, что она менее стандартизирована по содержанию факторов свертывания, а кроме того,

Таблица 25.10

Тактика ведения пациентов при превышении МНО терапевтических значений и/или развитии кровотечений

МНО/геморрагические осложнения	Тактика
Выше верхней терапевтической границы, но меньше 5, клинически значимые кровотечения отсутствуют	Уменьшение дозы или пропуск одного приема с возобновлением в более низкой дозе при достижении МНО терапевтического уровня, более частый мониторинг. При незначительном превышении МНО терапевтического уровня — более частый мониторинг без снижения дозы
МНО = 5–9 без клинически значимых кровотечений	Пропуск одного или двух приема с возобновлением в более низкой дозе при достижении МНО терапевтического уровня, более частый мониторинг. Или При высоком риске кровотечений пропустить 1 прием, витамин K_1 перорально (не более 5 мг). При необходимости быстрого устранения эффекта (оперативное вмешательство) — витамин K_1 (2–4 мг перорально) с расчетом, что МНО снизится до терапевтических значений в течение суток. При отсутствии эффекта — дополнительно 1–2 мг витамина K_1 перорально
МНО более 9 при отсутствии клинически значимых кровотечений	Прекратить прием варфарина, витамин K_1 (5–10 мг перорально), при необходимости повторный прием витамина K_1 при отсутствии снижения МНО в течение 24–48 ч. Более частый контроль МНО. Возобновление приема варфарина в более низкой дозе при достижении МНО терапевтического уровня
Тяжелое кровотечение при любом значении МНО	Прекратить прием варфарина, витамин K_1 (10 мг внутривенно медленно). В зависимости от тяжести кровотечения возможно применение свежезамороженной плазмы, концентрата протромбиназного комплекса, рекомбинантного фактора VIIa. Повторное введение K_1 возможно через 12 ч под контролем МНО

akusher-lib.ru

может быть причиной перегрузки объемом, в особенности у кардиальных больных.

Однако при назначении концентрата факторов протромбиназного комплекса (особенно повторном) следует помнить и о риске рецидива тромбоэмболии. Возможно, оправдано наряду с концентратом факторов протромбиназного комплекса введение ультранизких доз гепарина, которые не увеличивают геморрагическую тенденцию, но позволяют избежать рецидивов тромбоэмболизма у пациентов из группы высокого риска в связи с основным заболеванием (искусственные клапаны сердца, фибрилляция предсердий и пр.).

При назначении витамина К необходимо также учитывать, что доза более 10 мг может привести к быстрому снижению МНО ниже терапевтического уровня и к формированию состояния резистентности организма к антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К на срок, примерно равный одной неделе. В то же время 5 мг витамина К такого эффекта не вызывает. Возможный риск анафилактических реакций при внутривенном введении витамина K_1 можно снизить за счет медленной инфузии препарата. Ответ на введение витамина K_1 является менее предсказуемым и может быть отстрочен во времени, следовательно, подкожное введение витамина K_1 не рекомендуется.

При выявлении значений МНО, превышающих терапевтические, или при развитии геморрагических осложнений в последующем после восстановления нормальных значений МНО рекомендуется снижение дозы варфарина и более частый контроль терапии.

25.2.6.6. Тактика ведения пациентов, принимающих ОАК, при необходимости проведения инвазивных процедур

Определенные трудности представляет ведение пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты при возникновении необходимости в проведении оперативных вмешательств. С одной стороны, прием антикоагулянтов сопряжен с высоким риском кровотечений во время инвазивных процедур, с другой стороны, отмена антикоагулянтов в условиях дополнительного повышения риска тромбозов в связи с операцией может спровоцировать развитие тромбоэмболических осложнений. В зависимости от степени риска тромбоэмболических осложнений возможна следующая тактика ведения таких пациентов: отмена варфарина и проведение вмешательства при снижении МНО до безопасных значений, в пред- и послеоперационном периоде для «прикрытия» назначать НФГ или, предпочтительно, НМГ (табл. 25.11). При стоматологических процедурах, как правило, достаточно местных кровоостанавливающих средств (аминокапроновая, транексамовая кислота).

25.2.6.7. Непрямые антикоагулянты в акушерской практике

Учитывая, что беременность является состоянием, физиологически сопровождающимся гиперкоагуляцией и повышающим риск тромботических осложнений в среднем в 5–6 раз, венозный и артериальный тромбоэмболизм являются серьезными проблемами, с которыми сталкиваются акушеры. Следует отметить, что так как за последние 30 лет материнская смертность значительно снизилась в развитых странах в основном за счет таких составляющих материнской смертности, как кровотечения и сепсис, то тромбоэмболические осложнения заняли в структуре материнской смертности 1–2 места. По-видимому, в первую очередь это связано с меньшей предсказуемостью тромбоэмболических осложнений, так как диагностика протромботических состояний и тромбозов глубоких вен далеко не всегда доступна и большинство акушеров мало ориентированы в этих вопросах. Поэтому часто фатальные тромбоэмболии являются неожиданностью, омрачающей не только послеродовый, но и дородовый периоды.

Профилактика тромбоэмболических осложнений во время беременности ставит специальные проблемы: во-первых, необходимо дородовое консультирование и выделение групп риска по развитию тромбоэмболических осложнений; во-вторых, важно вовремя диагностировать свершившийся тромбоз или тромбоэмболию; в третьих, ведение беременности требует постоянного лабораторного и клинического мониторинга и адекватной противотромботической профилактики — эффективной и безопасной для матери и плода.

Благодаря открытиям в области клинической гемостазиологии, в последние годы появилась возможность более тщательно формировать группы риска, которые значительно расширились (рецидивирующие тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе, АФС, мутация FV Leiden, мутация протромбина, дефекты фибринолиза, искусственные клапаны сердца и пр.).

Как уже указывалось, оптимальный противотромботический препарат во время беременности должен быть достаточно эффективным и безопасным для плода. Это изначально должно подразумевать про-

akusher-ikr.ru

Таблица 25.11

Тактика ведения пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты при необходимости оперативного вмешательства

Клиническая ситуация	Тактика
Низкий риск ВТЭ (отсутствие эпизодов ВТЭ в течение последних 3 месяцев, фибрилляция предсердий без инсультов в анамнезе и при отсутствии других факторов риска, створчатый клапан в аортальной позиции)	Прекратить прием варфарина за 4 дня до вмешательства. В послеоперационном периоде возобновить прием варфарина, перекрыв его низкими дозами НФГ (5000 ЕД подкожно) или профилактическими дозами НМГ
Средний риск ВТЭ	Прекратить прием варфарина за 4 дня до вмешательства. Добиться снижения МНО. За 2 дня до операции назначить НФГ (5000 ЕД подкожно) или профилактические дозы НМГ. В послеоперационном периоде возобновить прием НФГ/НМГ и варфарина. Возможно по показаниям применение более высоких доз НФГ/НМГ
Высокий риск ВТЭ (эпизод ВТЭ в последние 3 мес., механические клапаны в митральной позиции, механические клапаны старого образца — шаровые)	Прекратить прием варфарина за 4 дня до вмешательства. Добиться снижения МНО до нормы. За 2 дня до операции назначить высокие дозы НФГ/НМГ. Возможно применение постоянной внутривенной инфузии НФГ с отменой препарата за 5 ч до вмешательства или подкожное применение НФГ/НМГ с отменой за 12–24 ч до вмешательства. В послеоперационном периоде возобновить прием НФГ/НМГ и варфарина
Низкий риск кровотечений	Возможно продолжение терапии варфарином во время вмешательства (целевое МНО 1,3–1,5). Безопасность данного режима подтверждена рандомизированными исследованиями в гинекологии и ортопедии. Дозу варфарина снизить за 4–5 ч до вмешательства, после операции можно возобновить варфарин в прежней дозе, а также использовать «прикрытие» низкими дозами НФГ (5000 ЕД) или НМГ

тивопоказание к применению варфарина и других ОАК и показания к антикоагуляции гепарином (в настоящее время появилась возможность применения низкомолекулярных гепаринов), поскольку хорошо известно, что ОАК обладают тератогенным и эмбриотоксическим эффектами.

Однако место оральной антикоагулянтной терапии в ведении беременных с высоким риском тромбоэмболических осложнений в последние годы все еще спорный вопрос, поскольку, во-первых, беременные с искусственными клапанами сердца все еще получают ОАК в определенные периоды беременности, так как требуют эффективной антикоагуляции в связи с высоким риском артериальных тромбоэмболических явлений; во-вторых, вопросы эмбриотоксичности и тератогенности варфарина изучаются более подробно, что, возможно, позволило найти форму и время применения ОАК во время беременности; в третьих, бесспорно, соглашаясь с тем, что при наличии гепарина (и в особенности НМГ) нет необходимости в использовании производных кумарина у беременных, следует заметить, что в редких случаях противопоказаний к применению гепарина (гепарин-индуцированная тромбоцитопения, остеопороз) единственной альтернативой остаются ОАК.

В связи с этими обстоятельствами имеет смысл рассмотреть эффекты варфарина и клинико-лабораторные особенности его мониторинга во время беременности.

Большое преимущество варфарина состоит, безусловно, в том, что его можно применять перорально, однако большим недостатком является то, что он проникает через плаценту и оказывает неблагоприятный тератогенный эффект в первом триместре, а также увеличивает риск геморрагических осложнений как у матери, так и плода в конце беременности и в особенности во время родов.

Другая опасность, которая может подстерегать беременную, находящуюся на варфаринотерапии, — ургентные акушерские ситуации, в частности преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, которая может привести к смертельному кровотечению и гибели плода, кроме того, в подобных ситуациях необходимо экстренное кесарево сечение, а (за исключением концентрата факторов протромбинового комплекса) восстановить быстро уровень

витамин-К-зависимых факторов и полноценный гемостаз с помощью других методов невозможно (у витамина К отсроченный эффект — несколько часов; свежезамороженная плазма может быть необходима в больших количествах для восстановления достаточного уровня факторов свертывания, что может вызвать перегрузку объемом, учитывая, что ОЦК у беременных повышено). Кроме того, такое лечение не будет эффективно для большого дефицита витамин-К-зависимых факторов у плода. Это объясняется тем, что уровень витамин-К-зависимых факторов возвращается к нормальному только через 7—9 дней после того, как мать прекратила принимать варфарин.

Однако даже если исход ургентной ситуации успешный, после операции кесарева сечения может понадобиться возврат к антикоагулянтной терапии с целью профилактики тромбоэмболизма. Здесь также могут быть трудности. Так, если применялись высокие дозы витамина К для инверсии эффекта варфаринизации, в течение нескольких последующих дней развивается резистентность к витамину К.

Неблагоприятные эффекты на плод связаны с тем, что ОАК проникают через плаценту и способствуют развитию характерной эмбриопатии, аномалий ЦНС и кровотечений плода. Кроме того, повышается и риск преждевременных родов и антенатальной гибели плода в результате дефекта гемостатической функции у плода и матери, ведущего к кровотечениям в области плаценты и, как следствие, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Установлено, что тератогенные нарушения носят определенный характер, но встречаются с разной частотой в первом триместре. Наиболее часто развивается синдром, характеризующийся патологическим развитием аномального остеогенеза и хрящевой ткани, *Chondrodisplasia punctata*, хотя это не единственная мальформация, характерная для варфарина. Существует мнение, что фениндион вызывает тератогенные эффекты реже, чем варфарин, однако все еще нет достоверных данные, подтверждающих эту гипотезу. Механизм нарушений остеогенеза связан с подавлением γ-карбоксилирования остеокальцина — основного белка костной ткани, синтезируемого остеокластами, о чем свидетельствуют данные экспериментов на крысах. Относительно же высокое содержание в норме остеокальцина в околоплодных водах свидетельствует о гораздо более быстрой минерализации костей у плода, чем у взрослых. Поэтому так неблагоприятно подавление γ-карбоксилирования у плодов. Кумарин-индуцированная эмбриопатия включает назальную гипоплазию, гипертеларизм, а также эпифизарные аномалии, обнаруживаемые в позвоночнике, стопах, бедренной кости и пятки в период новорожденности и детстве, которые с возрастом исчезают. Другие скелетные аномалии включают брахидактилию («паучьи пальцы»), гипоплазию конечных фаланг, лучевую девиацию пальцев, аномалии черепа и кифосколиоз. Перечисленные аномалии, как правило, описываются в случаях длительной экспозиции *in utero* оральных антикоагулянтов в первом триместре. Скелетные аномалии могут сопровождаться атрофией зрительных нервов, микроцефалией и в некоторых случаях олигофренией: до сих пор, однако, эти проявления являются результатом микрогеморрагий в ткань мозга, скорее во втором и третьем триместрах, чем в первом триместре.

Более редки сообщения в мировой литературе о других врожденных пороках — полидактилии, незаращении боталова протока, затылочном менингомиелоцеле, гидроцефалии, контрактуре локтей, макроглоссии, диафрагмальной грыже и аномалиях мочевого тракта. Однако достоверно не известно, являются ли эти пороки следствием варфаринотерапии.

Истинную частоту варфариновой эмбриопатии установить достаточно сложно, поскольку большинство литературных обзоров ретроспективны. Точная частота эмбриопатических эффектов варфарина не изучена и составляет, по данным разных авторов, от 1,3 до 7,4% [Chan et al., 2000; Frewin et al., 1986]. При этом возможна недооценка тератогенного эффекта варфарина, так как в большинстве исследований не проводилось оценки результатов патологоанатомического исследования погибших плодов. В проспективном исследовании дефекты лица были выявлены у 29% подростков, матери которых принимали варфарин [Srivastava et al., 2002], а в двух недавних ретроспективных исследованиях деформация скелета и назальная гипоплазия были обнаружены у 10% детей [Salder et al., 2000; Iturbe-Alesio et al., 1986]. Длительное наблюдение за детьми, матери которых принимали непрямые антикоагулянты в течение беременности, показало, что у таких детей повышен риск развития минимальной неврологической дисфункции и снижения интеллекта (IQ менее 80%) [Wesseling et al., 2001].

Однако обращает на себя внимание и тот факт, что наибольшее число сообщений о варфариновой эмбриопатии приводится исследователями из Северной Америки и по времени приходится как раз на тот период, когда вследствие введения новых коммерческих (менее чувствительных) тромбопластинов для

контроля ПВ у пациенток, получающих варфарин, большинство из них находились в условиях очень высокой интенсивности антикоагуляции. В то же время в Великобритании, где по-прежнему использовался «чувствительный» человеческий тромбопластин, такие осложнения были редки. Существует мнение, что тератогенный эффект варфарина является дозозависимым и проявляется при приеме более 5 мг варфарина в сутки [Vitale et al., 1999], однако его разделяют не все исследователи.

В настоящее время все более укрепляется мнение, что риск варфарин-индуцированной эмбриопатии повышается при терапии высокими дозами и в период беременности между 6-й и 12-й неделей. Однако геморрагические осложнения и нарушения функций нервной системы варфарин способен вызывать при любом сроке гестации.

Практическому врачу следует информировать женщин, получающих варфарин, о возможных осложнениях при применении его во время беременности. Однако нередко у женщин, получающих варфарин, беременность наступает неожиданно, и они невольно, сами того не подразумевая, будучи беременными, принимают варфарин. Конечно же, это не причина для прерывания беременности, поскольку до 5 нед. риск развития эмбриопатии чрезвычайно низок; в то же время с 6-й по 12-ю неделю следует заменить варфарин на гепарин; в случаях же, когда варфаринотерапия необходима, возобновлять ее можно лишь с 12-й недели, и вплоть до 35–36-й недели, прикрыв дородовый и родовый периоды гепарином или НМГ.

Что же касается применения варфарина в послеродовом периоде, то многочисленные исследования по содержанию варфарина в материнском молоке, плазме новорожденных, а также исследования свертывающей активности продемонстрировали, что варфарин не проникает в материнское молоко и риск антикоагуляции у ребенка при грудном вскармливании отсутствует. Это позволяет применять варфарин после родов, когда необходима длительная, а у некоторых пациенток (механические протезы клапанов сердца) и пожизненная антикоагулянтная терапия. Этого нельзя сказать о фениндионе, который проникает в молоко и может стать причиной тяжелых геморрагических осложнений у ребенка.

К состояниям, когда варфарин все еще рекомендуется к применению во время беременности, относятся протезированные клапаны сердца, для предотвращения артериального тромбоэмболизма. Если беременные с искусственными клапанами сердца не находятся в состоянии полной антикоагуляции, риск тромбоза клапанов или системной эмболии, а соответственно, смертности значительно повышается. Летальность у пациенток с искусственными клапанами при беременности достигает 1–4% и в основном обусловлена тромбоэмболическими осложнениями. Хотя добавление аспирина к варфарину снижает риск системного эмболизма после операции замены клапанов сердца, только антитромбоцитарная терапия не эффективна.

Что касается применения варфарина во время беременности у пациенток с искусственными клапанами сердца, единого мнения экспертов по данному вопросу не существует. В США варфарин запрещен к применению у беременных вследствие тератогенного эффекта. У пациенток с искусственными клапанами сердца в качестве единственной альтернативы во время беременности рассматривают применение НГ/НМГ. Однако согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, применение гепарина у беременных с искусственными клапанами сердца связано со значительным повышением риска тромбоэмболических осложнений [Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology, 2003]. По мнению европейских специалистов, варфарин должен применяться как минимум в течение второго и половины третьего триместра. Рандомизированные исследования по сравнению эффективности и безопасности НМГ и варфарина у пациенток с искусственными клапанами сердца во время беременности, которые могли бы разрешить этот спор, до настоящего времени не проводились.

Долгое время считалось, что интенсивность антикоагулянтной терапии должна поддерживать МНО около 3,0 у всех пациенток с искусственными клапанами, чтобы обеспечить адекватную противотромботическую терапию. Однако появились данные, согласно которым менее интенсивные режимы терапии (МНО 2,0–2,5) также эффективны и более безопасны (с точки зрения геморрагий и тератогенных осложнений).

Поскольку биопротезы клапанов сердца менее тромбогенны, чем искусственные (антикоагуляция варфарином продолжается лишь три месяца после операции замены клапанов), весьма заманчивой казалась идея замены поврежденных клапанов у всех женщин репродуктивного возраста биопротезами. Это позволило бы избежать опасностей вынужденной полной антикоагуляции во время беременности. Однако, к сожалению, и биопротезы не идеальны для

женщин репродуктивного возраста. «Идеальный» протез должен быть долговечным, атромбогенным и гемодинамически «состоятельным». Биологические же протезы «стареют» уже во второй, третьей декаде жизни. Беременность же вызывает глубокие изменения в функционировании сердечно-сосудистой системы, что увеличивает нагрузку на биопротез. Кроме того, изменения в обмене кальция, свойственные беременности, также могут стать причиной кальцификации и ранней дегенерации ткани протеза. Поэтому, хотя биопротезы не требуют во время беременности антикоагуляции, часто из-за ухудшения, наблюдаемого во время беременности и после родов, бывает необходимость в повторной операции.

В течение послеродового периода варфаринотерапия может возобновляться, однако начинать ее следует весьма осторожно, под прикрытием гепарина во избежание опасности развития транзиторной гиперкоагуляции (в связи с быстрым падением уровня протеина С) и таких осложнений, как тромбозы и некроз кожи.

Если во время беременности применение варфарина нежелательно и является лишь альтернативой гепаринам, когда их применение по тем или иным причинам невозможно, то в послеродовом периоде круг патологических состояний и заболеваний, требующих варфаринотерапии, значительно шире: это и АФС, и генетически обусловленные тромбофилии, сопровождаемые рецидивирующими тромбозами, которые требуют длительной (не менее 3 мес.), а порой пожизненной (при искусственных клапанах сердцах) антикоагуляции.

НГ и НМГ не проникают через плаценту и, следовательно, не обладают тератогенными свойствами и не повышают риска геморрагических осложнений у плода. В то же время возможность геморрагических осложнений в области плаценты не исключается.

Свойства варфарина суммированы в табл. 25.12.

25.2.6.8. Осложнения терапии непрямыми антикоагулянтами

Кровотечения. Одним из самых серьезных осложнений при применении непрямых антикоагулянтов являются геморрагические осложнения. Клиническое значение имеют прежде всего тяжелые кровотечения (например, внутричерепные или ретроперитонеальные), которые требуют оперативного вмешательства, переливания компонентов крови и сопряжены с высоким риском летального исхода. Наиболее частыми геморрагическими осложнениями терапии ОАК являются носовые кровотечения, гематурия и, несколько реже, отмечаются желудочно-кишечные, внутричерепные и легочные кровотечения. Геморрагии различной локализации (табл. 25.13) чаще клинически очевидны, но могут быть и скрытыми, когда кровотечение происходит в заднебрюшной или околопочечной областях; почти $^{1}/_{5}$ всех кровотечений локализуется именно в этих двух участках, а геморрагии в заднебрюшной области связаны с очень высокой летальностью.

Таблица 25.12

Эффекты варфарина

↓ Снижение факторов свертывания крови	↓ FII, FVII, FIX, FX ↓ PC, PS	Возможные проявления
Протромботическое действие в первые 24 ч	При применении в остром периоде тромбоза без «прикрытия» гепарином При фибрилляции предсердий прием варфарина можно начинать без «прикрытия» гепарином При наследственном дефиците протеинов С или S (кожные некрозы)	
Целевое МНО	2,0–3,0 — венозные тромбозы, фибрилляция предсердий 3,0–4,0 — искусственные клапана сердца при высоком риске тромбоэмболий, рецидивирующие ВТЭ (включая пациентов с АФС)	Тромбозы, варфариновые кожные некрозы
Риск для плода	<12 (6–9) нед.	Варфариновая эмбриопатия
	12–36 нед.	Неврологические аномалии, ↓IQ
	> 36 нед.	Внутричерепные кровоизлияния

Примечание: ↓ — снижение.

akusher.ru

Выраженное кровотечение как побочный эффект терапии ОАК обычно имеет место, когда МНО превышает терапевтические пределы, как правило, у больных с искусственными клапанами сердца и у получающих ОАК свыше трех лет. К другим факторам, которые могут повысить риск кровотечения, как уже указывалось, относятся преклонный возраст, а также урологические и гинекологические нарушения (миома, менометроррагии и пр.), послеродовые/послеоперационные состояния и начало лечения с большой нагрузочной дозы. Риск серьезных геморрагий может быть уменьшен посредством исключения больных с противопоказаниями, началом терапии с помощью умеренной дозировки, медико-санитарного просвещения больных и поддержания интенсивности антикоагуляции в пределах терапевтического диапазона. Последняя мера предосторожности является наиболее важной, так как большинство кровотечений наблюдается, как уже отмечалось, у больных с патологическими значениями МНО.

Ситуации, связанные с повышением риска геморрагических осложнений при применении ОАК:

- степень антикоагуляции (МНО>5);
- пожилой возраст (более 75 лет);
- первые 3 месяца терапии ОАК (значительные колебания МНО, подбор дозы);
- длительное применение ОАК (более 3 лет);
- сопутствующие заболевания (нарушение функции печени, сердечная, почечная недостаточность, инсульт в анамнезе, некорригированная артериальная гипертензия);

Таблица 25.13

Локализация кровотечений при геморрагических осложнениях у пациентов, принимающих ОАК

Локализация	Примечания
Нервная система	
Внутримозговые, субарахноидальные	Точный диагноз в острый период можно установить благодаря компьютерной томографии
Спинной мозг и его канал	Редко
Компрессия периферических нервов	»
Подконъюнктивальная	Обычно безопасная
Сердечно-сосудистая система	
Кровеносные сосуды в области околосердечной сумки	Редко
Органы дыхания	
Глоточно-гортанная область	Редко встречается, может вызвать асфиксию
Легочное интерстициальное кровотечение	Трудно дифференцировать от ТЭЛА
Брюшная полость	
ЖКТ	Часто язва желудка или двенадцатиперстной кишки
Стенки кишечника	Может вызвать кишечную непроходимость, имитировать опухоль толстой кишки
Ректальная область	Из геморроидальных вен
Сосуды брюшины	Редко
Яичники	»
Забрюшинное пространство	Высокая летальность, при операции источник кровотечения находят редко
Надпочечники	Редко
Почки	
Микрогематурия	Наблюдается при терапевтическом диапазоне антикоагуляции, может указывать на передозировку ОАК
Макрогематурия	Обычно при передозировки ОАК
Кожа, мышцы, костно-суставная система	
Кровоподтеки	Небольшие спонтанные кровоподтеки встречаются часто, обширные — редко
Мышечные	Редко. Кровотечение в стенку прямой кишки может имитировать картину «острого живота»
Гемартроз	Редко

akusher-ip.ru

- лекарственные взаимодействия (аспирин, ингибиторы IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов).

Наиболее характерными местами локализации кровотечений являются желудочно-кишечный и мочеполовой тракты, нос и кожа; большинство летальных исходов происходит в результате кровотечения из ЖКТ или внутримозгового кровоизлияния. Геморрагии различной локализации чаще клинически очевидны, но могут быть и скрытыми, когда кровотечение происходит в ретроперитонеальной или околопочечной областях; что сопряжено с высоким риском смертельных осложнений.

Весьма проблематичным является ведение пациентов с рецидивирующими кровотечениями при необходимости постоянной защиты от тромбоэмболических осложнений (например, у пациентов с искусственными клапанами сердца). У таких пациентов необходимо подобрать оптимальные значения МНО и по возможности выяснить причину кровотечений. У пациентов с геморрагическими осложнениями рекомендуется более часто контролировать МНО и поддерживать его в области минимальных терапевтических значений (около 2). Для пациентов с искусственными клапанами сердца минимально эффективное значение МНО составляет 2,0–2,5, при фибрилляции предсердий — 1,5–2,0 [Ansell et al., 2004].

При возникновении кровотечений особое внимание следует уделять поиску других причин, связанных с геморрагиями, помимо ОАК. Так, при кровотечениях из ЖКТ в 5–25% случаев выявляются злокачественные новообразования [Ansell et al., 2004], а при гематурии — в 7% случаев [Culclasure et al., 1994].

Некроз кожи. Это редкое осложнение, которое наблюдается и при применении других антикоагулянтов. Большинство описанных случаев наблюдалось у женщин, страдающих ожирением (тенденция к развитию эритематозных поражений над молочными железами, на бедрах и ягодицах, которые могут прогрессировать до появления водяных пузырей и некроза). Выраженность этого нарушения может быть различной, но в литературе опубликованы случаи ампутации и летальных исходов. Поражения развиваются в течение первых нескольких дней после начала терапии и практически во всех случаях при использовании режимов терапии с высокой нагрузочной дозой. Гистопатологической особенностью, лежащей в основе этих поражений, является тромбоз в подкожной сосудистой сети, что связано, по-видимому, с быстрым падением уровня протеинов С и S в начале терапии большими дозами ОАК, так как период полужизни у этих протеинов короче, чем у витамин-К-зависимых факторов свертывания. Поэтому у больных с наследственным дефицитом протеинов С и S риск развития тромбозов и некроза кожи при назначении высоких начальных доз варфарина высок. Этим больным имеет смысл назначать ОАК под «прикрытием» гепарина или НМГ. Лишь при достижении значения МНО 2,0–2,5 гепарин отменяется, при этом через 6 ч после отмены вновь исследуется МНО и корригируется доза варфарина.

При переходе с гепарина на ОАК следует придерживаться такой же тактики во избежание нежелательного тромбофилического эффекта в начале терапии ОАК. Рекомендуемая начальная доза варфарина составляет 2 мг под контролем МНО.

Литература

Бицадзе В.О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 268 с.

Гуревич К.Г., Лобанова Е.Г. Биохимическая фармакология дипиридамола: механизмы действия, клиническое применение // Кардиология. — 2000. — № 12.

Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Чазова И.Е. Вторичная профилактика инсульта. — М.: ПАГРИ, 2002.

Alalaf S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipd antibody syndrome // Arch. Gynecol. Obstet. — 2012. — V. 285. — P. 641–647.

Albers G.W. Atrial fibrillation and stroke: three new studies, three remaining questions // Arch. Intern. Med. — 1994. — V. 154. — P. 1443–1448.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: safety of Lovenox in pregnancy // Obstet. Gynecol. — 2002. — V. 100 (4). — P. 845–846.

Ansell J., Hirsh J., Poller L. et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004. — V. 126 (3). — P. 204–233.

Antithrombotic trialists collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients // B.M.J. — 2002. — V. 324. — P. 71–86.

Bates S.M., Greer I.A., Hirsh J. et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004. — V. 126 (3). — P. 627–644.

akusherstvo.ru

Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T. et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer // New Engl. J. Med. — 2002. — V. 346. — P. 975–980.

Bergqvist D., Burmark U.S., Flordal P.A. et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients // Brit. J. Surg. — 1995. — V. 82. — P. 496–501.

Bern M.M., Lokich J.J., Wallach S.R. et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters // Ann. Intern. Med. — 1990. — V. 112. — P. 423–428.

Bick R.L., Frenkel E.P., Backer W.F. et al. Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. — UK: Cambridge University Press, 2006. — 604 p.

Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis // New Engl. J. Med. — 2000. — V. 343. — P. 1520–1528.

Brenner B., Younis J. et al. For the LIVE-ENOX Investigator. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: The LIVE-ENOX study // J. Thromb. Haemost. — 2005. — V. 3 (2). — P. 227–279.

Buller H.R., Agnelli G., Hull R.D. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004. — V. 126 (3). — P. 401–428.

CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke // Lancet. — 1997. — V. 349. — P. 1641–1649.

Chan W.S., Anand S., Ginsberg J.S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature // Arch. Intern. Med. — 2000. — V. 160 (2). — P. 191–196.

Crowther M.A., Ginsberg J.B., Kearon C. et al. A randomized trial comparing 5 mg and 10 mg warfarin loading doses // Arch. Intern. Med. — 1999. — V. 159. — P. 46–48.

Culclasure T.F., Bray V.J., Hasbargen J.A. The significance of hematuria in the anticoagulated patient // Arch. Intern. Med. — 1994. — V. 154. — P. 649–652.

Dahlman T.C. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1993 Apr. — V. 168 (4). — P. 1265–1270.

Douketis J.D., Ginsberg J.S., Burrows R.F. et al. The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density // Thromb. Haemost. — 1996. — V. 75. — P. 254–257.

Douketis J.D., Johnson J.A., Turpie A.G. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen // Arch. Intern. Med. — 2004. — V. 164 (12). — P. 1319–1326.

Duley L., Henderson-Smart D., Knight M. et al. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review // B.M.J. — 2001. — V. 322. — P. 329–333.

ENOXACAN Study Group (Bergqvist D. et al.). Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment // Brit. J. Surg. — 1997. — V. 84. — P. 1099–1103.

ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14 // J.A.M.A. — 1992. — V. 268 (10). — P. 1292–300.

Farrel B., Godwin J., Richards S. et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1991. — V. 54. — P. 1044–1054.

Frewin R., Chisholm M. Anticoagulation of women with prosthetic heart valves during pregnancy // Brit. J. Obstet. Gynaecol. — 1998. — V. 105 (7). — P. 683–686.

Gao Y., Li N., Fei R. et al. P-Selectin-mediated acute inflammation can be blocked by chemically modified heparin, RO-heparin // Mol. Cells. — 2005. — V. 19 (3). — P. 350–355.

Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004. — V. 126 (3). — P. 338–400.

Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy // Blood. — 2005. — V. 106 (2). — P. 401–407.

Gum P.A., Kottke-Marchant K., Poggio E.D. et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease // Amer. J. Cardiol. — 2001. — V. 88. — P. 230–235.

Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // Lancet. — 1998. — V. 351. — P. 1755–1762.

Harrington D.J., Underwood S., Morse C. et al. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 // Thromb. Haemost. — 2005. — V. 93 (1). — P. 23–26.

Heilmann L., Rath W. Thrombophilia in pregnancy. — Bremen; London; N.Y.: Unimed, 2002.

Higashi M.K., Veenstra D.L., Kondo L.M. et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy // J.A.M.A. — 2002. — V. 287 (13). — P. 1690–1698.

Howell R., Fidler J., Letsky E. et al. The risks of antenatal subcutaneous heparin prophylaxis: a controlled trial // Brit. J. Obstet. Gynaecol. — 1983. — V. 90 (12). — P. 1124–1128.

Hull R.D., Raskob G.E., Hirsh J. et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis // New Engl. J. Med. — 1986. — V. 315. — P. 1109–1114.

Imperiale T.F., Petrulis A.S. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease // J.A.M.A. — 1991. — V. 266 (2). — P. 260–264.

International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke // Lancet. — 1997. — V. 349. — P. 1569–1581.

ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // Lancet. — 1988. — V. 2. — P. 349–360.

Iturbe-Alessio I., Fonseca M.C., Mutchinik O. et al. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves // New Engl. J. Med. — 1986. — V. 315 (22). — P. 1390–1393.

Kearon C., Ginsberg J.S., Kovacs M. et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism // New Engl. J. Med. — 2003. — V. 349. — P. 631–639.

Kovacs M.J., Rodger M., Anderson D.R. et al. Comparison of 10 mg and 5 mg warfarin initiation nomograms together with low molecular weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism // Ann. Intern. Med. — 2003. — V. 138. — P. 714–719.

Lauer M. Aspirin for primary prevention of coronary events // New Engl. J. Med. — 2002. — V. 34. — P. 1468–1474.

Lepercq J., Conard J., Borel-Derlon A. et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies // B.J.O.G. — 2001. — V. 108 (11). — P. 1134–1140.

Levi M. Cancer and DIC // Haemostasis. — 2001. — V. 31 (1). — P. 47–48.

Levine M.N., Hirsh J., Gent M. et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin // Arch. Intern. Med. — 1994. — V. 154. — P. 49–56.

Massonnet-Castel S., Pelissier E., Bara L. et al. Partial reversal of low molecular weight heparin (PK 10169) anti-Xa-activity by protamine sulfate: in vitro and in vivo study during cardiac surgery with extracorporeal circulation // Haemostasis. — 1986. — V. 16. — P. 139–146.

Muir J.M., Hirsh J., Weitz J.I. et al. A histomorphometric comparison of the effects of heparin and low-molecular weight heparin on cancellous bone in rats // Blood. — 1997. — V. 89. — P. 3236–3242.

O'Reilly R.A. Lack of effect of fortified wine ingested during fasting and anticoagulant therapy // Arch. Intern. Med. — 1981. — V. 141 (4). — P. 458–459.

Oldenburg J., Quenzel E.M., Harbrecht U. et al. Missense mutations at ALA-10 in the factor IX propeptide: an insignificant variant in normal life but a decisive cause of bleeding during oral anticoagulant therapy // Brit. J. Haematol. — 1997. — V. 98 (1). — P. 240–244.

Patrono C., Coller B., FitzGerald G.A. et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004. — V. 126 (3). — P. 234–264.

Pedersen F.M., Hamberg O., Hess K. et al. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation // J. Intern. Med. — 1991. — V. 229 (6). — P. 517–520.

Peters R.J.G., Mehta S.R., Fox K.A.A. et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Observations from the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study // Circulation. — 2003. — V. 108. — P. 1682–1687.

Pettila V., Leinonen P., Markkola A. et al. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin // Thromb. Haemost. — 2002. — V. 87. — P. 182–186.

Pini M., Aiello S., Manotti C. et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis // Thromb. Haemost. — 1994. — V. 72 (2). — P. 191–197.

Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. Clinical implications of strong association // Pathophysiol. Haemost. Thromb. — 2006. — V. 35 (1–2). — P. 111–115.

Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep veln thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial // Lancet. — 2000. — V. 355. — P. 1295–1302.

Ridker P.M., Goldhaber S.Z., Danielson E. et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism // New Engl. J. Med. — 2003. — V. 348. — P. 1425–1434.

Sadler L., McCowan L., White H. et al. Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves // B.J.O.G. — 2000. — V. 107 (2). — P. 245–253.

Salas A., Sans M., Soriano A. et al. Heparin attenuates TNF-α induced inflammatory response through a CD11b dependent mechanism // Gut. — 2000. — V. 47. — P. 88–96.

Salem D.N., Stein P.D., Al-Ahmad A. et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004. — V. 126 (3). — P. 457–482.

Sanson B.J., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review // Thromb. Haemost. — 1999. — V. 81 (5). — P. 668–672.

Sconce E.A., Khan T.I., Wynne H.A. et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen // Blood. — 2005. — V. 106 (7). — P. 2329–2333.

Sors H., Meyer G. Place of aspirin in prophylaxis of venous thromboembolism // Lancet. — 2000. — V. 355. — P. 1288–1289.

Srivastava A.K., Gupta A.K., Singh A.V. et al. Effect of oral anticoagulant during pregnancy with prosthetic heart valve // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. — 2002. — V. 10 (4). — P. 306–309.

Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study // New Engl. J. Med. — 1989. — V. 321. — P. 129–135.

Steinhubl S.R., Berger P.B., Tift Mann J. et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial // J.A.M.A. — 2002. — V. 288. — P. 2411–2420.

Szulc P., Chapuy M.C., Meunier P.J. et al. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women // J. Clin. Invest. — 1993. — V. 91 (4). — P. 1769–1774.

Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // Europ. Heart J. — 2003. — V. 24 (8). — P. 761–781.

Turpie A.G.G., Gunstensen J., Hirsh J. et al. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement // Lancet. — 1988. — V. 1. — P. 1242–1245.

Van Ryn-McKenna J., Cai L., Ofosu F.A. et al. Neutralization of enoxaparine-induced bleeding by protamine sulfate // Thromb. Haemost. — 1990. — V. 63. — P. 271–274.

Vignoli A., Marchetti M., Balducci D. et al. Differential effect of the low-molecular-weight heparin, dalteparin, and unfractionated heparin on microvascular endothelial cell hemostatic properties // Haematologica. — 2006. — V. 91 (2). — P. 207–214.

Vitale N., De Feo M., De Santo L.S. et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves // J. Amer. Coll. Cardiol. — 1999. — V. 33 (6). — P. 1637–1641.

Waterstone M., Bewley S., Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study // B.M.J. — 2001. — V. 322 (7294). — P. 1089–1093.

Weil J., Colin-Jones D., Langman M. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding // B.M.J. — 1995. — V. 310. — P. 827–830.

Wesseling J., Van Driel D., Heymans H.S. et al. Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children // Thromb. Haemost. — 2001. — V. 85 (4). — P. 609–613.

Wessler S., Gitel S.N. Warfarin. From bedside to bench // New Engl. J. Med. — 1984. — V. 311 (10). — P. 645–652.

ГЛАВА 26 ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

26.1. Щитовидная железа: роль ее гормонов и изменения функций при беременности

Щитовидная железа (ЩЖ) вырабатывает два гормона: биологически более активный трийодтиронин (T_3) и менее активный тироксин (T_4, или левотироксин). Ежедневно из ЩЖ в кровоток поступает примерно 90 мкг T_4 и 10 мкг T_3. При дефиците йода T_3 выделяется в повышенном количестве.

Оба гормона находятся в крови в основном в связанном с тироксинсвязывающим глобулином состоянии. В свободном виде в крови содержится всего 0,03–0,05% T_4 и 0,15–0,3% T_3. Связанная и свободная фракции тиреоидных гормонов вместе составляют общую фракцию T_4 и общую фракцию T_3. Физиологической активностью обладают только свободные формы гормонов.

Роль гормонов ЩЖ в период становления и функционирования репродуктивной системы чрезвычайно велика. Тиреоидные гормоны влияют на синтез белка и рост клеток, стимулируют синтез РНК в ядре, активируют тканевое дыхание. Гормоны имеют большое значение для развития плода, роста и дифференцировки тканей, формирования ЦНС плода, влияя на все виды обмена веществ. Усиливая процессы метаболизма, тиреоидные гормоны повышают потребность в различных ферментах и, соответственно, в необходимых для их синтеза витаминах.

Тиреоидные гормоны оказывают положительное инотропное и хронотропное действие на работу сердца, влияют на липолитическую активность, выработку тепла, синтез гемоглобина, диурез.

Тиреоидные гормоны влияют на половые железы, тормозя фолликулостимулирующую и повышая лютеинизирующую функцию гипофиза, увеличивают чувствительность яичников к гонадотропным гормонам и эндометрия к эстрогенам. В пубертатный период тиреоидные гормоны активно влияют на организм, стимулируя совместно с половыми стероидами окончательное завершение физической, половой и психической дифференцировки и способствуя установлению в женском организме нормального двухфазного менструального цикла. При избытке (тиреотоксикоз) и недостатке (гипотиреоз) тиреоидных гормонов нарушается менструальный цикл (олигоменорея, аменорея).

Тиреоидные гормоны матери в большой степени влияют на эмбриогенез, нормальное развитие плода, оказывают непосредственное действие на рост и процессы оссификации, на формирование ЦНС, что коренным образом определяет состояние физического и психического здоровья потомства. До 10–12-й недели беременности ЩЖ плода неспособна вырабатывать тиреоидные гормоны в необходимом количестве, поэтому потребности плода в гормонах ЩЖ обеспечиваются работой ЩЖ матери. В I триместре происходит закладка и развитие нервной системы, для которой необходимы гормоны ЩЖ. Именно дисбалансу тиреоидных гормонов матери во время беременности отводится ведущая роль в нарушении психоневрологического развития детей. Кроме того,

akusher-lib.ru

активность фетальной ЩЖ зависит от поступления йода из материнского организма. Таким образом, состояние нервной системы ребенка зависит от матери, т.е. от функции ее ЩЖ, с которой система вступила в беременность. Иначе говоря, проверять и корректировать функцию ЩЖ необходимо на стадии планирования беременности или же в самые первые недели беременности.

Помимо осложнений со стороны плода, неадекватное функционирование ЩЖ связано с целым рядом акушерских осложнений, включая бесплодие, синдром потери плода, преждевременные роды, гипотрофию плода, анемию, гестозы, отслойку плаценты, послеродовые кровотечения, тяжелые поражения сердечно-сосудистой системы у матери.

Риск осложнений со стороны матери и плода, возможное влияние дисфункции ЩЖ матери на физическое и психическое здоровья потомства диктуют необходимость обследования ЩЖ на этапе планирования и в течение беременности, а также коррекции ее функций. По сути в случае патологии щитовидной железы простейшие терапевтические мероприятия позволяют избежать серьезных, необратимых осложнений как со стороны плода, так и со стороны матери.

Физиологические изменения функционирования щитовидной железы во время беременности

1. *Гиперстимуляция ЩЖ хорионическим гонадотропином* вызывает:

- снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в первой половине беременности;
- увеличение продукции тиреоидных гормонов ЩЖ.

С точки зрения физиологии такая стимуляция ЩЖ необходима для обеспечения матери и плода достаточным уровнем гормонов данной железы. Хорионический гонадотропин (ХГ), вырабатываемый во время беременности, непосредственно стимулирует ЩЖ матери. ХГ действует как слабый ТТГ, поскольку по своему строению близок к нему: гормоны имеют одинаковую по структуре α-субъединицу и специфичные β-субъединицы. ХГ вызывает незначительное повышение свободного T_4 (св. T_4) и приводит к снижению в плазме ТТГ в I триместре беременности (между 8-й и 14-й неделей, когда выработка ХГ максимальная). Изменения содержания ТТГ у 80% беременных происходят в рамках нормативных значений (менее 4 мЕД/л). Однако в 20% случаев уровень ТТГ может транзиторно снижаться до нижней границы нормы (менее 0,2 мЕД/л), что свидетельствует о подавлении гипофизарно-тиреоидной системы. Кроме того, примерно в 10% случаев с субнормальным уровнем ТТГ, т.е. у 1–2% всех беременных, уровень св. T_4 может превышать нормативные значения, способствуя развитию тиреотоксикоза в I триместре беременности. Такое состояние называется *гестационный гипертиреоз*. Этот синдром транзиторного тиреотоксикоза часто ассоциируется с неукротимой рвотой беременных. При возникновении неукротимой рвоты во время беременности в первую очередь необходимо проверить функцию щитовидной железы. Необходимо иметь в виду несколько ситуаций, когда уровень ХГ может значительно повышаться: при многоплодной беременности, пузырном заносе и хориокарциноме.

Гестационный гипертиреоз обычно наблюдается в I триместре беременности, функция ЩЖ в последующем обычно восстанавливается. Специфической терапии не требуется.

2. *Увеличение продукции тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в печени* вызывает:

- повышение уровня общих T_4 и T_3;
- уровни свободных T_4 и T_3 не изменяются.

Под влиянием эстрогенов в I триместре происходит повышение уровня ТСГ (вследствие увеличения его синтеза печенью). Поднятие уровня ТСГ (в 2–2,5 раза) вместе с ростом объема циркулирующей плазмы (происходит на протяжении всей беременности, вплоть до родов) приводит к некоторому большему уровню общего T_4 и меньшему, касающегося свободного, биологически активного гормона. Снижение продукции св. T_4, в свою очередь, сопровождается повышением уровня ТТГ и дополнительной стимуляцией ЩЖ, что приводит к относительной гипотироксинемии в $^1/_3$ случаев. По механизму «обратной связи» увеличивается выработка ТТГ, что приводит к восстановлению концентрации свободных гормонов.

Содержание связанных T_4 и T_3 возрастает и достигает максимума в 20–22 нед.

Примерно у каждой 3-й беременной концентрация свободного T_4 находится на нижней границе нормы или даже ниже в условиях йододефицита.

При достаточном количестве основного субстрата для синтеза тиреоидных гормонов, т.е. йода, вышеуказанные изменения легко компенсируются.

В норме продукция T_4 во время беременности возрастает примерно на 30–50%. У женщин, проживающих в йододефицитной местности, во время беременности уровень св. T_4 остается сниженным на 10–15% от такового вне беременности.

3. *Усиление экскреции йода с мочой, трансплацентарный перенос йода и дейодирование тиреоидных гормонов плацентой* вызывают:

- повышение потребности беременной в йоде;
- дополнительную косвенную стимуляцию ЩЖ.

У небеременных женщин потребность в йоде составляет 150 мкг/сут, у беременных — 200.

В связи с тем что йод проникает через плаценту, прием (особенно длительный) препаратов, содержащих большие дозы йода (раствора Люголя для обработки миндалин, амиодарона, свечей бетадин), во время беременности может приводить к повреждению функции ЩЖ.

26.2. Классификация заболеваний щитовидной железы. Диагностика

Традиционно используется классификация заболеваний ЩЖ, в основе которой лежит ее функциональное состояние.

1. Заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся **развитием синдрома тиреотоксикоза.**

Тиреотоксикоз, обусловленный:

- *повышенной продукцией гормонов ЩЖ:*
  - диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса—Базедова), многоузловой токсический зоб;
  - токсическая аденома;
  - йодиндуцированный тиреотоксикоз;
  - гипертиреоидная фаза аутоиммунного тиреоидита;
  - тиреотоксикоз (обусловленный гиперсекрецией ТТГ), аденома гипофиза, продуцирующая ТТГ;
  - синдром неадекватной секреции ТТГ (резистентность тиреотрофов к тиреоидным гормонам);
  - трофобластический тиреотоксикоз (пузырный занос);
  - гестационный транзиторный гипертиреоз;
- *продукцией тиреоидных гормонов вне ЩЖ:*
  - опухоль яичника, продуцирующая гормоны ЩЖ (*struma ovarii*);
  - метастазы рака ЩЖ, продуцирующие тиреоидные гормоны;
- *тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов ЩЖ:*
  - медикаментозный (передозировка препаратов гормонов ЩЖ);
  - тиреотоксическая стадия подострого тиреоидита де Кервена, амиодарониндуцированный тиреоидит.

2. Заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся **развитием синдрома гипотиреоза.**

Первичный гипотиреоз:

- Гипотиреоз, обусловленный уменьшением количества функционирующей ткани ЩЖ:
  - врожденный гипотиреоз (аплазия или гипоплазия ЩЖ);
  - гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита Хашимото;
  - гипотиреоз в исходе других тиреоидитов (подострого, туберкулезного и т.д.);
  - послеоперационный гипотиреоз;
  - пострадиационный гипотиреоз;
  - гипотиреоз на фоне новообразований в ЩЖ.

Гипотиреоз, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов:

- эндемический зоб с гипотиреозом;
- спорадический зоб с гипотиреозом (генетические дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов);
- ятрогенный (медикаментозный гипотиреоз из-за приема тиреостатиков и других препаратов).

Гипотиреоз центрального происхождения:

- гипотиреоз гипофизарного происхождения (вторичный гипотиреоз): гипопитуитаризм, изолированная недостаточность ТТГ (врожденная или приобретенная), секреция биологически неактивного ТТГ;
- гипотиреоз гипоталамического происхождения (третичный гипотиреоз).

3. Заболевания щитовидной железы, протекающие **без нарушения ее функции.**

Эутиреоидный зоб: эндемический (диффузный, узловой), спорадический (диффузный, узловой), ятрогенный (медикаментозный) и зоб, обусловленный зобогенными веществами, содержащимися в пище.

Тиреоидные неоплазии: доброкачественные и злокачественные опухоли.

Тиреоидиты:

- острый (гнойный, негнойный);
- подострый (вирусный) тиреоидит де Кервена
- хронический тиреоидит: аутоиммунный (гипертрофический — зоб Хашимото, атрофический), бессимптомный (безболевой, послеродовый), специфический (туберкулезный, сифилитический, септикомикозный и т.д.), фиброзный тиреоидит Риделя (симптом некоторых системных заболеваний).

akusher.ru

Особенности диагностики состояния ЩЖ во время беременности

1. Необходимо определять только уровни ТТГ высокочувствительным методом, св. T_4 и антител к тиреоидной пероксидазе. Определение общего T_4 не имеет диагностического значения во время беременности в связи с увеличением уровня глобулина, связывающего гормоны ЩЖ, во время беременности. Определять содержание свободного T_3 (св. T_3) требуется для установления диагноза тиреотоксикоза при снижении ТТГ и нормальном уровне св. T_4.
2. Учитывать нормальное снижение ТТГ в первой половине беременности, особенно в I триместре, ниже границы нормы (0,4 мЕД/л) у 20–30% беременных и нормальное повышение T_4, в т.ч. иногда и св. T_4 (выше границы нормы у 2%). Норма ТТГ вне беременности 0,4–4,0 мЕД/л, норма св. T_4 — 11,5–22 пкмоль/л. Поскольку самые низкие цифры ТТГ наблюдаются на пике β-ХГ в 10–12 нед., определять гормоны ЩЖ следует раньше 10 нед. От тиреотоксикоза физиологическое снижение ТТГ отличается нормальным уровнем св. T_4 и динамикой гормональных анализов, направленной на их нормализацию. Диагноз гипотиреоза не должен основываться только на определении уровня ТТГ.
3. Учитывать постепенное выравнивание уровней ТТГ и св. T_4, приводящее в конце беременности к нормальным цифрам ТТГ и низким значениям свободного T_4, иногда даже ниже нормы. Как гипотиреоз эта ситуация не рассматривается и лечения не требует.
4. У пациенток, принимающих L-тироксин, перед забором крови на определение св. T_4 принимать препарат не следует. При определении только ТТГ прием препарата до забора крови не мешает.
5. Пункционная биопсия при беременности не противопоказана, проводить ее следует при узловых образованиях более 1 см.
6. Применение сцинтиграфии и радиоизотопных методов во время беременности противопоказано. Перед применением диагностики или лечения с применением I^{131} необходимо обязательно проводить тест на беременности у женщин детородного возраста. При случайном воздействии I^{131} до 12 нед. беременности влияние на ЩЖ плода маловероятно. Если воздействие произошло в более поздние сроки беременности, происходит разрушение ЩЖ плода. При этом риск врожденного гипотиреоза очень велик. Воздействие радиации в период, предшествующий органогенезу (4–6 нед.), может привести к прерыванию беременности, воздействие на поздних сроках ассоциируется с формированием пороков развития, задержкой роста плода, индукцией малигнизации. Однако вероятность этих эффектов не установлена. В одном из исследований случайное воздействие I^{131} в I триместре беременности привело к развитию гипотиреоза у 3% плодов, в 2% случаев отмечалось отставание в психическом развитии и у 1% женщин развился спонтанный аборт [Stoffer S.S. et al., 1976]. Все это требует обсуждения вопроса о прерывании беременности [Schroeder B.M., 2002]. После применения I^{131} кормление грудью необходимо прекратить.

26.3. Заболевания щитовидной железы и беременность

26.3.1. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса—Базедова)

Распространенность тиреотоксикоза во время беременности составляет 0,1–0,4%, субклинический гипертиреоз наблюдается у 2–3% женщин [Ogunyemi D. et al., 2008]. Основная причина тиреотоксикоза у беременных — диффузный токсический зоб (ДТЗ), или болезнь Грейвса—Базедова, которая выявляется у 85% женщин с тиреотоксикозом. ДТЗ в экономически развитых странах страдают почти 1–2% населения, соотношение больных женщин к мужчинам составляет 7–10:1; пик заболеваемости приходится на 20–40 лет.

Болезнь Грейвса—Базедова — это аутоиммунное заболевание, причиной которого является стимуляция рецепторов ТТГ на поверхности тиреоцитов под действием аутоантител к ТТГ. Примерно в 50% случаев наблюдается семейная предрасположенность. Часто ДТЗ может развиваться после перенесенных инфекционных заболеваний.

Классические симптомы тиреотоксикоза:

- возбудимость, раздражительность, нарушение концентрации внимания, эмоциональная лабильность;
- синусовая тахикардия (ЧСС не меняется при проведении пробы Вальсальвы, что позволяет отличить тахикардию при тиреотоксикозе от физиологической тахикардии во время

akusher.ru

беременности), нарушения сердечного ритма (мерцательная аритмия);
- тремор рук и тела;
- артериальная гипертензия (повышение систолического и снижение диастолического давления), систолический шум на верхушке сердца;
- плохая переносимость тепла;
- влажная, теплая кожа, повышенная потливость;
- повышение аппетита;
- частый жидкий стул, диарея;
- повышенная утомляемость, мышечная слабость;
- нарушение концентрации внимания, бессонница;
- глазные симптомы («пучеглазие», симптом Грефе (блеск глаз), Мебиуса (нарушение конвергенции), Кохера (отставание верхнего века от радужной оболочки при взгляде вниз), Штельвага (редкое мигание), Дальримпля (широкое раскрытие глазных щелей), Еллинека (потемнение кожи на веках)).

Помимо симптомов тиреотоксикоза при ДТЗ могут выявляться зоб, эндокринная офтальмопатия (ощущение песка в глазах, нарушение закрывания век, конъюнктивит, язвы роговицы при тяжелой форме офтальмопатии), претибиальная микседема.

Классификация ДТЗ по степени тяжести:
- легкое течение: тахикардия до 100 уд./мин, снижение массы тела до 15% (3–5 кг), глазные симптомы отсутствуют, характерны повышенная нервная возбудимость, потливость, трудоспособность сохранена;
- тиреотоксикоз средней тяжести: тахикардия до 120 уд./мин, похудание с потерей более 20% массы тела (8–10 кг), слабость, гипергидроз, выраженный тремор, повышение систолического и снижение диастолического АД, снижение трудоспособности;
- тяжелая форма тиреотоксикоза: потеря массы тела превышает 50% (кахексия), пульс до 140 уд./мин, появляется фибрилляции предсердий, нарушение функции печени, коры надпочечников, утрата работоспособности.

Обострение болезни может носить форму тиреотоксического криза. Криз развивается после психического стресса или перенесенной операции, травмы, инфекции, родов при неадекватной коррекции функции ЩЖ. Причинами развития тиреотоксического криза во время беременности могут быть преэклампсия, индуцирование родов и т.д. Симптомами криза служат:
- психомоторное возбуждение, дезориентация (кома);
- гипертермия;
- выраженные нарушения функции ССС (артериальная гипертония, тахиаритмия, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность);
- желтуха, влажность кожи;
- остро возникший экзофтальм.

Осложнения некомпенсированного тиреотоксикоза во время беременности могут быть как со стороны матери, так и плода. К ним относятся:
- *у матери:* ранний токсикоз, артериальная гипертензия, преэклампсия, отслойка плаценты, преждевременные роды, спонтанный аборт, анемия сердечная недостаточность, тиреотоксический криз;
- *у плода:* внутриутробная задержка роста плода, низкая масса тела плода, мертворождение, пороки развития, фетальный и неонатальный тиреотоксикоз, гипотиреоз (из-за приема высоких доз тиреостатиков у матери), разгибательные вставления головки (вследствие развития зоба у плода, что связано со стимуляцией ЩЖ антителами к ТТГ при болезни Грейвса—Базедова у матери).

При легкой форме ДТЗ со второй половины беременности состояние обычно улучшается, при этом у $^1/_3$ женщин зоб спонтанно становится эутиреоидным. В качестве причин этого явления называют усиление во время беременности гормоносвязывающих свойств крови, в результате чего происходит снижение уровня биологически активного св. T_4, а также физиологическую иммуноссупресию, характерную для беременности.

При средней и тяжелой степени тяжести тиреотоксикоза в сроки беременности, сопровождающиеся максимальной нагрузкой на сердце (28–32 нед.), связанной с увеличением ОЦК, сердечного выброса, возникает риск развития декомпенсации ССС. При этом часто возникает тахикардия, возрастает АД, иногда отмечается нарушение ритма сердца по типу мерцательной аритмии.

Декомпенсированный тиреотоксикоз может вызвать и усугубить сердечно-сосудистую недостаточность у матери, а также способствовать развитию тиреотоксического криза во время родов. Все эти осложнения наблюдаются при развитии тиреотоксикоза во время беременности чаще, чем в случае наступления беременности у женщин с ранее леченым ДТЗ.

Наиболее характерное осложнение беременности — угроза прерывания, которая возникает при-

мерно у 50% пациенток с ДТЗ преимущественно на ранних сроках беременности, что может указывать на роль гормонов ЩЖ в имплантации и инвазии трофобласта. Развитие токсикоза в первой половине беременности обычно совпадает с периодом обострения основного заболевания. Иногда ранний токсикоз протекает очень тяжело, плохо поддается лечению и даже требует прерывания беременности.

Особого внимания заслуживает вопрос о возможности кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах, так как при патологии ЩЖ имеются нарушения в системе гемостаза.

Заслуживает особого внимания обострение тиреотоксикоза в первые сутки после родов. Родильницы жалуются на сердцебиение, слабость, повышенное потоотделение, тремор рук. Резкое обострение заболевания служит показанием к началу лечения антитиреоидными препаратами.

Диагностика. Во время беременности определяют уровень гормонов ЩЖ, проводят УЗИ. Радиоизотопные методы исследования и функциональные пробы с тиролиберином у беременных не применяют.

О субклиническом гипертиреозе свидетельствует снижение ТТГ при нормальных уровнях св. T_3 и T_4.

Признаки клинического гипертиреоза: снижение уровня ТТГ при повышенных уровнях св. T_4 и T_3.

Антитела к ТТГ при болезни Грейвса—Базедова (в нашей стране метод не получил распространения).

Для подтверждения аутоиммунного генеза ДТЗ (болезни Грейвса—Базедова) определяют наличие в крови антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) и тиреоглобулину.

Для ДТЗ характерно увеличение объема ЩЖ в сочетании с диффузным снижением эхогенности ее ткани.

Другие результаты лабораторных анализов: для гипертиреоза характерны нормохромная нормоцитарная анемия, умеренная нейтропения, повышение ферментов печени, умеренная гиперкальциемия и гипомагниемия.

Лечение тиреотоксикоза. В качестве терапии тиреотоксикоза первой линии во время беременности применяют тиреостатики (пропилтиоурацил, тиамазол). Их механизм основан на ингибировании синтеза тиреоглобулина за счет нарушения его йодирования под действием пероксидазы.

Для коррекции тиреотоксикоза целесообразно использовать пропилтиоурацил, который в меньшей степени по сравнению с тиамазолом проникает через плацентарный барьер и в материнское молоко вследствие его большей способности связываться с белками плазмы крови. Кроме того, преимуществом пропилтиоурацила по сравнению с другими тиреостатиками является ингибирование конверсии T_4 в T_3 на периферии. По классификации безопасности препаратов во время беременности пропилтиоурацил относится к классу B (риск для плода не подтвержден в исследованиях с участием человека, однако выявлен в некоторых исследованиях на животных). Однако, по последним данным, тиамазол и пропилтиоурацил проникают через плаценту в одинаковой степени, при этом функция ЩЖ у плодов при использовании этих двух препаратов по результатам определения гормонов ЩЖ в пуповинной крови не различалась [Momotani N. et al., 1997].

Имеются сообщения о тератогенных эффектах тиамазола, включая формирование очаговой аплазии кожи и атрезии хоан/пищевода [Clementi M. et al., 1999]. По классификации безопасности препаратов во время беременности тиамазол относится к классу D (риск для плода подтвержден в исследованиях с участием человека, применение возможно только в том случае, если преимущества явно превосходят риск, связанный с лечением). Для пропилтиоурацила тератогенных эффектов выявлено не было. За исключением возможного влияния на функцию ЩЖ у плода и риск тератогенного эффекта при применении тиамазола (особенно в I триместре), других последствий применения тиреостатиков для потомства (в частности, снижения IQ) выявлено не было [Eisenstein Z. et al., 1999].

Терапию тиреостатиками во время беременности нельзя назвать абсолютно безопасной. Следует помнить, что при применении в высоких дозах все тиреостатики могут вызывать развитие гипотиреоза и зоба у плода. Тиреостатики обладают антивитамин-К-активностью, могут потенцировать эффекты оральных антикоагулянтов и требуют контроля протромбинового времени во время терапии. Гипопротромбинемия, вызванная тиреостатиками, может способствовать возникновению кровотечений, что может иметь особое значение в раннем послеродовом периоде. Наиболее серьезным побочным эффектом тиамазола является агранулоцитоз (особое внимание следует обратить на развитие таких симптомов, как сухость в горле и повышение температуры; при этом необходимо провести развернутый анализ крови), другие побочные эффекты включают гепатит, васкулит, тромбоцитопению. Тем не менее применение тиреостатиков во время беременности себя оправдывает.

Целый ряд исследований свидетельствуют о том, что худшие исходы со стороны матери и плода наблюдаются при длительном течении заболевания и при отсутствии контроля тиреостатиками. Так, преждевременные роды были зарегистрированы у 88% пациенток, которым адекватная терапия тиреотоксикоза не назначалась, у 25% беременных с неполной и у 8% пациенток с адекватной коррекциями тиреотоксикоза, кроме того, у женщин, у которых коррекция тиреотоксикоза не проводилась, риск преэклампсии был в 2 раза выше, чем у беременных, получавших тиреостатики [Millar L.K. et al., 1994]. По данным ретроспективных исследований, частота развития таких осложнений, как сердечная недостаточность и тиреотоксический криз, у леченых по сравнению с нелеченными беременными составила соответственно 3% по сравнению с 60% и 2% по сравнению с 21% [Kriplani A. et al., 1994]. С тяжестью тиреотоксикоза также ассоциирован риск развития внутриутробной задержки роста плода и рождения детей с низкой массой тела.

Применяют минимально достаточные дозы препаратов, поэтому цель — поддержание уровня св. T_4 на верхней границе нормы или чуть выше. ТТГ поддерживается на уровне, близком к нижней границе нормы. Добиваться полной нормализации уровня ТТГ необходимости нет. Контроль уровня св. T_4 проводится ежемесячно.

Данные о том, что терапия тиреостатиками улучшает исходы беременности при субклиническом гипотиреозе, отсутствуют, тем не менее она может отразиться на развитии плода. Таким образом, лечение тиреостатиками при субклиническом гипертиреозе не показано [Abalovich M. et al., 2007].

Начальная доза пропилтиоурацила — 200 мг/сут (максимум 300 мг/сут) в течение 3–4 нед. для достижения эутиреоидного состояния, при достижении необходимого уровня св. T_4 снижается до поддерживающей — 25–50 мг/сут (1 р./сут)

При сильном снижении св. T_4 пропилтиоурацил отменяется, и назначается снова, если возникает необходимость.

Параллельно сроку беременности уровень тиреотоксикоза снижается, следовательно, уменьшается и потребность в пропилтиоурациле. У большинства женщин в III триместре его можно отменить.

Контроль св. T_4, ТТГ, прибавки в массе тела, основных показателей жизнедеятельности (целевая ЧСС < 100 уд./мин) беременной проводится не реже 1 р./мес.

Применение йода позволяет снизить уровни T_4 и T_3 в течение 10 дней на 30–50% [Ogunyemi et al., 2008]. Йод используется в качестве терапии резерва в комбинации с тиреостатиками и β-блокаторами для предоперационной подготовки, а также при лечении тиреотоксического криза. Механизм его действия основан на быстром ингибировании выброса гормонов из ЩЖ, ингибировании их синтеза, а также циклического аденозинмонофосфата, опосредующего эффекты ТТГ. Однако следует учитывать, что длительное применение йода связано с развитием гипотиреоза и зоба у плода (вплоть до асфиксии вследствие сдавления трахеи) по причине его прохождения через плацентарный барьер и захватом йода ЩЖ плода. Отсюда терапия йодом не должна превышать 2 нед. (во время беременности назначают препарат категории В) и использоваться лишь для предоперационной подготовки с целью снижения васкуляризации ткани ЩЖ. В то же время сообщается о применении низких доз йодида калия (6–40 мг/сут) в комбинации с тиреостатиками для достижения T_4 на верхней границы нормы, при этом развития зоба у плодов отмечено не было, однако в 6% случаев у новорожденных повышался уровень ТТГ [Monotani N. et al., 1997].

Ведение послеродового периода. Через 2–3 мес. после родов, как правило, происходит рецидив тиреотоксикоза, что требует увеличения дозы тиреостатиков. В некоторых случаях лучше продолжить лечение низкими дозами тиреостатических лекарственных средств в течение не менее 6 мес., даже если к моменту родов отмечалась ремиссия заболевания.

Прием малых доз пропилтиоурацила (до 300 мг/сут) и тиамазола (до 20 мг/сут) безопасен для грудного вскармливания. При необходимости назначения высоких доз следует подавлять лактацию. Применение пропранолола во время кормления грудью разрешено.

Дифференциальная диагностика. ДТЗ необходимо дифференцировать от гестационного гипертиреоза, который развивается в I триместре беременности в связи с повышением уровня ХГ, который действует как слабый аналог ТТГ. Гестационный гипертиреоз нередко сопровождается неукротимой рвотой беременных *(hyperemesis gravidarum),* иногда отмечаются неспецифические симптомы, сходные с таковыми при тиреотоксикозе (тахикардия, общая слабость, высокое пульсовое давление), которые могут наблюдаться и у здоровых женщин в I триместре беременности. Рвота беременных (сопровождающаяся потерей массы тела более 5%, дегидратацией, кетонурией) требует обязательного исследования гормонов ЩЖ (у 60% таких пациенток отмечается субнормальный уровень

ТТГ и у 50% повышение св. T_4). Для подтверждения диагноза тиреотоксикоза при выявлении снижения ТТГ и увеличения уровня T_4 требуется определение T_3. Гестационный тиреотоксикоз в основном разрешается ко II триместру беременности. В отличие от ДТЗ обычно отсутствуют выраженные симптомы тиреотоксикоза, эндокринная офтальмопатия, характерные изменения, выявляемые при УЗИ ЩЖ, и антитиреоидные антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе.

Лечение тиреостатиками не показано; при выраженных клинических симптомах достаточно короткого курса β-блокаторов. Следует отметить, что в связи с транзиторным гестационным гипертиреозом субнормальные уровни ТТГ не должны рассматриваться в первой половине беременности как признаки декомпенсации ДТЗ.

Для устранения гиперметаболических симптомов тиреотоксикоза (тахикардия, тремор, потливость, нервозность) эффективно применение β-блокаторов (пропанолол). Однако, учитывая их возможный неблагоприятный эффект со стороны плода (гипотрофия плода, брадикардия, гипогликемия), β-блокаторы рекомендуется назначать на короткий срок (в течение 2 нед.) до полного проявления эффектов тиреостатиков. Цель терапии: снижение ЧСС до менее 100 уд./мин. Бета-блокаторы следует отменять постепенно, так как резкая отмена может спровоцировать усиление симптомов тиреотоксикоза вплоть до развития ***тиреотоксического криза.***

Лечение тиреотоксического криза. Последний относится к угрожающему жизни состоянию. Лечение его должно осуществляться в отделении интенсивной терапии. Назначают высокие дозы тиреостатических лекарственных средств, причем предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу, который дополнительно препятствует превращению T_4 в T_3 на периферии.

Пропилтиоурацил назначают в дозе 600 мг однократно, затем 300 мг каждые 6–8 ч до ликвидации клинических проявлений криза либо применяют тиамазол внутрь в дозе 60–80 мг однократно, затем 30 мг каждые 6–8 ч, до исчезновения симптомов. Кроме того, в/в назначают глюкокортикоиды (гидрокортизон в/в 50–100 мг каждые 6–8 ч до ликвидации клинических проявлений), которые подавляют секрецию гормонов ЩЖ и уменьшают превращение T_4 в T_3, компенсируют относительную надпочечниковую недостаточность, оказывают иммуносупрессивное действие. Проводят дезинтоксикационную терапию с применением большого объема внутривенно вводимых растворов (3 л). При необходимости применяют транквилизаторы, влажные обертывания тела при гипертермии, β-блокаторы.

Неонатальный гипо- и гипертиреоз. Необходим тщательный контроль за состоянием плода. Антитела к ТТГ способны проникать через плаценту и стимулировать или ингибировать ЩЖ плода, что приводит к развитию тиреотоксикоза (неонатальной болезни Грейвса) или гипотиреоза у плода. В то же время применение высоких доз тиреостатиков связано с риском развития гипотиреоза у плода. Тиреостатики проникают через плаценту и блокируют ЩЖ плода. Предупредить это осложнение приемом L-тироксина не удается, так как он не проникает через плацентарный барьер, а дополнительное введение тироксина требует повышения дозы тиреостатиков у матери.

Нарушения функции ЩЖ у плода сопровождаются тахикардией (более 160 уд./мин), внутриутробной задержкой роста плода, появлением зоба (развивается вследствие подавления функции ЩЖ плода тиреостатиками или тиреоид-стимулирующими антителами) и многоводием.

Для *дифференциальной диагностики* гипо- и гипертиреоза у плода проводится кордоцентез с определением уровня гормонов ЩЖ.

Основные факторы риска развития патологии ЩЖ у плода:

- длительный тиреотоксикоз, плохой контроль заболевания во время беременности, отсутствие лечения тиреостатиками;
- повышенный титр тиреостимулирующих антител;
- лечение радиоактивным йодом в анамнезе, отсутствие потребности в приеме тиреостатиков при неизвестном уровне антител к ТТГ;
- рождение детей с врожденной болезнью Грейвса в анамнезе.

У беременных рекомендуется по возможности определять титр к антителам к ТТГ в III триместре беременности. Риск заболевания зависит от уровня тиреостимулирующих антител у матери, а не от наличия у нее ДТЗ. Таким образом, больной ребенок может родиться даже у женщины с нормальной функцией ЩЖ, у которой в прошлом был ДТЗ. Для оценки риска врожденного тиреотоксикоза необходимо определение уровня тиреостимулирующих антител в сыворотке беременной (нарастание их титра после 20-й недели беременности является прогностически неблагоприятным фактором для плода). При этом высокие уровни антител к ТТГ ассоциируются с большим

риском развития гипертиреоза у плода. Гипертиреоз отмечается примерно у 1% плодов, при этом в отсутствие лечения летальность достигает 30%. При обнаружении тиреостимулирующих антител УЗИ плода рекомендуется проводить 1 р./мес. после 20 нед. беременности. Дисфункция ЩЖ у плода корректируется за счет подбора дозы тиреостатиков у матери. Сообщается о интраамниальном введении T_4 для коррекции гипотиреоза у плода, что привело к ликвидации гипотиреоза и исчезновению зоба [Davidson K.M. et al., 1996]. Согласно другой точке зрения, для борьбы с гипотиреозом у плода требуется лишь прекращение терапии тиреостатиками или снижение их дозы при условии сохранения эутиреоза у женщины. Лечение фетального тиреотоксикоза включает начало приема пропилтиоурацила у беременных с эутиреозом с последующим контролем его дозы, желательно с определением содержания гормонов ЩЖ в пуповинной крови методом кордоцентеза.

С точки зрения прогноза, определение антител к ТТГ до наступления беременности полезно у женщин с болезнью Грейвса, а также у пациенток, страдавших подобной патологией, у которых было проведено лечение радиоактивным йодом или тиреоидэктомия, и у матерей, родивших детей с врожденной болезнью Грейвса.

В зависимости от тяжести тиреотоксикоза, состояния плода и срока беременности при возникновении подозрения на нарушение функции ЩЖ у плода необходимо рассмотреть вопрос о досрочном родоразрешении.

Радикальное лечение (операция, радиоактивный йод), даже если оно допускается, обычно переносится на послеродовый период. К показаниям для хирургического вмешательства во время беременности относятся:

- непереносимость тиреостатиков;
- необходимость применения больших доз тиреостатиков (более 300 мг пропилтиоурацила или более 20 мг тиамазола) для поддержания эутиреоидного состояния;
- отсутствие эффекта от консервативного лечения ДТЗ средней тяжести и при узловом зобе, отсутствие контроля клинических симптомов при применении тиреостатиков;
- синдром сдавления окружающих органов (трахеи);
- подозрение на злокачественный процесс;
- развитие гипотиреоза у плода при применении доз тиреостатиков, необходимых для достижения эутиреоидного состояния у матери.

Планирование семьи у женщин с тиреотоксикозом. Оптимальный период для планирования семьи — полное устранение тиреотоксикоза, при этом обязательным условием считается исчезновение из крови антител к рецептору ТТГ (в нашей стране, к сожалению, определение антител к ТТГ пока не нашло широкого распространения). В противном случае они поступят в кровь плода и будут стимулировать его ЩЖ, что может привести к развитию врожденного тиреотоксикоза. Наступление беременности на фоне тиреотоксикоза не считается показанием к ее прерыванию. Отсюда возможны следующие варианты.

Проведение тиреостатической терапии в течение 12–18 мес., после которой не исключена стойкая ремиссия в 30%. Полгода для убеждения в развитии стойкого эутиреоза — всего в этом случае (при самом благоприятном течении заболевания) беременность будет отложена у 30% женщин на 2 года.

После приема радиоактивного йода беременность откладывается на 1 год.

Лечением выбора в случае планирования беременности считается тотальная тиреоидэктомия (применение ее исключает рецидив заболевания), после которой сразу назначается заместительная терапия L-тироксином в полной дозе и возможно планирование беременности.

Женщину, страдающую ДТЗ, необходимо госпитализировать в ранние сроки беременности, так как именно в это время чаще наблюдаются обострение заболевания и угроза прерывания беременности.

Родоразрешение должно производиться на фоне эутиреоза чтобы не спровоцировать развитие тиреотоксического криза. Метод родоразрешения определяется акушерской ситуацией. Особое внимание следует уделить профилактике послеродовых кровотечений.

Существуют показания для обязательного обследования ЩЖ у пациенток, имеющих:

- заболевания ЩЖ в личном и/или семейном анамнезе; зоб;
- антитиреоидные антитела;
- косвенные лабораторные признаки (анемия, увеличение уровня холестерина, гипонатриемия);
- сахарный диабет;
- другие аутоиммунные заболевания;
- бесплодие;
- облучение области головы или шеи в анамнезе;
- СПП или преждевременные роды в анамнезе.

Также, как было отмечено ранее, есть препараты, способные вызывать изменения в функционировании ЩЖ (табл. 26.1).

akusher-ld.ru

Таблица 26.1

Влияние некоторых лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы (ЩЖ)

Влияние на ЩЖ	Препараты
Ингибирование функции ЩЖ	Йод, литий, сульфонилмочевина
Ингибирование T_4 и конверсии T_3	Глюкокортикоиды, пропранолол, амиодарон, пропилтиоурацил
Увеличение уровня ТТГ	Йод, литий, агонисты дофамина, циметидин
Снижение уровня ТТГ	Глюкокортикоиды, агонисты дофамина, соматостатин
Ингибирование связывания T_4 и T_3 с транспортными белками	Фенитоин, сульфонилмочевина, диазепам, фуросемид, салицилаты
Ингибирование абсорбции гормонов ЩЖ в ЖКТ	Холестирамин, сульфат железа, гидроксид алюминия, сукральфат

Примечание: T_3 — трийодтиронин; T_4 — тироксин; ТТГ — тиреотропный гормон.

26.3.2. Гипотиреоз

Гипотиреоз — симптомокомплекс, который возникает при недостатке в организме тиреоидных гормонов. Субклинический гипотиреоз — повышение ТТГ при нормальном уровне св. T_4. Манифестный гипотиреоз — поднятие уровня ТТГ и снижение св. T_4.

Субклинический гипотиреоз у женщин репродуктивного возраста диагностируется в 2–3% случаев, манифестный гипотиреоз — в 0,3–0,5%. В 90–95% наблюдений — это первичный гипотиреоз.

Репродуктивная функция у женщин, страдающих гипотиреозом, резко угнетена. Значительное замедление обменно-трофических процессов влияет на функцию яичников: наблюдается задержка созревания премордиальных фолликулов, нарушаются овуляция и развитие желтого тела. У женщин с гипотиреозом беременность возникает довольно редко. Даже субклинический гипотиреоз может быть причиной бесплодия, так как ранние стадии эмбриогенеза до 6–8-й недели беременности протекают под контролем материнских гормонов ЩЖ, и при выраженном дефиците их абсолютно невозможны ни гестация, ни развитие эмбриона. В то же время если гипотиреоз не грубый и до 6–8-й недели к плоду поступает в достаточном количестве хотя бы T_3, то в дальнейшем ЩЖ плода уже начинает функционировать самостоятельно. Субклинический гипотиреоз регистрируется у 5% популяции Европы и у 2% беременных в США.

Нелеченый или некомпенсированный гипотиреоз увеличивает частоту спонтанных абортов и мертворождений. Нарушение зачатия может быть следствием вторичной гиперпролактинемии, вызывающей ановуляторное состояние. При некомпенсированном гипотиреозе повышается риск преждевременного прерывания беременности.

Клиническая картина гипотиреоза обусловлена уменьшением влияния тиреоидных гормонов на обмен веществ, снижением активности всех обменных процессов.

Характерны бледность и отечность кожных покровов и подкожной клетчатки. Кожа сухая, шелушащаяся, холодная. При осмотре выявляются одутловатость лица, пастозность конечностей. Характерны запоры. Речь замедленная, голос хриплый, движения медлительные. Определяются брадикардия, артериальная гипотония, ОЦК уменьшен, скорость кровотока замедлена. При первичном гипотиреозе обычно имеется зоб. Клиническая картина умеренно выраженного гипотиреоза часто маскируется симптомами, которые и в норме могут проявляться во время беременности.

При врожденном гипотиреозе происходит задержка роста и психического развития, вплоть до слабоумия (кретинизм). Психические расстройства той или иной степени наблюдаются у всех больных. Гипотиреоз у матери связан с нарушением нейрофизиологического развития, снижением уровня интеллекта и способности к обучению у детей. Было показано, что у детей, рожденных от матерей с гипотиреозом, снижен показатель умственного развития — IQ [Mitchell M.L. et al., 2004]. Даже в условиях субоптимальной компенсации гипотиреоза во время беременности у детей развиваются клинически значимые когнитивные нарушения [Rovet J.F., 2004].

Между выраженными формами первичного, вторичного и третичного гипотиреоза существенные клинические различия отсутствуют.

Употребление алкоголя, охлаждение, стресс могут вызвать развитие гипотиреоидного (микседематозного) криза: быстрое ухудшение состояния, особенно у больной с микседемой. Криз проявляется гипотермией, нарастающим торможением ЦНС, альвеолярной

гиповентиляцией с гиперкапнией, брадикардией, артериальной гипотонией и заканчивается смертью больной.

Особенность течения гипотиреоза у беременных — снижение выраженности симптомов гипотиреоза с развитием беременности. Обращает на себя внимание, что у больных, постоянно принимавших определенные дозы тиреоидных гормонов, во второй половине беременности возникают клинические симптомы гиперфункции ЩЖ, что прежде всего выражается в появлении тахикардии. Эти изменения обусловлены компенсаторным увеличением активности ЩЖ плода и поступлением тиреоидных гормонов от плода к матери. На более поздних сроках беременности возможна ремиссия имеющегося гипотиреоза.

Беременность при гипотиреозе нередко осложняется развитием артериальной гипертонии, сердечной недостаточности, гестоза, эклампсии и внутриутробной смертью плода. Чаще происходят преждевременные роды, развивается отслойка плаценты, послеродовые кровотечения, рождаются дети с низкой массой тела, с глубокими аномалиями развития. Даже субклинические формы гипотиреоза сопровождаются невынашиванием беременности. Довольно частым осложнением беременности наблюдается развитие железофолиеводефицитной (тиреопривной) анемии. Наиболее характерное осложнение родового процесса — упорная слабость родовой деятельности. Мертворождаемость у женщин, больных гипотиреозом, в 2 раза выше, чем у здоровых.

Среди осложнений некомпенсированного гипотиреоза выделяют гипертензию, преэклампсию, отслойку плаценты, низкую массу тела плода, внутриутробную гибель плода, пороки развития, послеродовое кровотечение.

Диагностика. Уровень ТТГ в крови при первичном гипотиреозе повышен, при вторичном — уменьшен или в пределах нормы. Уровни тиреоидных гормонов T_4 и T_3 снижены.

На ЭКГ отмечается синусовая брадикардия, снижение вольтажа, замедление атриовентрикулярной проводимости, удлинение интервала *P—Q*.

В анализах крови патологические изменения находят у 60–70% больных: лимфоцитоз, увеличение СОЭ; угнетение обменных процессов в костном мозге лежит в основе анемий. Анемия выявляется у 30–40% пациентов с гипотиреозом. При обнаружении макроцитарной анемии необходимо думать о B_{12}-дефицитной или фолат-дефицитной анемии. Как правило, повышен уровень холестерина. Часто характерна гиперкоагуляция.

УЗИ, благодаря определению размеров ЩЖ и оценке ее эхоструктуры, определяет возможные причины гипотиреоза. С помощью этого метода удается установить один из характерных симптомов, имеющийся у 30–80% больных гипотиреозом, — жидкость в полости перикарда, которая характерна для тяжелых случаев заболевания. Возможно также обнаружены расширения камер сердца.

Гидроперикард может сочетаться с другими проявлениями гипотиреоидного полисерозита — гидротораксом, асцитом.

Дифференциальный диагноз проводят между всеми возможными причинами гипотиреоза. В отсутствие в анамнезе указаний на резекцию ЩЖ или лечение радиоактивным йодом наиболее вероятной причиной считается аутоиммунный тиреоидит Хашимото. Выявление антител к тиропероксидазе позволяет подтвердить диагноз тиреоидита Хашимото. Для пациенток с антителами к тканям ЩЖ скрининг ее гормонов во время беременности обязателен, так как эти пациенты относятся к группе высокого риска по развитию гипотиреоза.

Основной принцип лечения гипотиреоза — проведение заместительной терапии тиреоидными гормонами.

Лечение. Врачебная тактика при беременности на фоне гипотиреоза основывается на положении, что беременные с этим заболеванием относятся к группе высокого риска развития перинатальной патологии.

Проведение адекватной заместительной терапии тиреоидными гормонами под контролем уровня ТТГ и T_4 в крови — залог успешного исхода беременности.

При беременности потребность в L-тироксине повышена, и его дозу, если он был назначен до беременности, надо повышать. Вне беременности заместительная доза L-тироксина равна 1,6–1,8 мкг/кг/сут, при компенсированном гипотиреозе с наступления беременности доза повышается на 50 мкг/сут. Заместительную терапию левотироксином у беременных проводят из расчета 2,0–2,4 мкг/кг массы тела, причем при впервые выявленном во время беременности гипотиреозе необходимо сразу назначать полную заместительную дозу — 150–200 мкг утром натощак за 30 мин до завтрака 1 р./сут до окончания беременности, затем коррекция дозы (неважно — субклинический или манифестный гипотиреоз).

После изменения дозы контроль ТТГ и св. T_4 надо проводить в течение 30 дней, затем каждые 6–8 нед. Критерии компенсированности гипотиреоза при беременности — уровень ТТГ < 2,5 мЕД/л (вне бере-

менности — менее 4,0 мЕД/л) и уровень св. T_4 ближе к верхней границе нормы. Необходимо понимать, что если исходный уровень ТТГ был очень высок, он может не успеть быстро нормализоваться — не из-за недостаточности дозы тироксина, а из-за определенной скорости снижения. После родов доза L-тироксина возвращается к обычной вне беременности: 1,6–1,8 мкг/кг/сут в течение 4 нед. В связи с тем что пациентки с гипотиреозом относятся к группе риска по развитию послеродового тиреоидита, функцию ЩЖ необходимо контролировать еще по крайней мере в течение 6 мес. после родов.

Дозу тиреоидных гормонов необходимо увеличить в сроке беременности 4–6 нед. В среднем требуется повышение на 30–50%.

Коррекцию дозы проводят в зависимости от уровня ТТГ:

сывороточное содержание ТТГ, мМЕ/л	5–10	10–20	< 20
увеличение дозы L-тироксина, мкг/день	25–50	50–75	75–100

Перед сдачей гормональных анализов, в случае определения св. T_4, препарат тироксина перед забором крови не принимается.

Не следует использовать в то же время препараты кальция. Для физиологического всасывания тироксина в желудке требуется нормальное состояние кислотообразующей функции желудка. Применение ингибиторов протонной помпы, наличие инфекции *Helicobacter pylori* и атрофического гастрита существенно нарушают абсорбцию тироксина. Наличие гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, и/или атрофического гастрита повышает необходимую дневную дозу тироксина примерно на 30%.

Назначение сульфата железа снижает эффективность тиреоидных гормонов, видимо, ввиду связывания железа с тироксином. Поэтому рекомендуется назначать эти медикаменты с перерывом не менее чем в 2 ч.

Основные критерии компенсации гипотиреоза — обратное развитие клинических проявлений гипотиреоза, нормальное содержание ТТГ и св. T_4 в сыворотке крови.

При передозировке возможно проявление симптомов тиреотоксикоза. Постепенное увеличение дозы левотироксина при гипотиреозе у беременных нецелесообразно, так как риск поражения ЦНС у плода из-за недостатка тиреоидных гормонов превышает риск возможных преходящих побочных действий на ССС у матери.

При своевременном и адекватном лечении прогноз благоприятный. Однако необходимо учитывать, что в случае недостаточной компенсации гипотиреоза беременность часто осложняется преждевременным прерыванием и развитием анемии. Операции (кесарево сечение) у больных со сниженной функцией ЩЖ не обязательно сопровождаются тяжелыми осложнениями. Однако плановые хирургические вмешательства следует отложить до полной компенсации гипотиреоза.

При врожденных формах гипотиреоза требуется особый подход к решению вопроса о продолжении беременности. В этих случаях необходимо проведение медикогенетической консультации, так как риск рождения неполноценного потомства у таких женщин достаточно высок; имеются данные о взаимосвязи патологии ЩЖ и хромосомных аберраций.

26.3.3. Эндемический эутиреоидный зоб

Эндемический эутиреоидный зоб — наиболее часто встречающееся заболевание ЩЖ. Около 25% беременных женщин в России имеют диффузный эутиреоидный зоб, примерно 4% — узловой эутиреоидный зоб.

Эндемический зоб возникает обычно в периоды жизни, связанные с гормональной перестройкой и обусловленной при этом повышенной потребностью в йоде: в период полового созревания, во время беременности и кормления грудью.

Повышение потребности в йоде во время беременности связано с двумя факторами. Во-первых, при беременности наблюдается увеличенная потеря йода с мочой, во-вторых, часть материнского йода переходит в организм плода и используется для синтеза тиреоидных гормонов его ЩЖ. Нормальная перестройка функции ЩЖ для обеспечения двух организмов гормонами возможна только в условиях достаточного снабжения йодом во время и — очень важно — до беременности.

Суточная пищевая потребность в йоде взрослого человека составляет 150 мкг, у беременных и кормящих женщин (и желательно во время планирования беременности) — 250 мкг.

Фактически среднее потребление йода жителем России (по данным скринингового обследования, проведенного в 1997 г.) составляет 40–60 мкг/день, т.е. является недостаточным. Учитывая эпидемиологические данные, можно констатировать, что у населения большинства регионов России имеется легкий или умеренный дефицит йода.

Практически вся территория России эндемична по зобу. По своему геохимическому составу почва и вода на подавляющей части территории России обеднены йодом, что приводит к развитию эндемического зоба у жителей этих районов. Наиболее широко из-за дефицита йода эндемический зоб распространен на Северном Кавказе, Урале, Алтае, Сибирском плоскогорье, Дальнем Востоке, Верхнем и Среднем Поволжье и в Центральном регионе европейской части страны. Неблагоприятную роль в развитии йододефицитного зоба сыграли значительные изменения в характере питания: снижение потребления морской рыбы и морепродуктов, богатых йодом, а также мяса и молочных продуктов, содержание йода в которых относительно высоко. Овощи с приусадебных участков, преобладающие в рационе многих жителей страны, содержат мало йода.

В регионах с умеренной и тяжелой степенью йодного дефицита, к которым относится подавляющая часть территории России, пониженное потребление йода (менее 100 мкг/сут) является мощным фактором стимуляции ЩЖ во время беременности. Развитие гипотиреоза у плода и в раннем детском возрасте приводит к нарушению умственного развития, вплоть до кретинизма; менее выраженные умственные расстройства плохо диагностируются, и их распространенность значительно выше. В йододефицитных регионах у женщин страдает репродуктивная функция, увеличивается количество выкидышей, мертворожденных, врожденных аномалий развития. В этих районах повышена перинатальная и детская смертность. Показатели умственного развития (IQ) в популяции, живущей в регионе йодного дефицита, на 10–15% ниже таковых в зонах без дефицита йода.

Зоб развивается в качестве ответной реакции на длительную йодную недостаточность; при этом включается ряд механизмов адаптации, главные из которых — увеличение тиреоидного клиренса неорганического йода, снижение синтеза тиреоглобулина, увеличение синтеза ЩЖ T_3, повышение превращения T_4 в T_3 и продукции ТТГ, гиперплазия ЩЖ (это способствует дополнительному синтезу гормонов, за счет чего поддерживается эутиреоидное состояние).

Наличие эутиреоидного зоба у беременной чревато развитием зоба у ребенка, поскольку обеспечение йодом ЩЖ плода происходит исключительно за счет организма матери.

Беременность ограничивает резервы йода и приводит к состоянию относительной йодной недостаточности. Эта ситуация чревата последствиями как для матери, так и для плода. У матерей зоб формируется в результате повышения уровня ТТГ (в пределах нормального диапазона). Увеличение содержания ТТГ происходит главным образом после окончания I триместра и сочетается с относительной гипотироксинемией.

Возникающий на фоне беременности зоб после родов подвергается обратному развитию не всегда, и это обусловливает высокую распространенность тиреоидной патологии среди женщин.

У плода также наблюдается избыточная стимуляция ЩЖ: железистая гиперплазия после рождения встречается у 10% новорожденных, а уровни ТТГ в пуповинной крови у младенцев умеренно повышены.

Клиническая картина определяется величиной, формой и функциональным состоянием зоба. Больных беспокоят общая слабость, повышенная утомляемость, головные боли, неприятные ощущения в области сердца.

При большом зобе возникает чувство сдавливания близлежащих органов.

Различают диффузную, узловую и смешанную формы эндемического зоба. По консистенции зоб может быть: мягким, плотным, кистозным.

Пальпация считается основным методом оценки структуры ЩЖ, и ее необходимо проводить всем пациенткам. Если при клиническом осмотре пациентки врач делает вывод об увеличении ЩЖ или пальпирует в ней узловые образования, то показано более чувствительное исследование — УЗИ ЩЖ. УЗИ ЩЖ позволяет определить ее объем, структуру, наличие или отсутствие узловых образований и их размеры.

Объем ЩЖ определяют по формуле, в которой учитываются ширина, длина и толщина каждой доли и коэффициент поправки на эллипсоидность:

$$\text{объем ЩЖ} = [(\text{ширина} \times \text{длина} \times \text{толщина})\ \text{правой доли} + (\text{ширина} \times \text{длина} \times \text{толщина})\ \text{левой доли}] \times 0{,}479.$$

У взрослых женщин зоб диагностируется в том случае, если объем ЩЖ, по данным УЗИ, превышает 18 мл.

При узловом эутиреоидном зобе, помимо пальпации и УЗИ, требуются определение уровня гормонов ЩЖ в крови и тонкоигольная аспирационная биопсия. Последний метод позволяет исключить злокачественную опухоль ЩЖ.

Эндемический зоб дифференцируют от хронического аутоиммунного тиреоидита и спорадического зоба, узловые формы коллоидного зоба — от опухолей ЩЖ.

Злокачественные опухоли ЩЖ являются противопоказанием к беременности. После перенесенной операции по поводу рака ЩЖ беременность нежелательна, однако консилиум в составе эндокринолога, онколога, акушера может высказаться в пользу наступления беременности в отсутствие метастазов.

Основная задача консервативного лечения эутиреоидного зоба — стабилизация размеров узловых образований, отсутствие формирования новых узлов в ткани ЩЖ, а также уменьшение размеров ЩЖ.

К симптомам гипотиреоза у новорожденных относятся большая масса тела при рождении, слабовыраженный сосательный рефлекс, нарушение аппетита, плохая прибавка в массе тела, пупочная грыжа, затянувшаяся желтуха, позднее отпадание пупочного канатика, слабость, замедленные рефлексы, сонливость, мышечная слабость, отставание в росте, брадикардия, низкое артериальное давление, запоры, затруднения глотания, метеоризм, утолщение ногтей, сухость, бледность кожных покровов, увеличение языка, отеки лица, утолщенные края век, возможно увеличение ЩЖ — зоб.

Диагноз гипотиреоза подтверждается определением уровней ТТГ и св. T_4, как у взрослых.

Заместительную (пожизненную) терапию гормонами ЩЖ следует начинать как можно раньше. От того, насколько своевременно начато лечение, зависит в первую очередь умственное развитие ребенка.

Дозы левотироксина для лечения гипотиреоза у детей:

- доношенные новорожденные — 50 мкг/день;
- недоношенные новорожденные — 25 мкг/день;
- первые 6 мес. жизни — 8–10 мкг/кг массы тела в день;
- вторые 6 мес. жизни — 6–8 мкг/кг массы тела в день;
- начиная со 2-го года жизни — 100 мкг/м^2 поверхности тела в день.

Время, за которое уровень ТТГ приходит в норму, сильно варьирует и составляет в среднем один год. Раннее лечение предотвращает умственную и физическую задержку развития почти в 100% случаев.

К признакам передозировки L-тироксина относятся поносы, потливость, тахикардия, беспокойство, психическая неуравновешенность, потеря массы тела, выпадение волос. Если подобные симптомы появились у ребенка, который получает лечение тироксином, требуется контроль уровня гормонов и коррекция дозы.

Диффузный эутиреоидный зоб. Противопоказанием к беременности не является. Медикаментозную терапию эутиреоидного йододефицитного зоба проводят с помощью препаратов йода, тиреоидных гормонов или комбинации этих лекарственных средств. При сохранении нормальных уровней гормонов лечится адекватными дозами йода (калия йодида 200 мкг/сут). В случае, когда через 6 мес. отмечается значительное уменьшение или нормализация размеров ЩЖ, рекомендуется продолжить прием препаратов йода в профилактической дозе.

Если на фоне приема препаратов йода в течение 6 мес. не произошло нормализации размеров ЩЖ, то показано применение левотироксина в дозе 100–150 мкг/сут *утром длительно.*

Если к моменту наступления беременности женщина принимала более 25 мкг/сут L-тироксина, несмотря на эутиреоз, препарат не отменяют до родов.

Адекватную дозу подбирают в соответствии с уровнем ТТГ, который должен быть на нижней границе нормы. После нормализации размеров ЩЖ по данным УЗИ, проводимого каждые 6 мес., рекомендуется переход на длительный прием профилактических доз йода.

Узловой/многоузловой эутиреоидный зоб. Узловой эутиреоидный зоб в виде одиночного или множественных узлов нередко диагностируют у молодых женщин. При беременности он выявляется в 4% случаев. Вероятность развития тиреотоксикоза при этом во время беременности невелика, поскольку возрастает потребность в тиреоидных гормонах и ускоряется клиренс йода. После родов в отличие от ДТЗ риск развития тиреотоксикоза у женщин с узлами ЩЖ не увеличивается. Если возникают показания к удалению узла, операцию лучше производить во II триместре беременности либо через некоторое время после родов. После операции при необходимости проводят заместительную терапию тиреоидными гормонами.

Узловой коллоидный пролиферирующий зоб (диагноз, уточненный по данным тонкоигольной аспирационной биопсии) — не опухолевое заболевание, не требует оперативного лечения и не является противопоказанием к беременности (кроме крупных размеров узлов — более 4 см — с компрессионным синдромом). В случае эутиреоза даже многоузловой и крупноузловой коллоидный пролиферирующий зоб не считается показанием для прерывания беременности и операции во время беременности. Исключением может служить лишь синдром сдавления трахеи. Вопрос о супрессивной терапии L-тироксином откладывается до послеродового периода.

Абсолютным показанием для операции при узловом образовании во время беременности является

akusher-lib.ru

обнаружение рака ЩЖ при аспирационной биопсии. При «промежуточных» заключениях (например, фолликулярная неоплазия) хирургическое вмешательство откладывается до послеродового периода. Если операция проводится во время беременности, наиболее благоприятен II триместр. После тотальной тиреоидэктомии сразу показана полная заместительная терапия L-тироксином в дозе 2,3 мкг/кг/сут.

Консервативное лечение (левотироксином в дозе, позволяющей поддерживать уровень ТТГ на нижней границе физиологической нормы — 0,5–1 МЕ/л) оправданно при наличии у больной одиночного узлового (коллоидного эутиреоидного зоба) небольших размеров, преимущественно паренхиматозного типа строения (узел не более 3 см) или многоузлового зоба на ранних стадиях (при небольшом числе узловых образований и умеренной пролиферации фолликулярных клеток, а также при условии, что исходный уровень ТТГ не ниже 1 МЕ/мл). Основная цель лечения — предотвратить или замедлить дальнейший рост узла. Применяется левотироксин в дозе 100–150 мкг в течение 12 мес.

Использование комбинированных препаратов (левотироксин/йодид калия) при лечении узлового коллоидного зоба вполне оправданно, особенно у пациенток, проживающих в регионах с умеренной или тяжелой степенью йодной недостаточности. Однако эффект от такой терапии будет несколько более отсрочен, чем при монотерапии левотироксином. Кроме того, более предпочтительно начинать лечение узлового эутиреоидного зоба именно с левотироксина, так как в патогенезе зоба, помимо йодной недостаточности, могут принимать участие и другие зобогенные факторы или врожденный дефект синтеза тиреоидных гормонов.

На фоне лечения проводят контрольные определения уровня ТТГ в крови и УЗИ ЩЖ каждые 3–4 мес.

После отмены левотироксина пациентки с положительными результатами терапии должны получать физиологическое количество йода с пищей либо дополнительно в виде лекарственных средств во избежание рецидива заболевания длительно применяется калия йодид в дозе 150–200 мкг 1 р./сут.

Назначение препаратов тиреоидных гормонов при узловом зобе не показано:

- при длительно существующих узловых/многоузловых зобах;
- при наличии выраженного кистозного компонента в узловом образовании;
- если размер одного из образований 3 см и более.

Абсолютные противопоказания к назначению левотироксина больным с узловым зобом:

- ишемическая болезнь сердца с тяжелыми нарушениями ритма сердца, политопная или частая экстрасистолия;
- стенокардия напряжения III–IV функционального класса;
- нестабильная стенокардия;
- выраженная недостаточность кровообращения (начиная со стадии IIb);
- базальный уровень ТТГ менее 1 МЕ/л;
- признаки повышенной функциональной активности тиреоцитов при цитологическом исследовании пунктата;
- «горячие» узлы при сканировании.

Узлы ЩЖ размером менее 1 см чаще всего случайно выявляются при УЗИ. В зависимости от расположения их в ткани ЩЖ они могут быть как пальпируемыми, так и непальпируемыми. Узловые образования малых размеров (или т.н. *фокальные изменения ткани ЩЖ*) — очень распространенное явление у людей, испытывающих дефицит йода. С учетом йодной недостаточности на территории России и принимая во внимание роль дефицита йода в патогенезе узлового зоба, следует назначить пациенту йодид калия в профилактической дозе и повторить УЗИ через 2 мес. его приема.

Узловой зоб на фоне аутоиммунных заболеваний ЩЖ. На фоне хронического аутоиммунного тиреоидита может возникнуть любое узловое образование, морфологическую характеристику которого следует уточнять при проведении пункционной биопсии узла.

В том случае, если у больной с подтвержденным хроническим аутоиммунным тиреоидитом в ЩЖ методом УЗИ выявляется узловое образование, а при цитологическом исследовании из этого образования получен материал, характерный для пролиферирующего узлового коллоидного зоба, лечить такую пациентку необходимо в соответствии с рассмотренными ранее принципами.

Если же у больной с хроническим аутоиммунным тиреоидитом при УЗИ отмечаются очаги повышенной неоднородности в ЩЖ (отличающиеся структурно от окружающей ткани) и при цитологическом исследовании пунктат из них характерен для усиленной лимфоидной инфильтрации (обнаруживаемой при гипертрофической форме хронического аутоиммунного тиреоидита), то лечение проводят в соответствии с алгоритмом терапии тиреоидита.

Профилактика эндемического зоба. Заключается в достижении оптимального уровня потребления йода населением.

Для удовлетворения потребности организма в йоде рекомендуются следующие *нормы его ежедневного потребления (по ВОЗ, 1996)*:

- 50 мкг — для детей грудного возраста;
- 90 мкг — для детей от 2 до 6 лет;
- 120 мкг — для детей от 7 до 12 лет;
- 150 мкг — для подростков старше 12 лет и взрослых;
- 200 мкг — для беременных и кормящих женщин.

В связи с этим *каждый житель йододефицитного региона должен получать ежедневно дополнительное количество йода:* дети в препубертатном периоде — 100 мкг; подростки — 200 мкг; взрослые — 150 мкг; беременные и кормящие женщины — 200 мкг. Дети грудного возраста получают йод с молоком матери.

Для преодоления дефицита йода используют следующие *методы профилактики:*

- массовая йодная профилактика — профилактика в масштабе популяции, осуществляемая путем внесения йода в наиболее распространенные продукты питания (хлеб, соль);
- групповая йодная профилактика — профилактика в масштабе определенных групп повышенного риска развития йододефицитных заболеваний: дети, подростки, беременные и кормящие женщины. Осуществляется путем регулярного длительного приема препаратов, содержащих физиологические дозы йода;
- индивидуальная йодная профилактика — профилактика у отдельных лиц путем длительного приема препаратов, содержащих физиологические дозы йода.

С 1998 г. в России принят новый стандарт, согласно которому йодирование соли предполагает внесение на каждый килограмм соли 40 мг йодата калия (йодат более стоек, чем йодид). Доказано, что потребление с пищей йодированной соли и хлеба почти в 2 раза уменьшает количество заболеваний зобом.

Предотвратить формирование зоба во время беременности можно систематическим приемом калия йодида в дозе 200 мкг/сут.

Можно также применять комплексные витаминно-минеральные препараты, содержащие йод.

Лечение расценивается как эффективное, если на его фоне происходит уменьшение объема ЩЖ, вплоть до его нормализации.

Основные клинические эффекты консервативного лечения многоузлового коллоидного зоба — стабилизация размеров узловых образований и отсутствие формирования новых узлов в ткани ЩЖ.

Осложнений и побочных эффектов от лечения диффузного эутиреоидного зоба препаратами йода в адекватных дозах, как правило, нет.

При использовании левотироксина побочные эффекты (чаще всего в виде отрицательного влияния на ССС) возникают в первую очередь из-за передозировки лекарственных средств.

Основные ошибки — назначение препарата йода на короткий временной период, а также отсутствие рекомендаций по применению йодированной поваренной соли после отмены препарата йода. Кроме того, недопустимо использование биологически активных добавок с йодом в качестве лечебных средств при йододефицитных заболеваниях.

Терапия левотироксином (особенно монотерапия) не имеет смысла и будет неэффективной, если назначать препарат в неадекватно малых дозах (12,5 мкг/сут). Применение же необоснованно больших доз левотироксина может вызывать симптомы передозировки. Заместительная доза левотироксина зависит от возраста, массы тела, функционального состояния ЩЖ.

Нормализация объема ЩЖ достигается через 1,5–2 года лечения. Для исключения рецидива заболевания рекомендуется постоянное употребление в пищу йодированной поваренной соли и йодосодержащих продуктов.

26.3.4. Аутоиммунный (зоб Хашимото) и послеродовый тиреоидиты

Среди всех тиреоидитов наиболее часто, особенно у женщин среднего возраста, встречается хронический **аутоиммунный тиреоидит Хашимото (зоб Хашимото).**

Приблизительно у 10–15% населения выявляются антитела к ЩЖ. Аутоиммунный тиреоидит встречается у 1–5% населения разных стран. Данная патология относится к основной причине развития спонтанного гипотиреоза. Соотношение числа болеющих мужчин и женщин составляет 1:4–1:10.

Аутоиммунный тиреоидит — воспаление ЩЖ иммунной природы, обусловленное количественным и/или качественным дефицитом Т-супрессоров, вследствие которого Т-хелперы получают возможность взаимодействовать с антигенами клеток ЩЖ. В подавляющем большинстве случаев это приводит к развитию стойкого гипотиреоза.

Иммунная природа заболевания подтверждается массивной лимфоцитарной и плазматической инфильтрацией ткани ЩЖ, повышенным содержанием

иммуноглобулинов в крови, повышением титра антител к различным компонентам тиреоидной ткани, прежде всего к тиреоглобулину и микросомам, у 90% больных. Помимо массивной лимфоцитарной инфильтрации при гистологическом исследовании выявляются нарушение структуры фолликулов, эозинофилия, различная степень гиперплазии и фиброз.

При аутоиммунном тиреоидите ЩЖ увеличена в размерах, безболезненна, умеренной плотности. Признаки сдавления органов, расположенных рядом, встречаются редко. Через некоторое время от начала болезни появляются симптомы гипотиреоза.

Вследствие иммунодепрессивного действия беременности ранее диагностированный аутоиммунный тиреоидит может иметь тенденцию к ремиссии во время беременности с рецидивом в послеродовом периоде.

Диагностика аутоиммунного тиреоидита основывается на клинических, лабораторных и инструментальных исследованиях: осмотр и пальпация ЩЖ; определение уровня тиреоидных гормонов в крови (нередко выявляется повышение продукции ТТГ и снижение уровней T_4 и T_3).

Определение уровня антител к тиреоглобулину и ТПО (обычно они повышены; наличие в крови антител обоих типов в диагностических титрах основательно указывает на наличие или высокий риск развития аутоиммунной патологии).

При УЗИ щитовидной железы характерно диффузное снижение эхогенности ткани.

Тонкоигольная аспирационная биопсия применяется в основном при необходимости дифференциальной диагностики с узловым зобом.

Критерии диагностики аутоиммунного тиреоидита включают:

- первичный гипотиреоз (стойкое повышение ТТГ с/без снижения св. T_4);
- аутоантитела к ЩЖ + ультразвуковые критерии аутоиммунной патологии.

Размеры ЩЖ не имеют значения для определения данной патологии. В отсутствии хотя бы одного признака не может быть поставлен диагноз и назначено лечение.

У детей от матерей с повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе даже при нормальной функции ЩЖ имеется повышенный риск задержки умственного развития (учитывая возможный трансплацентарный перенос антитиреоидных антител). Прирост массы тела у этих новорожденных значительно меньше. Установлено, что увеличение концентрации антител к ЩЖ отмечается у женщин с привычным невынашиванием.

Кроме того, обнаружение антител к ЩЖ (иммуноглобулинов, ингибирующих связывание ТТГ с рецепторами; антител, стимулирующих функцию ЩЖ, антител к тиреоидной пероксидазе) во время беременности имеет прогностически большое значение, т.к. у **каждой третьей женщины при наличии их в крови возникает послеродовый тиреоидит,** для которого характерно послеродовое транзиторное нарушение функции ЩЖ.

При развитии гипотиреоза проводится заместительная терапия тиреоидными гормонами: *левотироксин натрий внутрь 150–200 мкг/сут до окончания беременности, затем коррекция дозы.*

Показания к назначению терапии левотироксином во время беременности:

1) ТТГ > 2,0 мЕД/л;
2) уровень антител к тиропероксидазе выше 100 мЕД/л;
3) объем ЩЖ на УЗИ более 18 мл.

Следует отметить, что для назначения левотироксина требуется сочетание всех трех критериев. Изолированное повышение ТТГ для назначения лечения должно быть выше 4,0 мЕД/л, а изолированное увеличение продукции антител к ТПО встречается в норме у 10% беременных. Доза T_4 < 4,0 мЕД/л при ТТГ в этой ситуации меньше той, что положена при гипотиреозе у беременных. Исходной является 50–100 мкг/сут. После родов в данном случае (назначение левотироксина при ТТГ меньше 4,0) препарат надо отменять и уточнять диагноз.

Послеродовый тиреоидит (*ПТ*)**.** Считается разновидностью аутоиммунного тиреоидита и встречается после родов в 5–9% случаев.

При беременности транзиторно снижается активность иммунных процессов. После родов иммунная активность резко возрастает, и такой феномен «отдачи» может лежать в основе тиреоидных нарушений у женщин с предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям ЩЖ. Риск ПТ увеличивается при повышении антител к тиропероксидазе. Гистологически процесс характеризуется деструктивной лимфоидной инфильтрацией ЩЖ. Для послеродового тиреоидита характерно наличие антител к микросомам.

Выделяют три фазы заболевания: гипертиреоидная (связана с выбросом гормонов вследствие деструкции ткани ЩЖ), гипотиреоидная и фаза разрешения, или эутиреоидная.

Начальные проявления ПТ возникают примерно через 3 мес. после родов (гипертиреоидная фаза,

фаза деструктивного тиреотоксикоза), затем спустя 5–7 мес. наступает фаза транзиторного гипотиреоза. Пик заболеваемости приходится на 6 мес. после родов. Это имеет большое значение, так как фаза гипотиреоза может приходиться на ранние сроки беременности при отсутствии интервала между родами и новой беременностью, что может оказать влияние на развитие плода.

Тиреотоксикоз развивается не у всех больных ПТ. Примерно в $^1/_3$ случаев тиреотоксическая фаза либо совсем отсутствует, либо столь коротка, что ее не успевают заметить. Однако ПТ относится к наиболее частой причине развития тиреотоксикоза в ближайшем послеродовом периоде.

Симптомы послеродового тиреотоксикоза отличаются от любого другого тиреотоксикоза только сроком появления. Поэтому у таких больных реже наблюдается клиническая картина, характерная для длительно существующего тиреотоксикоза: резкая слабость проксимальных мышц, неспецифические боли в животе, потеря массы тела (кроме обычной послеродовой) и фибрилляция предсердий (ФП).

Несмотря на то что через несколько недель или месяцев после начала ПТ функция ЩЖ в большинстве случаев восстанавливается, не менее чем у 25% таких больных через 2–4 года развивается гипотиреоз. Риск развития послеродового тиреоидита после следующей беременности, если он был раньше, составляет 70%. При сахарном диабете 1-го типа и других аутоиммунных заболеваниях риск развития послеродового тиреоидита в 3 раза выше.

Хотя точная связь между послеродовыми депрессией и тиреоидитом не установлена, у пациенток с такой депрессией рекомендуется исследовать функцию ЩЖ. Кроме того, контроль гормонов последней рекомендуется проводить и другим пациенткам из группы повышенного риска развития послеродового тиреоидита, в частности у женщин с сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным тиреоидитом.

При подтверждении гиперфункции ЩЖ необходимо провести дифференциальную диагностику с ДТЗ. В отличие от ДТЗ при ПТ снижено поглощение радиоактивного йода или технеция ЩЖ, отсутствуют антитела, стимулирующие рецепторы ТТГ. Кроме того, ПТ не сопровождается развитием эндокринной офтальмопатией. Сцинтиграфия позволяет отдифференцировать послеродовый тиреоидит от гиперфункции ЩЖ, но при грудном вскармливании ее проводить невозможно.

Лечение ПТ направлено на коррекцию нарушения функции ЩЖ. Лечение проводится только при выраженных клинических проявлениях.

Многие женщины не нуждаются в заместительной терапии, поскольку гипотиреоз у них непродолжителен. В случае появления отчетливых симптомов или при сохранении лабораторных признаков гипотиреоза необходимо начать лечение левотироксином *в дозе 100–150 мкг/сут в течение 6 мес.*

Через 6 мес. после назначения левотироксина следует сделать попытку его отмены и определить функцию ЩЖ (не менее чем через 4–6 нед. после прекращения лечения). Если функция ЩЖ восстановилась, в дальнейшей терапии нет необходимости.

При гипотиреозе лечение левотироксином следует продолжить, а через 3–6 мес. сделать еще одну попытку его отменить. Сохранение гипотиреоза более 6 мес. с высокой степенью вероятности указывает на формирование стойкого манифестного гипотиреоза, что обусловливает необходимость в пожизненной терапии левотироксином: *25–50 мкг/сут с последующим повышением дозы на 25–50 мкг/сут до 100–150 мкг/сут, пожизненно.* Как правило, транзиторный тиреотоксикоз при ПТ проходит самостоятельно в течение 3–5 нед., при необходимости могут быть назначены **β-блокаторы.**

Оценка эффективности лечения проводится по купированию нарушений функционального состояния ЩЖ; оценивают по уровню ТТГ, св. T_4.

Поскольку тиреотоксикоз при ПТ связан с деструкцией ткани ЩЖ и пассивным выходом коллоида в кровь, назначение тиреостатиков нецелесообразно. При выраженном тиреотоксикозе, когда есть подозрение на болезнь Грейвса, поскольку большие дозы тиреостатиков все равно не совместимы с грудным вскармливанием, его отменяют, проводят сцинтиграфию и в случае болезни Грейвса назначают тиреостатики.

В подавляющем большинстве случаев исходом заболевания является эутиреоз.

26.3.5. Рак щитовидной железы

При раке ЩЖ вопрос планирования и сохранения беременности приобретает особое значение, так как подавляющее число больных с тиреоидными неоплазиями — это женщины в возрасте до 25 лет. Вопрос о возможности наступления и сохранения беременности после оперативного лечения рака ЩЖ должен решаться индивидуально. Необходимо учитывать при этом морфологическое строение и стадию опухоли, характер проведенной операции, время, прошедшее после оперативного лечения, и возраст женщины.

Пациентки, получавшие в прошлом лечение по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ (тиреоидэктомия и I^{131}), могут планировать беременность через год после приема радиоактивного йода при отсутствии отрицательной динамики (по данным уровня тиреоглобулина). Женщины в этом случае принимают супрессивную дозу L-тироксина, равную 2,5 мкг/кг/сут, и не меняют ее во время беременности. Следует отметить, что у пациенток с раком ЩЖ характерно и повышение риска развития рака молочной железы, поэтому после тиреоидэктомии таким пациенткам рекомендуется скрининговое обследование молочных желез.

Пациенткам, получавшим лечение по поводу недифференцированного рака ЩЖ и медуллярного рака, планирование беременности противопоказано (кроме тех, кто перенес профилактическую тиреоидэктомию при некоторых вариантах семейных форм медуллярного рака ЩЖ). Если диагностируется рак ЩЖ во время беременности, то оперативное вмешательство во II триместре и прицельная биопсия в любые сроки безопасны для беременной и плода.

Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ требуется всем пациенткам с узловыми образованиями более 1 см в диаметре. Беременность к проведению биопсии противопоказанием не является. При выявлении озлокачествления узлов в первом и в начале II триместра беременности, характеризующихся быстрым ростом, беременность не прерывают, а проводят оперативное вмешательство во II триместре. При обнаружении высокодифференцированного папиллярного или фолликулярного рака без признаков прогрессирования с операцией можно подождать до родоразрешения, так как такие опухоли обычно характеризуются очень медленным ростом.

Имеет смысл назначение левотироксина с целью подавления ТТГ у пациенток с раком ЩЖ в анамнезе и при подозрении на рак при откладывании оперативного лечения на послеродовый период. При этом у пациенток с более высоким риском необходимо более выраженное подавление ТТГ. В идеале уровень T_4 и T_3 должен быть в пределах физиологических значений.

26.3.6. АФС и нарушения функции щитовидной железы

Гипертиреоз. Имеются сообщения о нескольких случаях сочетания АФС и болезни Грейвса. Первый пациент описан во Франции Marongiu и соавт. У него выявлены повышение уровня антикардиолипиновых антител IgG по сравнению с нормой, а также прямая зависимость между содержанием IgG и фибринопептида А, показателя тромбиновой активности.

В другом случае описывается женщина 48 лет, страдавшая тромбозом глубоких вен. При обследовании выявлено повышение уровня АКА. Поскольку клинических или серологических признаков системной красной волчанки у нее не было, поставлен диагноз первичного АФС. У больной развился клинически выраженный гипертиреоз. Выявлены высокие титры антитиреоидных антител, в т.ч. антител к тиреоглобулину, микросомальные антитела.

Schuler и соавт. в 1990 г. обнаружили АКА у 56-летней женщины с болезнью Грейвса.

В 1993 г. Diez и соавт. определяли АКА у больных с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ. У 3 из 41 пациентов с болезнью Грейвса были обнаружены АКА IgG, еще у 3 — АКА IgM. Сделан вывод об отсутствии связи между аутоиммунными заболеваниями ЩЖ и АКА.

Paggi и соавт. в 1994 г. обследовали 31 пациента. У 3 из 14 больных с тяжелым тиреотоксикозом выявлялись АКА IgG или IgM. У этих больных обнаружен высокий уровень антител, который удалось снизить при применении метамизола. Других проявлений АФС не было. Авторы сделали вывод, что АКА представляют собой неспецифические маркеры нарушения иммунной регуляции.

Гипотиреоз. По данной патологии проводились многие исследования. Так, в одном из них Petri и соавт. в 1991 г. не выявили увеличения уровня АКА у больных с болезнью Грейвса или аутоиммунным тиреоидитом. Diez и соавт. у 4 из 28 больных аутоиммунным тиреоидитом обнаружили АКА IgG и у одного АКА IgM. У пациентов с АКА уровень антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе не был выше, чем без АКА.

В исследовании Paggi и соавт. у 2 из 5 больных тиреоидитом Хашимото отмечали увеличение уровня АКА IgG, у 3 — АКА IgM.

Позднее Osundeko и соавт. наблюдали 19 больных тиреоидитом Хашимото, у 4 из них были выявлены АКА (у 2 — IgG, у 2 — IgM). Повышение АКА не было связано с увеличением титра антител к тиреоглобулину и пероксидазе. Признаков АФС у больных не было. Авторы также пришли к заключению, что АКА являются неспецифическим маркером активации иммунной системы.

akusher.ru

Литература

Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и др. Профилактика и лечение йододефицитных заболеваний в группах повышенного риска. — М., 2004. — 56 с.

Кулаков В.И., Серов В.Н. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. — М.: Литтера, 2005. — 1150 с.

Мельниченко Г.А., Лесникова С.В. Особенности функционирования щитовидной железы во время беременности // Гинекология. — 1999. — № 2.

Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности: диагностика, лечение, профилактика: пособие для врачей. — М.: МедЭкспертПресс, 2003.

Abalovich M., Amino N., Barbour L.A. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — V. 92 (8). — P. 1–47.

Clementi M., Di Gianantonio E., Pelo E. et al. Methimazole embryopathy: delineation of the phenotype // Amer. J. Med. Genet. — 1999. — V. 83 (1). — P. 43–46.

Davidson K.M., Richards D.S., Schatz D.A. et al. Successful in utero treatment of fetal goiter and hypothyroidism // New Engl. J. Med. — 1991. — V. 21 (8). — P. 543–546.

Eisenstein Z., Weiss M., Katz Y. et al. Intellectual capacity of subjects exposed to methimazole or propylthiouracil in utero // Europ. J. Pediatr. — 1992. — V. 151 (8). — P. 558–559.

Kriplani A., Buckshee K., Bhargava V.L. et al. Maternal and perinatal outcome in thyrotoxicosis complicating pregnancy // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1994. — V. 54 (3). — P. 159–163.

Millar L.K., Wing D.A., Leung A.S. et al. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism // Obstet. Gynecol. — 1994. — V. 84 (6). — P. 946–949.

Mitchell M.L., Klein R.Z. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism // Europ. J. Endocrinol. — 2004. — V. 151 (3). — P. 45–48.

Momotani N., Hisaoka T., Noh J. et al. Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — V. 75 (3). — P. 738–744.

Momotani N., Noh J.Y., Ishikawa N. et al. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — V. 82 (11). — P. 3633–3636.

Rovet J.F. In search of the optimal therapy for congenital hypothyroidism // J. Pediatr. — 2004. — V. 144 (6). — P. 747–752.

Schroeder B.M. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin on thyroid disease in pregnancy // Amer. Fam. Physician. — 2002. — V. 65 (10). — P. 2158, 2161–2162.

Stoffer S.S., Hamburger J.I. Inadvertent 131I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy // J. Nucl. Med. — 1976. — V. 17 (02). — P. 146–149.

akusher.ru

ГЛАВА 27 АНЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ

27.1. Общее понятие, виды анемий. Причины их развития у беременных

Под анемией понимают состояние, которое характеризуется снижением уровня гемоглобина (Hb), чаще всего проявляющееся уменьшением его концентрации в единице объема крови. В большинстве случаев анемия сопровождается падением содержания эритроцитов (эритропенией). Термин «анемия» отражает исключительно изменения в крови, выявленные лабораторными методами.

Сущность анемии и ее значение для организма определяются прежде всего уменьшением кислородной емкости крови, приводящей к гипоксии гемического типа. Именно с гипоксией связаны основные клинические симптомы и расстройства жизнедеятельности у больных анемией.

От анемий следует отличать гидремии: состояния, обусловленные гемодилюцией (увеличением жидкой части крови при нормальном общем содержании в организме Hb и эритроцитов). Концентрация Hb в единице объема крови при этом снижена, что дает формальную картину анемии. В данном случае говорят о ложной анемии, поскольку общее количество Hb в крови не уменьшается. Ложная анемия может наблюдаться после инфузии в сосудистое русло большого количества жидкости, плазмы или сыворотки крови.

Необходимо помнить также о возможности развития т.н. скрытой анемии. Так, при обезвоживании организма у пациентов с анемией (рвота, понос, интенсивное и/или длительное потение без восполнения утраченного объема жидкости) может отмечаться «сгущение» крови (гемоконцентрация), при котором в единице ее объема количество Hb может быть нормальным или даже повышенным, несмотря на снижение его общего содержания в организме.

Виды анемий. Анемия может быть самостоятельным заболеванием либо одним из симптомов других патологических состояний, поэтому строго классифицировать анемии сложно. Тем не менее предложены классификационные критерии, позволяющие дифференцировать анемии по ряду качественных и количественных параметров.

- По причине различают первичные (наследственные, врожденные) и вторичные (приобретенные) анемии.
- По патогенезу выделяют постгеморрагические, гемолитические и дизэритропоэтические анемии.
- По типу кроветворения анемии дифференцируют на нормобластные (нормоцитарные) и мегалобластные (мегалоцитарные) анемии.

Важное практическое значение для характеристики анемии имеют следующие критерии.

- Размер эритроцитов (в норме составляет 7–8 мкм). В соответствии с этим выделяют: микроцитарные (средний диаметр менее 6,7 мкм), нормоцитарные, а также макроцитарные и мегалоцитарные (средний диаметр более 8 и 11 мкм соответственно) анемии.
- Степень насыщения эритроцитов гемоглобином (среднее содержание Hb в эритроците

akusher-lib.ru

в норме составляет 27–33 пикограмма). В повседневной практике наиболее доступный метод определения содержания Hb в эритроцитах — расчет цветового показателя. В норме значение цветового показателя колеблется в диапазоне 0,8–1,0, что характеризуется как нормохромия эритроцитов. При значении цветового показателя менее 0,8 говорят о гипохромии эритроцитов, при цветовом показателе более 1,0 — о гиперхромии эритроцитов.

- Степень регенерации эритроцитов в костном мозге. Ее определяют по количеству ретикулоцитов в периферической крови (по этому значению оценивают эффективность эритропоэза). В норме количество ретикулоцитов в циркулирующей крови равно 0,5–1,5% (5–15‰). По регенераторной способности эритроидного ростка различают: регенераторные, гиперрегенераторные, гипорегенераторные, арегенераторные, апластические анемии.

Концентрация гемоглобина. В зависимости от уровня Hb различают легкую степень анемии (Hb от 80 до 100 г/л), среднюю ее степень (Hb от 60 до 80 г/л), тяжелую степень (Hb ниже 60 г/л).

Острота развития анемии. Она может быть острой (развивается в течение нескольких суток) и хронической (наблюдается в течение нескольких недель–лет).

Эритропоэз. Продолжительность жизни (время циркуляции в крови) эритроцитов составляет 100–120 дней.

Для эритропоэза требуются различные факторы: белки (включая эритропоэтин), железо и микроэлементы (цинк, кобальт, медь), витамины (особенно фолиевая кислота, витамин С, пиридоксин и рибофлавин), гормоны (андрогены и тироксин).

В растущем организме в эритропоэз вовлекается витамин А (важный для роста клеток, дифференцирования, обслуживания эпителиальной целостности и нормального их функционирования) и цинк (необходимый в синтезе белка и метаболизме нуклеиновых кислот).

Анемия у беременных. Анемия — наиболее частая форма патологии, с которой обычно сталкиваются во время беременности. Частота анемий у беременных довольно высока и колеблется от 15 до 30%. На долю анемий у беременных приходится 90% болезней крови. По некоторым даннным, анемией страдает примерно 56% беременных в зависимости от места жительства и социально-экономического положения, причем уже до беременности она имеет место у 43 и 12% женщин соответственно [Allen L.H., 2000]. По данным МЗ РФ, за последние десятилетия частота анемий у беременных продолжает расти. Частота выявления этой патологии увеличивается к III триместру.

Причины анемий у беременных. Беременность сопровождается рядом физиологических изменений в организме, в т.ч. и со стороны системы крови: увеличивается общий объем циркулирующей крови, гемостатический потенциал, что необходимо для предотвращения послеродового кровотечения. С первых же недель беременности увеличивается выработка гормона эритропоэтина, который стимулирует продукцию эритроцитов. Действие эритропоэтина усиливают гормоны плаценты — хориальный гонадотропин и плацентарный лактоген. Объем плазмы возрастает до 50%, количество эритроцитов — на 18–20% в зависимости от количества железа, витамина С, фолиевой кислоты в организме у беременной. Эти изменения (неравномерное увеличение объема циркулирующей плазмы крови и эритроцитов), достигающие максимума к 32-й неделе беременности, являются причиной снижения показателя гематокрита с 0,40 до 0,32, уменьшения количества эритроцитов с $4,0 \times 10^{12}$/л до $3,5 \times 10^{12}$/л и гемоглобина со 140 до 110 г/л от I до III триместра. У большинства женщин к 28–30-недельному сроку физиологически протекающей беременности развивается анемия, связанная с неравномерным увеличением объема циркулирующей плазмы крови и объема эритроцитов (гидремия). Подобные изменения картины красной крови, как правило, не отражаются на состоянии и самочувствии беременной. У пациенток с достаточным запасом железа в организме гемоглобин возвращается к исходному уровню (нормальным значениям) в течение недели после родов.

Истинные анемии беременных сопровождаются типичной клинической картиной и оказывают влияние на течение беременности и родов.

Анемии беременных являются следствием многих причин, в т.ч. и вызванных беременностью: высокий уровень эстрогенов, ранние гестозы, препятствующие всасыванию в желудочно-кишечном тракте элементов железа, магния, фосфора, необходимых для кроветворения. К развитию анемий предрасполагают острые инфекционные заболевания, грипп, глистные инвазии, желудочно-кишечные заболевания, отит, тонзиллит, гайморит, гипотензия, у некоторых — позднее начало менструаций, самопроизвольные аборты, преждевременные роды. Анемии чаще возникают

akusher.ru

у повторнобеременных во II половине беременности, развиваются на почве дефицита четырех основных веществ, определяющих нормальное течение процесса кроветворения: железа, белка, аскорбиновой и фолиевой кислоты.

Прогрессирующий дефицит железа считают одной из основных причин развития анемии у беременных. На долю железодефицитной анемии (ЖДА) у беременных приходится около 90% всех анемий. Другие формы анемий встречаются реже, с почти той же частотой, что и в популяции среди небеременных женщин.

27.2. Железодефицитная анемия

Лечебные свойства железа были известны еще с древних времен. В античные времена воины для укрепления сил пили воду или вино, в которых были заржавлены железные шпаги. Из греческой мифологии известно, что некто Ификлус лечил слабость и недомогание назначением растворенной в вине ржавчины. В Древнем Египте и Римской империи железо использовалось для лечения различных недугов. В начале XVIII в. Sydenham рекомендовал специфическое применение солей железа для лечения хлороза. Хлороз — хорошо известное в Средневековье состояние, описанное не только медиками, но и голландскими живописцами и литераторами (Шекспир).

В 1830 г. анемия, гипохромия и дефицит железа в крови у пациентов с хлорозом были объединены соответственно Hoefer, Popp и Foedisch; Ashwell отнес хлороз к болезням крови. В 1832 г. Pierre Blaud описал положительный эффект в лечении хлороза назначением таблеток, содержащих сульфат железа и карбонат калия.

27.2.1. Обмен железа в организме. Понятие о ЖДА

Ежедневная потребность взрослого человека в железе составляет около 2 мг и обычно удовлетворяется поступлением железа с пищей. Обычная диета обеспечивает от 5 до 15 мг основного железа в день, из которых в желудочно-кишечном тракте всасывается около 10% (0,5–1,5 мг). В условиях дефицита абсорбция железа в кишечнике может значительно увеличиваться (в 5–6 раз). Такого количества железа, поступающего с пищей, достаточно для компенсации ежедневных затрат (потери с мочой, потом, желчью (около 1 мг/сут)), а также потерь, связанных с менструальным кровотечением (10–15 мг).

В организме железо распределяется следующим образом.

- Железо гемоглобина — 1,5–3,0 г (1500–3000 мг)
- Резервное железо (депо) — 0,5–1,5 г (500–1500 мг)
- Железо миоглобина, ферментов — 0,5 г (500 мг)
- Транспортное железо — 0,003–0,004 г (3–4 мг)

В условиях физиологической нормы (у неберемен ных и некормящих женщин) железо не выводится ак тивно из организма. При повышении потребности железе или возрастании его потерь организм моби лизует имеющиеся запасы железа, чтобы поддержат нормальный состав крови. В нормальных условия запасы железа составляют в среднем 1 г (1000 мг) представляют собой соединения железа с белками, ко торые откладываются в основном в печени, селезенк и костном мозге.

- Ферритин — комплекс из трехвалентного же леза и протеина апоферритина.
- Гемосидерин — также комплекс железа и апо ферритина, но с бóльшим содержанием железа и меньшим белка, в результате чего соединение становится нерастворимым.

Функциональное назначение резервного железа заключается в поддержании на постоянном уровне концентрации сывороточного железа. При необходимости оно в виде ферритина быстро высвобождается из депо, связывается с трансферрином и поступает в костный мозг.

Сывороточное железо (транспортное, железо плазмы, циркулирующее) составляет в среднем 10–27 мкмоль/л, а общее его количество в организме около 3–4 мг. Представляет собой пластический субстрат, непрерывно поступающий в костный мозг для синтеза гемоглобина, в ткани для клеточного дыхания, в органы депо для пополнения запасов. По уровню сывороточного железа можно судить о дефиците или насыщенности организма железом, о функциональной способности кроветворения, о состоянии депо железа. Определять сывороточное железо можно только в случае, если беременная по крайней мере в течение 72 ч не принимала препараты железа.

Трансферрин относится к β-глобулинам сыворотки и единственный обладает способностью транспортировать железо. Благодаря трансферрину железо непрерывно высвобождается из органов-депо и снова депонируется в них. Количественные вариации трансферрина в нормальных условиях зависят от степени насыщения организма железом, главным образом от насыщения депо. Они совершенно независимы от колебаний других белковых фракций сыворотки. При насыщении трансферрина железом менее чем на 15% образование эритроцитов в костном мозге снижает-

akusher-lib.ru

ся. Образующиеся в таких условиях красные кровяные клетки имеют небольшие размеры (микроцитоз) и меньшее содержание пигмента (гипохромия).

Абсорбция железа в двенадцатиперстной кишке сопряжена с переходом железа в слизистой оболочке в трехвалентное состояние и связыванием с ферритином. С помощью белкового комплекса с трансферрином железо доставляется в клетку посредством взаимодействия с рецепторами к трансферрину. Из связи с трансферрином железо высвобождается в эритроидных клетках костного мозга и мышечных клетках. Здесь трехвалентное железо восстанавливается в двухвалентное, которое затем непосредственно включается в синтез гема и в дальнейшем — гемоглобина. Железо в форме гемоглобина эритроцитов циркулирует в плазме. Жизненный цикл эритроцитов составляет в среднем 100–120 дней, после чего в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы селезенки происходит их утилизация и высвобождение железа, которое возвращается в плазменный пул, вновь соединяясь с трансферрином, чтобы затем вновь включиться в синтез гемоглобина в составе новых эритроцитов (схема 27.1, рис. 27.1).

Таким образом, для коррекции ежедневных потерь железа и поддержания его запасов в организме, которые достаточны для кругооборота железа, включающегося в синтез гемоглобина, необходимо только 1–2 мг железа, поступающего извне.

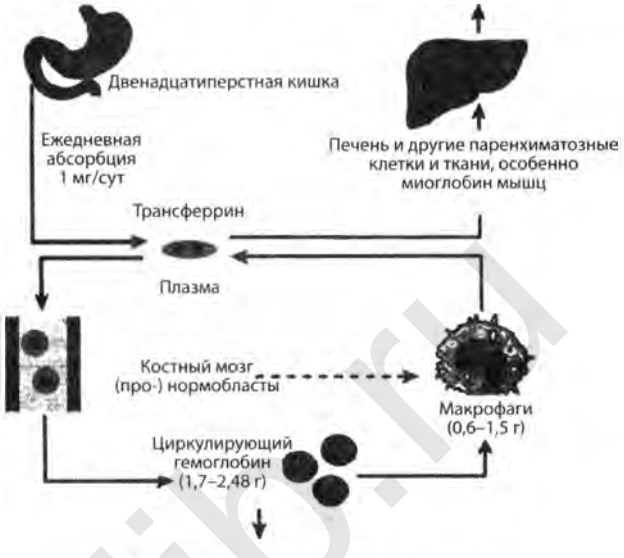


Рис. 27.1. Баланс железа в организме

При беременности потребность в железе существенно возрастает, затраты железа составляют в среднем 900 мг, что является результатом увеличения эритроцитарной массы (расходуется приблизительно 500–600 мг железа), растущий плод и плацента требуют приблизительно 300 мг железа. Ежедневный расход железа при беременности составляет приблизительно 4 мг (2,5 мг/день на ранних сроках беременности, увеличиваясь до 6–8 мг/дней к 32-й неделе).

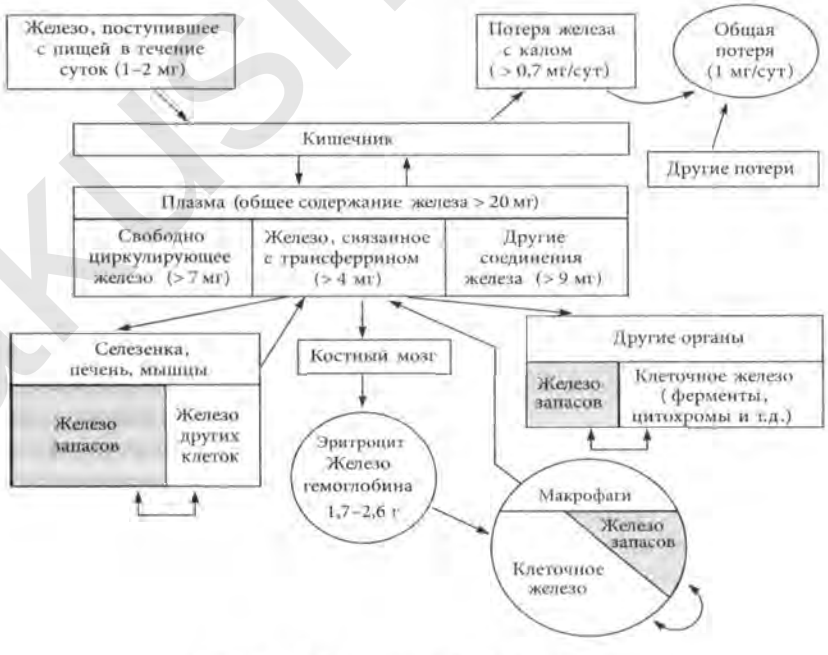


Схема 27.1. Обмен железа (Fe) в организме

akusher-lib.ru

Эти требования могут быть достигнуты только при увеличении поступления железа в организм и мобилизации железа из депо.

Определение и этиология. ЖДА — наиболее распространенная форма анемии. Этой формой анемии страдают более 500 млн человек в мире. ЖДА болеют люди обоего пола в любом возрасте, но особенно часто дети, молодые девушки и беременные женщины.

Дефицит железа характерен примерно для 20% населения Земли, при этом во время беременности частота анемии достигает 50%.

В основе ЖДА лежит прогрессирующее истощение запасов железа в организме, основной причиной которого является несоответствие между поступлением и расходованием железа в организме, что приводит к возникновению различных клинических состояний — от прелатентной, латентной или диагностированной гипоферремии до явной анемии.

В сущности ЖДА — конечный результат длительного периода отрицательного баланса железа в организме.

При ЖДА снижено содержание железа в сыворотке крови, костном мозге и депо. В результате нарушается образование гемоглобина. Железодефицитная анемия является гипохромной микроцитарной анемией, т.е. это синдром, для которого характерно снижение содержания железа в гемоглобине, которое сопровождается дальнейшим снижением гемоглобина в эритроците, угнетением эритропоэза и трофическими расстройства в тканях.

Этиологических факторов, способствующих отрицательному балансу железа в организме и развитию ЖДА, множество: это и несбалансированное питание, и нарушение абсорбции в ЖКТ, заболевания ЖКТ, избыточные потери крови (менструация, маточные кровотечения и пр.) и, конечно же, потери, связанные с повышенным расходованием железа во время беременности и особенно во время лактации. *Так, к основным этиологическим факторам ЖДА относятся:*

- несбалансированная диета;
- нарушение абсорбции железа вследствие: ахлоргидрии; гастрэктомии и других операций на желудке; целиакии;
- желудочно-кишечные кровотечения: геморроидальные; в результате приема салицилатов, оральных антикоагулянтов; пептической язвы; дивертикулеза; неоплазии; язвенного колита; «молочной» аллергии у детей;
- избыточные потери крови во время менструации, кровотечения при миоме матки и гиперпластических процессах;
- паразитарные инвазии;
- донорство;
- гемоглобинурия;
- идиопатический легочный гемосидероз;
- врожденная геморрагическая телеангиэктазия;
- расстройства гемостаза (болезнь Виллебранда, гемофилия и пр.);
- хроническая почечная недостаточность и гемодиализ;
- гипохромная анемия неясного генеза — идиопатическая;
- анемия, связанная с повышенной потребностью в железе.

Железодефицитная анемия отмечается у большого процента женщин детородного возраста (20–50%) и беременных (15–58%).

В детородном возрасте женщины подвержены развитию железодефицитных состояний в основном в связи с двумя физиологическими феноменами — менструациями и беременностью.

Менструация приводит к потере железа в количестве 0,5 мг/сут; у 10–20% молодых женщин может быть более высокий уровень суточной потери железа. К увеличению кровопотери и дальнейшему уменьшению запасов железа у женщин с нормальными менструациями приводит также развитие гинекологических заболеваний (полипы, фибромиомы).

Расчетная общая потеря железа за период нормальной беременности составляет примерно 0,8–1,0 г. Увеличенная потеря железа при беременности связана с утилизацией железа на нужды фетоплацентарного комплекса, для увеличения массы циркулирующих эритроцитов. Потребность в железе постепенно возрастает по мере увеличения срока беременности (до 15–18 мг/сут); это связано с плацентарным барьером, поддерживающим железо сыворотки плода на более высоком уровне по сравнению с аналогичным показателем матери. Данный физиологический механизм предотвращает развитие анемии у растущего плода, но увеличивает вероятность развития дефицита железа у матери. В связи с очень высокой потребностью в железе в материнском организме развивается отрицательный баланс этого элемента даже в условиях повышенного потребления железа с пищей и усиления всасывания железа в кишечнике (абсорбция железа во II–III триместрах повышается примерно на 34%). Ситуация усугубляется при наличии уменьшенных запасов железа еще до беременности.

Дополнительная потеря железа связана с грудным вскармливанием, особенно если оно продолжается

Таблица 27.1

Баланс железа во время беременности

Физиологический фактор	Потребность в железе, мг
Потребности плода	250
Плацента и пуповина	34–170 (75)
Кровопотери в родах: ♦ у первородящих ♦ у повторнородящих	 507 ± 308 280 ± 293
Лактация	100–180 (140)
ЖКТ (1 мг/сут)	280
Физиологическое увеличение числа эритроцитов	450
Итого	1395 (суммарная потеря)

длительный период времени. При лактации расходуется значительное количество железа (до 180 мг железа) (табл. 27.1).

Таким образом, женщины детородного возраста считаются подверженными риску развития железодефицитной анемии. Следует заметить, что большинство женщин детородного возраста не имеют достаточного запаса железа в организме; он уменьшается с каждыми последующими родами, особенно осложненными кровотечениями и развитием постгеморрагических (железодефицитных) анемий. Отсутствие запасов железа в организме женщин может быть связано с недостаточным содержанием его в обычной диете, со способом обработки пищи и потерей необходимых для усвоения витаминов (фолиевой кислоты, витаминов B_{12}, B_6, С), с отсутствием в рационе достаточного количества сырых овощей и фруктов, белков животного происхождения (молока, мяса, рыбы). Все перечисленные выше факторы могут сочетаться между собой и приводить к развитию истинных железодефицитных анемий беременных.

Существует мнение, что каждая беременность приводит к истинному дефициту железа, но его размеры и проявления зависят от возможности организма осуществить относительную компенсацию. Вначале организм беременной удовлетворяет свои повышенные требования при помощи железа, сэкономленного за счет отсутствия менструаций, затем мобилизует депо и, наконец, повышает резорбцию до 3 мг.

27.2.2. Клиническая картина, диагностика и профилактика ЖДА

Развитие железодефицитной анемии проходит четыре фазы.

1. Истощение запасов железа:
- ↓ содержание железа в тканях;
- ↓ железо в костном мозге;
- ↓ уровень сывороточного ферритина;
- ↑ уровень трансферрина.

Истощение запасов железа без явных признаков ЖДА обычно происходит в I триместре, что можно установить путем определения плазменного ферритина, содержание которого находится в равновесии с запасом железа в костном мозге.

Ферритин определяют радиоиммунологическим методом. Нормальные показатели составляют 100 ± 60 нг/мл, а любой показатель ниже 20 нг/мл указывает на недостаточное накопление железа. Сниженный уровень сывороточного ферритина в начале беременности является прогностическим фактором возможного развития ЖДА. Однако затраты на дополнительное назначение препаратов всем беременным будут значительно ниже, чем рутинное определение ферритина для оценки резервов железа.

Состояние, связанное с кроветворением в условиях недостаточности железа, но без явных признаков ЖДА, диагностируется по определению железосвязывающей способности трансферрина (в норме 45–75 мкмоль/л) и концентрации сывороточного железа (в норме 13–30 мкмоль/л). Железосвязывающая способность сыворотки прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести железодефицитного состояния, а концентрация сывороточного железа снижается. В результате эти противоположные изменения приводят к уменьшенному насыщению трансферрина железом (менее 15% при норме 35–50%).

Эти изменения предшествуют появлению значительных морфологических изменений в эритроцитах и происходят до того, как станет очевидным снижение гемоглобина и гематокрита.

2. Несовершенный эритропоэз (уменьшение включения железа в эритроциты):
- ↓ средний объем эритроцитов (MCV, СЭО);
- ↓ среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСНС, СКГ);
- ↓ насыщение трансферрина;
- ↑ свободный протопорфирин эритроцитов.

Наиболее важным элементом диагностики выраженного дефицита железа является мазок крови и показатели, характеризующие состояние эритроцитов: уменьшение среднего эритроцитарного объема (СЭО), среднего клеточного гемоглобина (СКГ), средней концентрации клеточного гемоглобина (СККГ). Характерны гипохромия и микроцитоз. Наблюдаются

также изменения железосвязывающей способности сыворотки и концентрации сывороточного железа.

3. Истинная железодефицитная анемия:

- ↓ уровня гемоглобина;
- ↓ гематокрита.

Анемия — позднее проявление железодефицитного состояния, поэтому распознавание ее возможно и без применения сложных и дорогостоящих лабораторных исследований.

Признаки железодефицитной анемии:

- гемоглобин ниже 110 г/л;
- эритроцитов менее 3,5 млн;
- цветовой показатель менее 0,8–0,85;
- гематокрит менее 0,30–0,33;
- сывороточное железо менее 10 мкмоль/л (10 мкг/л);
- возрастание железосвязывающей способности эритроцитов;
- СКГ < 24–28 пг;
- СККГ < 300 г/л;
- СЭО < 70–80 мкм^3 (норма 90 ± 10 мкм^3).

Концентрация гемоглобина у отдельного человека зависит в значительно большей степени от сложных взаимоотношений между массой эритроцитов и объемом плазмы, чем от недостатка железа. Внедрение в практику электронных счетчиков крови (гематологических анализаторов Sysmecs) дает возможность использования более точных критериев определения анемии. Наиболее полезный из них — средний эритроцитарный объем, он не так сильно соотносится с уровнем гемоглобина, но довольно быстро снижается при недостаточности железа. Низкий гемоглобин (не ниже 100 г/л) при отсутствии других доказательств недостаточности железа не требует специального лечения.

4. Снижение оксигенации периферических тканей (схема 27.2).

Железо — один из основных «элементов жизни». Биологическая значимость железа определяется его участием в тканевом дыхании. В связи с этим для ЖДА беременных характерна тканевая гипоксия и вызываемая ею патология.

Оксигенация тканей
↓
Гемоглобин → Дыхание → Кровообращение
↓ ↓ ↓
Выраженные компенсаторные возможности

Схема 27.2. Жизнедеятельность организма

Гемоглобин обеспечивает связывание, транспорт и передачу кислорода. При дефиците железа у беременных возникает прогрессирующая гемическая гипоксия с последующим развитием вторичных метаболических расстройств. Поскольку при беременности потребление кислорода увеличивается на 15–33%, это усугубляет развитие гипоксии. У беременных с тяжелой степенью ЖДА развивается не только тканевая и гемическая гипоксия, но и циркуляторная, обусловленная развитием дистрофических изменений в миокарде, нарушением его сократительной способности, развитием гипокинетического типа кровообращения.

Состояние гемической гипоксии, повышение концентрации лактата в тканях и органах приводит к усилению выработки почками эритропоэтина и соответственно стимуляции эритропоэза при легких формах ЖДА. При ЖДА II–III степени тяжести указанный механизм компенсации сменяется развитием реакции дезадаптации в силу тяжести гипоксии и снижения выработки почками эритропоэтина.

Клиническую картину ЖДА можно разделить на две основные группы: а) общеанемический синдром (симптомы, связанные с недостатком гемоглобина); б) сидеропенический синдром (симптомы, вызванные дефицитом железосодержащих ферментов) (табл. 27.2).

Первая группа симптомов обусловлена неполным кислородным обеспечением тканей: слабость, головокружения, головная боль, сердцебиения, одышка, обмороки, снижение работоспособности, бессонница. Эти симптомы не специфичны для ЖДА, они наблюдаются при анемии любой этиологии.

Симптомы, присущие только ЖДА, характеризуются изменениями кожи, ногтей, волос, мышечной слабостью, не соответствующей степени анемии, извращением вкуса.

Кожа становится не только бледной, но и сухой, на ней появляются трещины. Наблюдается легкая желтизна рук и треугольника под носом вследствие нарушения обмена каротина при дефиците железа. Возникает ангулярный стоматит: трещины в углах рта. Изменяется форма ногтей, они уплощаются и даже становятся вогнутыми и ломкими. Покраснение и болезненность языка, атрофия его сосочков характеризуют явления глоссита (чаще он встречается при B_{12}-дефицитной анемии). Волосы становятся сухими, ломкими, сильно выпадают. Часто у больных отмечается отчетливая «синева» склер. Этот феномен объясняется дистрофическими изменениями в роговице глаз вследствие дефицита железа, в результате чего просвечивают сосудистые сплетения, создающие синеву. Мышечная слабость заставляет отказаться от

Таблица 27.2

Клинические проявления анемии

Общеанемический синдром	Сидеропенический синдром
Бледность кожи и слизистых оболочек Одышка при физической нагрузке Ощущение сердцебиения, мелькание «мушек» перед глазами при невысоком уровне артериального давления Головокружение, головная боль (чаще в вечернее время) Сонливость днем и плохой сон ночью Раздражительность, нервозность, плаксивость Снижение памяти и внимания, ухудшение аппетита Слабость, повышенная утомляемость	Изменения кожи и ее придатков (истончение, ломкость, поперечная исчерченность ногтей) Функциональная недостаточность печени (гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, гипогликемия) Изменение слизистых оболочек (глоссит с атрофией сосочков, трещины в углах рта, ангулярный стоматит) Поражение желудочно-кишечного тракта (атрофический гастрит, атрофия слизистой пищевода, дисфагия) Императивные позывы на мочеиспускание, невозможность удерживать мочу при смехе, кашле, чихании Извращение вкусовых и обонятельных ощущений Нарушение в иммунной системе (снижение уровня Т- и В-лимфоцитов, что способствует высокой инфекционной заболеваемости) Изменение со стороны половой системы, фетоплацентарная недостаточность

привычной нетяжелой физической работы. Возникает слабость сфинктеров и вследствие этого непроизвольное мочеиспускание (при отсутствии дизурии и изменений в моче). Изменения в слизистой оболочке желудка, связанные с нарушением тканевого дыхания вследствие дефицита железа, проявляются ахлоргидрией, явлениями гастрита. Появляются извращения вкуса и обоняния: желание есть мел, ластик, глину, песок, сырые крупы, нюхать жидкости с резким запахом: керосин, нафталин, ацетон и др.

Быстрая утомляемость, слабость, потеря аппетита, одышка и отеки при дефиците железа у беременных возникают также вследствие снижения синтеза миоглобина; из-за нарушения активности миелопероксидаз лейкоцитов возникают нарушения иммунитета.

Симптомы, связанные с нарушением трофики тканей (трещины на ладонях, пятках, ломкость волос и их выпадение, сглаженность сосочков языка, трещины на губах, стоматит), свидетельствуют о длительности анемии, препятствующей нормальному развитию беременности.

ЖДА свойственны симптомы поражения сердечно-сосудистой системы: сердцебиения, одышка, боли в груди и иногда отеки на ногах. Артериальное давление может быть снижено. У многих больных выслушивается функциональный систолический шум на верхушке сердца и в точке проекции легочной артерии. При тяжелой форме ЖДА, редко встречающейся в России, больше свойственной жительницам Средней Азии, может возникнуть анемическая миокардиодистрофия — cor anaemicum, которая может привести к острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Снижение содержания гемоглобина в крови вызывает компенсаторное усиление работы сердца, увеличение сердечного выброса и коронарного кровотока, что, в свою очередь, требует большего притока кислорода к миокарду, а это при выраженной анемии невозможно. Недостаток кислорода приводит к дистрофическим изменениям в миокарде, которые клинически проявляются декомпенсацией. В отличие от недостаточности кровообращения при декомпенсированных пороках сердца, при анемии скорость кровотока, венозное давление и объем циркулирующей крови долго остаются в пределах нормы; отеки на ногах зависят главным образом от сопутствующей гипопротеинемии и повышенной проницаемости капилляров вследствие аноксии, а не от венозного застоя. Позже развивается тяжелая тотальная недостаточность сердца.

Гидремия за счет гиперплазмии выражена у беременных с анемией больше, чем у здоровых беременных, однако это истинная анемия, о чем свидетельствует не только уменьшение глобулярного объема крови, но и наличие в ней измененных форм эритроцитов: пойкилоцитов и анизоцитов.

ЖДА характеризуется не только изменениями гемоглобина, но и нарушениями белкового обмена. У беременных, страдающих анемией даже легкой степени, снижается уровень общего белка в крови (гипоальбуминемия), что сопровождается выраженной диспротеинемией. Сдвиги в содержании α_1- и α_2-глобулинов при ЖДА беременных объясняют нарушением обмена меди и связанных с ними иммунобиохимических показателей крови. Повышение уровня

глобулинов за счет фракций α и β указывает также на изменения иммунологического статуса организма беременной. Гипопротеинемия и гипоальбуминемия являются причиной появления отеков у беременных и приводят к развитию фетоплацентарной недостаточности, которая клинически проявляется в 20% случаев внутриутробной гипотрофией плода, в 10% — невынашиванием беременности.

При анемии дистрофические процессы развиваются в миометрии. Подвержена им и плацента — они ведут к ее гипоплазии, снижению уровня вырабатываемых гормонов: прогестерона, эстрадиола, плацентарного лактогена.

Анемия осложняет течение беременности и родов, влияет на развитие плода.

На фоне ЖДА у 30–50% беременных развивается гестоз, преимущественно отечно-протеинурической формы; преждевременные роды наступают у 11–42%; гипотония и слабость родовой деятельности отмечается у 10–15%; гипотонические кровотечения в родах возникают у 10% рожениц; послеродовый период осложняется гнойно-септическими заболеваниями у 12% и гипогалактией у 38% родильниц [М.М. Шехтман, 1987; Л.М. Казакова, 1993]. По данным В.Л. Гянджонц (1993), у матерей с анемией лактация продолжается 3,5 мес., в то время как у здоровых женщин — 6,8 мес.; при этом среднесуточный объем молока в первые 3 мес. у родильниц с анемией равен 60 мл против 110 мл у здоровых родильниц. Даже при латентной форме ЖДА, т.е. при скрытом дефиците железа, у 59% женщин отмечено неблагоприятное течение беременности в виде угрозы ее прерывания и гестоза [С.Н. Вахрамеева и соавт., 1996].

Поскольку при низком уровне гемоглобина кровопотеря в родах переносится хуже, тяжелая анемия у беременных сопровождается повышенным риском осложнений и материнской смертности. Такие беременные склонны к бактериальной инфекции во время беременности (инфекции мочевыводящих путей) и в послеродовом периоде. Некоторые авторы отмечают предрасположенность к тромбозу глубоких вен.

Плод получает железо, которое абсолютно необходимо для его роста и нормального развития, путем активного переноса через плацентарный барьер и за счет запасов, которые формируются в плаценте. Наиболее активно перенос железа к плоду происходит в конце II и III триместрах беременности. Дефицит железа в I–II триместрах беременности в 2 раза повышает риск преждевременных родов, в 3 раза — риск рождения детей с низкой массой тела и детей с анемией [Scholl T.O. et al., 1992; Preziosi P. et al., 1997].

Показано, что тяжелая анемия (Hb < 70 г/л) ассоциируется с повышенным риском синдрома внутриутробной задержки роста плода. Особенно большое значение имеет при этом анемия на ранних сроках беременности. При уровне гемоглобина менее 90 г/л в 4–6 раз увеличивается риск затяжных родов, а при уровнях гемоглобина менее 7,5 г/л — в 4,8 раза увеличивается частота экстренных кесаревых сечений [Malhotra W. et al., 2002]. В родах при анемии у беременных в 3–4 раза чаще встречаются акушерские кровотечения. Мертворождаемость за счет антенатальной гибели плода составляет 11,5%.

У детей в период новорожденности наблюдается большая потеря массы тела и более медленное ее восстановление, запоздалое отпадение пуповинного остатка и отсроченная эпителизация пупочной ранки, длительное течение физиологической желтухи. Гнойно-септические заболевания у таких детей развиваются в 2,2 раза чаще, чем у детей здоровых матерей.

Дефицит железа и недостаточное депонирование его в антенатальном периоде способствуют развитию ЖДА у новорожденных детей, приводя к изменению метаболизма клеточных структур, нарушению гемоглобинообразования, задержке умственного и моторного развития, появлению хронической гипоксии плода и к дисбалансу в иммунной системе матери во время беременности, а также нарушениям в иммунном статусе новорожденных детей, проявляющимся снижением уровня иммуноглобулинов основных классов и комплемента, абсолютного и относительного числа В- и Т-лимфоцитов.

У детей, матери которых страдали ЖДА, наблюдается отчетливое изменение показателей обмена железа. Концентрация транспортного железа у них на 12% ниже, чем у новорожденных, родившихся у женщин с нормальным уровнем железа сыворотки. Существенно уменьшен коэффициент насыщения трансферрина (однако выше 16% — нижней границы нормы для взрослых). Концентрация ферритина достоверно снижена. Анализ взаимосвязи показателей обмена железа у новорожденных и их матерей указывает на прямую корреляционную зависимость запасов железа у новорожденных, определяемых по уровню ферритина, от таковых у матерей, а также менее выраженную, но реальную связь между концентрацией транспортного железа в пуповинной крови новорожденных и венозной крови рожениц. Интересно, что концентрация гемоглобина у всех новорожденных была достаточно высокой независимо от содержания железа у их матерей. Однако в конце первого полугодия жизни

у 54% детей, рожденных матерями с сидеропенией, резервы железа отсутствовали, а у 10% развилась анемия. К году жизни частота анемия у них достигла 45%. У детей женщин с ЖДА к году анемия диагностирована у 68%. Таким образом, транспорт железа к плоду является активным процессом, однако количество транспортируемого железа находится в прямой зависимости от его содержания в плазме матери. Уже при наличии у матери латентной сидеропении запасы железа у новорожденного оказываются уменьшенными. Недостаточное депонирование железа в антенатальном периоде, обусловленное его дефицитом у матери, является основной причиной развития сидеропении и анемии у грудных детей.

Анемия — фактор риска развития не только гипотрофии плода, но и инфицирования. Дети 1-го года жизни у женщин с анемией беременности заболевают ОРВИ чаще в 10 раз, чем у здоровых женщин, часто возникают энтероколит, пневмония, аллергическая настороженность в виде экссудативного диатеза. При обследовании детей 1-го года жизни, рожденных от матерей с анемией, было выявлено, что каждый 3-й ребенок болеет простудными заболеваниями, 20,6% — имеют аллергические проявления, 23,1% — анемию. У детей, матери которых во время беременности страдали анемией, к году жизни тоже нередко обнаруживают дефицит железа.

Интересно, что железодефицитная анемия у матери коррелирует с активацией ангиогенеза в формирующейся фетоплацентарной системе, что может в последующем приводить к увеличению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений у их детей [Kadyrov M. et al., 1998].

Диагностика ЖДА. По определению ВОЗ, анемией у беременных следует считать состояние, при котором уровень гемоглобина составляет:

- менее 110 г/л в I и III триместрах;
- менее 105 г/л во II триместре беременности.

При анемии у родильниц уровень гемоглобина составляет менее 100 г/л.

Анемия легкой степени диагностируется при уровне гемоглобина от 110 до 90 г/л, среднетяжелая анемия — при уровнях гемоглобина 89–70 г/л, при уровне гемоглобина менее 70 г/л говорят об анемии тяжелой степени.

Однако диагностика ЖДА не может ограничиваться определением уровня гемоглобина. При подозрении на железодефицитный характер анемии следует обязательно определять уровень ферритина и сывороточного железа. Эти же параметры в первую очередь следует оценивать и в целях контроля при проведении антианемической терапии.

Таким образом, диагноз ЖДА правомочен при:

- ↓ уровня гемоглобина (в единице объема крови и в эритроците);
- ↓ размеров эритроцитов;
- ↓ ферритина;
- ↓ сывороточного железа;
- ↓ среднего объема эритроцитов;
- ↑ свободного эритроцитарного протопорфирина.

Скрытые (латентные) формы железодефицита не сопровождаются снижением уровня гемоглобина, и только уровень ферритина при этом снижается.

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики железодефицитной анемии является определение ферритина. Уровень ферритина ниже 15 мкг/л подтверждает наличие дефицита железа вне зависимости от уровня гемоглобина. Однако следует учитывать, что в условиях воспалительных реакций (в частности после операций, в послеродовом периоде) уровень ферритина не может адекватно отражать содержание железа в организме. Это обусловлено тем, что апоферритин является белком острой фазы воспаления, и его уровень возрастает параллельно с С-реактивным белком и IL-6.

Еще одним показателем дефицита железа является процент насыщения трансферрина. При показателе *насыщения трансферрина менее* 15% и *нормальном* уровне ферритина можно говорить о латентном дефиците железа, так как железо начинает высвобождаться из циркулирующего трансферрина для поддержания эритропоэза.

Как для оценки железодефицитных состояний, так и для оценки эффективности терапии используется точный и легко воспроизводимый метод подсчета гипохромных эритроцитов с помощью флоуцитометрии. При физиологической беременности количество гипохромных эритроцитов составляет менее 5%, тогда как в условиях клинически выраженной анемии может достигать 50%.

Еще одним методом диагностики анемий является определение сывороточных рецепторов к трансферрину, уровень которых возрастает при железодефицитных состояниях в условиях повышенной потребности клеток в железе и, по всей видимости, не зависит от активности воспалительного ответа.

В большинстве случаев анемия во время беременности носит характер железодефицитной, однако необходимо исключить и другие возможные ее причины,

такие как инфекционные заболевания, гемоглобинопатию, патологию почек, паразитарные заболевания (малярия, глистные инвазии). От анемии беременных следует отличать физиологическую гемодилюцию. В сроке 28–30 нед. происходит неравномерное увеличение объема циркулирующей плазмы, вследствие чего гематокрит снижается в среднем с 0,4 до 0,32, уровень гемоглобина — со 140 до 110 г/л, количество эритроцитов — с 4,0 до 3,5 × 109/л. Дальнейшее снижение этих показателей следует рассматривать как анемию. Однако необходимо помнить о том, что основным отличием физиологической гемодилюции от анемии является отсутствие морфологических изменений эритроцитов.

Профилактика ЖДА показана беременным:

- в популяциях, где дефицит железа является общей проблемой населения;
- с обильными и длительными менструациями, предшествовавшими беременности;
- при беременностях, следующих друг за другом;
- при многоплодной беременности (60–100 мг/сут);
- при длительной лактации.

Прием элементарного железа в период беременности поддерживает запас во время и после беременности и приводит к повышению неонатального запаса железа. При этом профилактический прием железа с 16-й недели беременности предупреждает развитие ЖДА.

Согласно рекомендациям ВОЗ, все беременные на протяжении II–III триместров беременности (в I триместре не рекомендуется из-за возможного тератогенного воздействия на плод) и в первые 6 мес. лактации должны получать препараты железа в профилактической дозе. Профилактический прием подразумевает применение обычно одной таблетки перорального железосодержащего препарата из расчета содержания основного железа 30 мг/сут. Нет необходимости принимать с целью профилактики более одной таблетки, так как избыток железа не всасывается и часто вызывает побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта.

27.2.3. Лечение ЖДА

Лечение железодефицитной анемии основывается на применении препаратов железа и рациональном питании (табл. 27.3). Максимальное количество железа, которое может всосаться из пищи, не превышает 2,5 мг/сут. Важно подчеркнуть, что исходный запас железа не может обеспечить потребности в нем при беременности (особенно если в анамнезе были беременности в предыдущие два года), а железо, содержащееся в пище, не способно восполнить дефицит. Лечение легких форм анемии проводится амбулаторно, среднетяжелой и тяжелой форм — в стационаре.

Таблица 27.3

Содержание железа в пищевых продуктах

Количество железа на 100 г продукта, мг	Продукты
5–15	Печень, овсяная крупа, фасоль, бобы, соя
1–5	Яйца, мясо, рыба, шпинат, чернослив, абрикосы, хлеб
< 1	Молоко, картофель, морковь, свекла, яблоки

Поскольку всасывание железа из пищевых продуктов ограничено, основу лечения должны составлять препараты железа.

При лечении железодефицитной анемии во время беременности необходимо учитывать следующие факторы.

1. Препаратами выбора для лечения анемии во время беременности являются пероральные препараты железа. Назначение парентеральных форм актуально лишь при неэффективности таблетированных препаратов, а также патологиях желудочно-кишечного тракта, препятствующих нормальному усвоению железа.
2. Необходима достаточная продолжительность насыщающего курса терапии (не менее 1–1,5 мес.) после нормализации показателей гемоглобина.

В случаях назначения препаратов железа в эффективной дозе первые изменения в картине крови (увеличение числа ретикулоцитов) наблюдаются на 7–10-й день после начала лечения. Повышение уровня гемоглобина на 50% происходит приблизительно в течение месяца. В ряде случаев сроки нормализации показателей гемоглобина затягиваются до 6 нед. Иногда наблюдается резкое скачкообразное повышение уровней гемоглобина. Эти индивидуальные колебания процессов нормализации гемоглобина могут быть обусловлены выраженностью ЖДА, степенью истощения запасов железа, а также не полностью устраненной причиной анемии (хронические кровопотери и др.). Однако возобновление запасов железа происходит позже, поэтому после восстановления уровня гемоглобина для пополнения запасов железа в организме необходимо продолжение лечения в течение еще 2 мес. в меньших дозах.

akusherstvo.ru

Необходимость длительного приема препаратов железа предъявляет и особые требования к ним, особенно у женщин с тромбофилией и осложненным течением гестационного процесса.

В идеале железосодержащий препарат должен:

- обладать минимальным количеством побочных эффектов;
- иметь простую схему применения;
- оптимальное содержание железа;
- желательно наличие факторов, усиливающих всасывание и стимулирующих гемопоэз.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлен широкой спектр препаратов, которые различаются по содержанию в них железа, лекарственной формой, наличием в них дополнительных компонентов.

Различают 2 группы препаратов железа:

- ионные железосодержащие препараты (сульфат, фумарат, глюконат, хлорид двухвалентного железа);
- неионные соединения (протеиновый и гидроксидполимальтозный комплекс трехвалентного железа).

До последнего времени наиболее часто применяемыми в этих случаях препаратами были соли двухвалентного железа. Следует отметить, что пока не получено убедительных доказательств того, что добавление аскорбиновой кислоты, меди, марганца, молибдена улучшает воздействие железа.

При выборе препарата особое внимание необходимо уделять содержанию железа в выбранном препарате. Учитывая, что при развитии ЖДА всасывание железа увеличивается по сравнению с нормой и составляет 25–30% (при нормальных запасах железа всего 3–7%), необходимо назначать от 100 до 300 мг двухвалентного железа в сутки. Применение более высоких доз не имеет смысла, поскольку всасывание железа при этом не увеличивается. Таким образом, минимальная эффективная доза составляет 100 мг, а максимальная — 300 мг двухвалентного железа в сутки. Индивидуальные колебания в количестве необходимого железа обусловлены степенью его дефицита в организме, истощения запасов, скоростью эритропоэза, всасываемостью, переносимостью и некоторыми другими факторами.

Соли двухвалентного железа обычно хорошо всасываются в кровь, но оказывают раздражающее воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, в результате которого развиваются зависимые от дозы побочные реакции, такие как диспепсия, анорексия, тошнота, металлический вкус во рту, запоры, боли в эпигастральной области, реже — поносы. Препараты двухвалентного железа попадают в кровь путем пассивной диффузии. В просвете кишечника солевые препараты взаимодействуют с компонентами пищи и некоторыми другими лекарственными средствами, поэтому назначать их целесообразно за 1–2 ч до или после приема пищи. Эффективность усвоения этих препаратов снижается, если их запивать чаем или молоком. В большинстве случаев побочных реакций со стороны ЖКТ можно избежать при одновременном приеме препаратов двухвалентного железа с пищей, хотя эффективность всасывания железа при этом снижается, или за счет замены препарата.

Не менее опасна и потенциальная токсичность двухвалентного железа. Несмотря на то что в состав гема входит двухвалентное железо, всасываться может только трехвалентное железо, которое восстанавливается вновь в Fe^{2+} только в процессе синтеза гема. Таким образом, на 1-м этапе (в случае приема препаратов двухвалентного железа) в слизистой кишечного эпителия происходит окисление Fe^{2+} в Fe^{3+} с образованием свободных радикалов, что обусловливает потенциальную токсичность Fe^{2+}, в т.ч. и для клеток эндотелия. В присутствии двухвалентного железа перекись водорода распадается с образованием гидроксильного радикала (реакция Фентона) — соединения, обладающего выраженными прооксидантными свойствами.

Частота и тяжесть данных побочных реакций, вызываемых соединениями двухвалентного железа, обусловили необходимость разработки новых, безопасных и лучше переносимых пациентами альтернативных препаратов железа. Такими препаратами стали комплексы трехвалентного железа. К наиболее инновационным разработкам, несомненно, следует отнести соединения трехвалентного железа с белком. Белок в составе комплекса выполняет как транспортную, так и защитную функции, предотвращая взаимодействие слизистой желудка и ионов железа. Белковая оболочка преципитирует в кислой среде желудка, железо высвобождается только в двенадцатиперстной кишке, т.е. в физиологических условиях, благоприятных для всасывания железа. Крайне важно, что такой комплекс обладает хорошей абсорбцией и высокой биодоступностью. Кроме того, он высокобезопасен, поскольку в отличие от солей двухвалентного железа всасывается путем активного, а не пассивного транспорта. При насыщении организма железом его

резорбция прекращается по принципу отрицательной обратной связи, что исключает возможность передозировки и отравления.

Отсутствие взаимодействий с пищевыми продуктами, другими лекарственными средствами, контролируемая абсорбция позволяют свести побочные эффекты препаратов трехвалентного железа до уровня плацебо.

Выбор терапии ЖДА в условиях тромбофилии. Профилактика и терапия анемии у беременных с тромбофилией и осложненным течением гестационного процесса крайне важны, поскольку как гипоксический, так и сидеропенический синдромы являются факторами активации внутрисосудистого микросвертывания крови и тромбообразования.

Важен также выбор препарата, который не должен обладать потенциально прооксидантными и протромботическими свойствами, поскольку свободные радикалы являются факторами повреждения эндотелия, что сопровождается усугублением тромбофилии, повышением сосудистого тонуса (вследствие снижения естественной вазодилататорной функции эндотелия) и развитием или утяжелением гестоза и других осложнений беременности.

В настоящее время этим требованиям удовлетворяют препараты трехвалентного железа. В отличие от препаратов двухвалентного железа они не потенцируют тромбофилические нарушения и не обладают прооксидантными свойствами.

В сочетании с противотромботической терапией препараты трехвалентного железа способствуют более быстрому снижению молекулярных маркеров тромбофилии у беременных, а потому являются препаратами выбора у беременных с тромбофилией и отягощенным течением беременности (гестоз, СЗРП и пр.) при железодефицитной анемии.

Парентеральные препараты железа. Несмотря на свою высокую эффективность, применение пероральных препаратов железа не во всех случаях приводит к достижению желаемого эффекта. Причинами неэффективности терапии пероральными препаратами железа могут быть:

- отсутствие дефицита железа (неправильная трактовка природы гипохромной анемии);
- несоблюдение пациенткой назначенного режима терапии;
- недостаточная дозировка; недостаточная длительность лечения;
- нарушение всасывания назначаемых внутрь препаратов у пациентов с патологией ЖКТ;
- одновременный прием препаратов, нарушающих всасывание железа (например, антацидов, препаратов кальция);
- продолжающиеся хронические (невыявленные) кровопотери;
- сочетание ЖДА с другими анемическими синдромами (B_{12}-дефицитной, фолиеводефицитной анемией);
- наличие невыявленных сопутствующих заболеваний, сопровождающихся хроническим воспалением (хронический пиелонефрит, инфекции мочевыводящих путей).

Парентеральный путь введения препаратов железа у большинства беременных без специальных показаний следует считать нецелесообразным.

Такими показаниями могут быть: тяжелая форма железодефицитной анемии, необходимость быстрой нормализации гематологических показателей за несколько недель до родов или предстоящей операции кесарева сечения, неэффективность пероральных препаратов железа вследствие нарушений их всасывания при патологии кишечника (энтериты, состояния после резекция тонкого кишечника, обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки) или выраженном отрицательном воздействии этих препаратов на функцию желудочно-кишечного тракта, непереносимость пероральных препаратов железа. Вопрос о назначении парентеральных препаратов железа может быть рассмотрен в случаях массивных кровотечений, сопровождающихся значительным снижением уровней гемоглобина (менее 90–80 г/л).

Выбирая парентеральный способ введения препарата, следует учитывать более высокий риск тяжелых побочных эффектов, включая боли в области сердца, чувство страха, тахикардию, обильное потоотделение, выраженные аллергические реакции [Gautam C.S. et al., 2008], повышенный риск развития инфекции мочевыводящих путей, обусловленной высокой концентрацией железа в моче. Существует риск развития и тяжелых реакций: гемолиза, гипотензии, циркуляторного коллапса, рвоты, анафилактического шока.

При этом не выявлено различий по времени ответа костного мозга при пероральном или парентеральном способах введения железа.

Парентеральные препараты железа выпускаются только в трехвалентной форме. Во время беременности используется декстран железа, фумарат железа и сахарат железа (венофер). Хотя данных о токсических эффектах парентеральных препаратов железа полу-

чено не было, их применение разрешено только со II триместра беременности.

При недостаточном эффекте парентеральных препаратов в течение 2 нед. возможно присоединение рекомбинантного эритропоэтина. Однако следует помнить о том, что адекватное восстановление эритропоэза при применении эритропоэтина возможно лишь при адекватном насыщении железом. В сочетании с эритропоэтином эти препараты могут рассматриваться как альтернатива гемотрансфузии (при анемии тяжелой степени).

27.3. Фолатдефицитная и витамин-B_{12}-дефицитная анемии

27.3.1. Фолиевая кислота и витамин B_{12}. Причины их дефицита при беременности

Фолиевая кислота, наряду с железом, является важным субстратом, необходимым при кроветворении и нормальном развитии беременности. Поступая в клетку, фолиевая кислота превращается в дигидрофолат, затем в тетрагидрофолат, необходимый в процессах размножения, роста клеток, их дифференцировки.

Фолиевая кислота требуется для реакций, имеющих место при синтезе нуклеопротеинов, и метаболизма аминокислот. Анемии, развивающиеся в результате дефицита фолатов, связаны с нарушением синтеза глобиновых ДНК. Как правило, такие анемии гиперхромные макроцитарные с мегалобластным типом кроветворения. Однако следует иметь в виду, что у 70% пациентов с дефицитом фолиевой кислоты имеются сниженные запасы железа.

Растущий плод требует от матери большого расхода фолиевой кислоты. При нормальной беременности фолаты крови снижаются с уровня более 5 нг/мл до 3–5 нг/мл перед родами. Фолиеводефицитная анемия чаще всего развивается в III триместре беременности, редко бывает выраженной (Hb в пределах 80–100 г/л) и не поддается лечению препаратами железа.

Частота возникновения дефицита фолатов значительно колеблется в различных популяциях, однако при отсутствии добавочного приема фолатов их дефицит имеет место у 2–4% беременных (у 17–25% женщин при многоплодной беременности). Следует учитывать также, что до 80% женщин в возрасте от 18 до 40 лет имеют субоптимальные концентрации фолатов в крови.

Витамин B_{12} (цианокобаламин) представляет собой кофермент, необходимый для метаболизма фолатов. Как и фолиевая кислота, он требуется для реакций, имеющих место при синтезе нуклеопротеинов и метаболизма аминокислот. При дефиците витамина B_{12} нарушается нормальное созревание клеток красного ряда. В результате развивается гиперхромная макроцитарная анемия с мегалобластным типом кроветворения, аналогичная таковой при дефиците фолиевой кислоты.

Дефицит витамина B_{12} у беременных, получающих нормальное питание, встречается редко. Поступающий с пищей и абсорбируемый в кишечнике витамин B_{12} (в среднем около 4 мкг) с запасом покрывает суточную потребность в организме (1 мкг), а депо витамина B_{12} в организме (2000–5000 мкг) хватает для обеспечения потребностей организма даже в условиях недостаточного потребления витамина B_{12} с пищей в течение определенного времени (по некоторым данным, этот запас в отсутствие абсорбции в кишечнике полностью расходуется за 4 года).

Мегалобластная анемия, характерная для дефицита витамина B_{12}, подвергается обратному развитию при назначении витамина B_{12} в суточной дозе 1 мкг. Следует учитывать, что назначение фолатов в такой ситуации может маскировать дефицит B_{12}, поскольку исчезают признаки мегалобластной анемии.

Сочетание беременности и мегалобластной анемии встречается преимущественно у женщин из местностей географического распространения гиперхромных анемий: Дагестан, Азербайджан. Встречается мегалобластная анемия у 3–4 из 100 беременных с анемией.

Причинами дефицита фолатов во время беременности являются:

- недостаточность питания: для предотвращения дефицита фолатов достаточно поступления 50–300 мкг/сут свободного фолата. Однако при недостаточном питании, в частности при дефиците сырых продуктов в рационе, возможно развитие фолиеводефицитной анемии;
- многоплодная беременность: частота развития дефицита фолатов выше, что связано с относительным увеличением темпов метаболизма нуклеопротеина и аминокислот;
- иногда причиной дефицита фолатов является нарушение адсорбции в кишечнике, мешающее полноценному усвоению фолатов;
- сопутствующие патологические состояния, включая инфекции и особенно гемолитические анемии, в связи с повышенной потребностью из-за усиления темпов клеточного цикла;

studfiles.ru

Таблица 27.4

Причины развития дефицита витамина B_{12}

Причины	Комментарий
Алиментарные факторы	Вегетарианство. Дети, рожденные и питающиеся молоком матерей с дефицитом кобаламина
Мальабсорбция:	
♦ нарушение абсорбции, опосредованной внутренним фактором	Бактериальная контаминация тонкой кишки; влияние лекарств (например, колхицина); гельминтозы (*Diphyllobotrium latum*); инфекционные заболевания; нарушения захватов кобаламина внутренним фактором и энтероцитом; наследственные пернициозная анемия и нарушения абсорбции кобаламина (дефект рецепторов); операции на тонкой кишке (резекция); пернициозные анемии (отсутствие секреции внутреннего фактора) и анемия Аддисона; приобретенные заболевания тонкой кишки (спру); синдром Золингера–Эллисона.
♦ нарушение выделения кобаламина из пищи	Мальабсорбция кобаламина пищи; атрофический гастрит; операции на желудке; нарушения секреции соляной кислоты
Нарушения обмена и транспорта кобаламина	Приобретенные. Влияние оксида азота. Наследственные. Дефицит транскобаламина II. Мутации Cbl

- ♦ лекарственные препараты, нарушающие метаболизм фолиевой кислоты, например противосудорожные препараты.

Особую группу риска по дефициту фолатов (а также витаминов группы В) составляют пациентки, длительное время получавшие гормональную контрацепцию, а также курящие, злоупотребляющие кофе (более 5 чашек), пациентки с генетическими факторами риска (носители мутаций MTHFR 677C/T, 1068T/C, 1178+31T/C, 1298A/C, 1317T/C, CBS, транскобаламина), мальабсорбцией, несбалансированным питанием, диагностированной гипергомоцистеинемией и дефектом нервной трубки плода в анамнезе.

Дефицит витамина B_{12} у беременных встречается не так часто, как дефицит фолатов. Однако вероятность его развития необходимо иметь в виду у женщин, соблюдающих строгую вегетарианскую диету, а также при нарушении абсорбции из кишечника: при заболеваниях желудка, подвздошной кишки или поджелудочной железы (табл. 27.4).

Причиной мегалобластного эритропоэза, возникающего вследствие нарушения синтеза ДНК, кроме дефицита витамина B_{12} (цианокобаламина) или фолиевой кислоты, может быть недостаточность метионинсинтетазы и дигидрофолатредуктазы.

27.3.2. Клиническая картина

Сходство механизма действия и морфологических изменений красных и белых кровяных клеток вследствие дефицита фолиевой кислоты и витамина B_{12} обусловливает общность ряда клинических проявлений дефицита фолиевой кислоты и витамина B_{12}.

Клиническая картина складывается из симптомов, присущих анемии (общеанемический синдром), диспепсических расстройств, обусловленных атрофическими изменениями в слизистой оболочке языка, пищевода, желудка, кишечника.

Особенностью дефицита витамина B_{12} являются характерные изменения нервной системы в виде онемения конечностей, ползания мурашек, нарушения глубокой чувствительности, спастического парапареза, обусловленные недостаточностью другой коферментной формы витамина B_{12} (5-оксиметилкобаламина). Дефицит витамина B_{12} вызывает прогрессирующую демиелинизацию, в то время как недостаток производных фолиевой кислоты не оказывает подобного действия.

В связи с этим хотя при лечении анемии, обусловленной дефицитом одного из витаминов, может быть достигнут положительный эффект при применении другого, неправильное лечение анемии, обусловлен-

ной дефицитом витамина B_{12}, препаратами фолиевой кислоты не останавливает прогрессирующего развития неврологических поражений.

Неблагоприятное влияние дефицита фолиевой кислоты и витаминов группы В (в частности B_{12}) на течение беременности в большой степени связаны с возникающим на их фоне нарушением обмена гомоцистеина (гипергомоцистеинемией).

С повышением в плазме уровня гомоцистеина связаны многие патологические эффекты дефицита фолатов. Было отмечено следующее:

- у женщин с дефицитом фолатов, особенно в сочетании с мутациями ферментов, участвующих в обмене гомоцистеина, чаще отмечается рождение детей с синдромом Дауна;
- гипергомоцистеинемия развивается при незначительном дефиците фолатов;
- сочетание гипергомоцистеинемии и дефицита фолатов (витаминов группы В, особенно витамина B_6) — мощный фактор риска развития дефектов нервной трубки *(spina bifida)*, а также сосудистых осложнений (венозных и артериальных тромбозов, гестоза, ПОНРП, фетоплацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода, антенатальной гибели плода, ранних и поздних выкидышей).

Частота мутации MTHFR C677T в России составляет 10–20%. Показано, что при наличии мутации MTHFR C677T у плода повышается частота развития не только дефектов нервной трубки, но и таких уродств, как «заячья губа», «волчья пасть», пороки сердца.

27.3.3. Гипергомоцистеинемия: причины развития, осложнения беременности

Молекулярные механизмы влияния гипергомоцистеинемии на здоровье женщины активно изучаются в последние 20 лет. На сегодняшний день известны генетические причины и приобретенные факторы риска развития гипергомоцистеинемии, установлена ее роль в развитии артериальных и венозных тромбозов, осложнений беременности, уродств плода, повышении риска развития онкологических заболеваний. Особенностью гипергомоцистеинемии является хорошая податливость терапии при своевременном выявлении.

В 1932 г. в университете Illinois ученые Buts и Vigneaurd выделили новую аминокислоту — гомоцистеин. В 1962 г. вышла в свет публикация Carson, где впервые была проведена параллель между метаболическими нарушениями и умственной отсталостью. В моче у пациентов было выявлено значительное количество гомоцистеина. Открытое таким образом нарушение метаболизма метионина было названо гомоцистинурией. В дальнейшем в 1964 г. были опубликованы гистологические находки при гомоцистинурии, описания различных поражений сосудистой стенки и тромбозов при этом состоянии. В том же году Mudd и соавт. определили возможную причину развития гомоцистинурии при наличии дефекта гена, кодирующего фермент цистатионин-β-синтазу. Стало очевидно, что вышеуказанный дефект нарушает нормальный метаболизм метионина и приводит к значительному повышению в плазме крови метионина и гомоцистеина и снижению содержания цистеина. В 1969 г. было показано, что причиной сосудистых нарушений при мутации цистатионин-β-синтазы является повышенное содержание гомоцистеина в крови. В роли пациента выступал ребенок, умерший через 7,5 нед. после рождения. Биохимические исследования выявили значительное повышение в крови и моче ребенка концентрации гомоцистеина и цистатионина, однако вопреки ожиданиям концентрация метионина была снижена в крови и равна нулю в моче. Дальнейшие исследования показали, что имело место нарушение реметилирования гомоцистеина в метионин, при этом отмечалась метилмалоновая ацидурия и нормальная концентрация витамина B_{12} в печени, в связи с чем был сделан вывод о нарушении метаболизма витамина B_{12}.

Причины гипергомоцистеинемии. Одной из причин гипергомоцистеинемии считается повышенный уровень метаболизма гомоцистеина.

Метаболизм гомоцистеина неразрывно связан с метиониновым циклом. Синтез цитотоксичной аминокислоты гомоцистеина в больших концентрациях является результатом образования лабильных метильных групп.

Образование гомоцистеина как продукта метионинового цикла происходит во всех клетках. Большинство клеток и тканей способны реметилировать гомоцистеин (при участии фолатов, витамина B_{12}), и лишь некоторые клетки могут осуществлять процессы транссульфации (в транссульфации гомоцистеина в цистеин с помощью фермента цистатионин-β-синтазы участвует витамин B_6 в форме пиридоксоль-5-фосфата).

Концентрация гомоцистеина в плазме крови зависит от генетических факторов, физиологических особенностей организма, образа жизни, наличия сопутствующих заболеваний и приема лекарственных препаратов (схема 27.3).

akusher-info

Схема 27.3. Предрасполагающие факторы развития гипергомоцистеинемии

Концентрация гомоцистеина в крови у девочек и мальчиков в препубертате примерно одинакова и равна в среднем 5 мкмоль/л. В пубертатном возрасте происходит значительное повышение, особенно у мальчиков, и по его окончании разница между полами становится сравнимой с таковой у взрослых лиц.

В течение жизни концентрация гомоцистеина в крови повышается как у мужчин, так и у женщин. У взрослого мужчины концентрация гомоцистеина в крови на 1–2 мкмоль/л выше, чем у женщины. Причиной таких различий, возможно, является разница в количестве мышечной массы, витаминном и гормональном статусе.

Возрастные изменения могут быть связаны с нарушением функции почек, изменением фолатного статуса, в то время как половые различия определяются влиянием половых гормонов на гомоцистеин. Концентрация гомоцистеина в постменопаузе значительно выше, чем в пременопаузе. При этом показано значительное снижение концентрации гомоцистеина в крови при приеме эстрогенов как в постменопаузе, так и оральных эстрогенсодержащих контрацептивов в репродуктивном периоде.

Отмечено достоверное снижение концентрации гомоцистеина во время беременности (менее 50%), не зависимое от концентрации в крови. Это снижение происходит между первым и вторым триместрами и сохраняется затем на протяжении всей беременности. Уровень гомоцистеина после родов находится в обратной зависимости от массы плода и срока гестации. Нормализация концентрации гомоцистеина происходит в течение 2–4 дней послеродового периода. Снижение уровня гомоцистеина во время беременности можно рассматривать как физиологическую адаптацию организма матери, направленную на поддержание адекватной циркуляции крови в плаценте.

Уровень гомоцистеина в плазме крови возрастает примерно на 14% в течение 8 ч после приема пищи, богатой белком. Однако характер питания не является причиной развития гипергомоцистеинемии при нормальном содержании кобаламина и фолатов в крови. Фремингемское исследование доказало, что сниженный уровень фолатов и витаминов группы В в крови является причиной развития различных по выраженности форм гипергомоцистеинемии.

Было отмечено значительное различие в содержании гомоцистеина в крови у курящих и некурящих лиц. Более того, прослежена зависимость концентрации гомоцистеина в плазме от количества выкуриваемых за сутки сигарет. Причем содержание гипергомоцистеина в плазме крови не зависит от возраста и пола даже у людей с высоким «фолатным статусом». Плюс ко всему табачный дым содержит свободные радикалы, которые усугубляют кислородный стресс.

Прием более 6 чашек кофе в день приводит к повышению в крови гомоцистеина примерно на 2–3 мкмоль/л. Кофе, как известно, традиционно ассоциируется с нездоровым образом жизни и плохим питанием. Физическая активность и умеренное употребление алкоголя способствуют поддержанию нормальной концентрации гомоцистеина в крови. У людей, занимающихся физической культурой, концентрация гомоцистеина в плазме на 1 мкмоль/л ниже, чем у лиц, ведущих сидячий образ жизни.

Прием крепких спиртных напитков в больших количествах также способствует нарастанию количества гомоцистеина в крови. Причиной тому является инактивация метионинсинтазы ацетальдегидом. Хронический алкоголизм является одной из причин развития приобретенной гипергомоцистеинемии, особенно у лиц с несбалансированным питанием.

При сахарном диабете 1-го типа гипергомоцистеинемия сопровождается повышением концентрации креатинина и макроальбуминурией. Повышение уровня гомоцистеина в крови связано при этом с нарушением функции почек, однако и крайне низкая концентрация фолиевой кислоты также вносит свою лепту в развитие данного состояния. Умеренное повышение гомоцистеина отмечено у больных с гипотиреозом, а снижение — у больных с гипертиреозом. Причина, возможно, связана с влиянием тиреоидных гормонов на рибофлавин, функцию фолатов или синтез креатинина. Концентрация гомоцистеина значительно снижается в острую фазу инфаркта миокарда и инсульта. После инфаркта содержание гомоцистеина повышается на 40% в течение недели и держится на постоянном уровне в течение 6 мес., а затем постепенно снижается. Низкая концентрация гомоцистеина в острую фазу инфаркта, вероятно, вызвана стрессом, приводящим к гемодинамическим и гормональным изменениям.

Существуют *и генетические причины гипергомоцистеинемии.* Гетерозиготная мутация гена цистатионин-β-синтазы как причина повышения в крови концентрации гомоцистеина была впервые выявлена 30 лет назад. При дефиците цистатионин-β-синтазы повышение концентрации гомоцистеина было не столь выраженным, хотя ученые и считали, что именно оно являлось основной причиной развития сосудистой патологии у ряда больных. Более значимым наследственным дефектом, приводящим к выраженному повышению концентрации гомоцистеина в крови, был в дальнейшем признан полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы C677T (MTHFR C677T). Мутация гена метионинсинтазы, как оказалось, является причиной развития умеренной гипергомоцистеинемии.

Самым тяжелым проявлением генетических нарушений является гомоцистинурия, возникающая при сочетании дефицита нескольких ферментов метаболизма гомоцистеина, таких как цистатионин-β-синтаза, метионин и MTHFR. К нарушению функции фермента приводят около 92 аутосомно-рецессивных мутаций гена цистатионин-β-синтазы. Клиническая картина гомозиготного дефицита цистатионин-β-синтазы характеризуется эктопией хрусталика, умственной отсталостью, скелетными аномалиями и высокой частотой развития сердечно-сосудистых заболеваний, в ряде случаев приводящих к смерти еще в младенчестве. Гетерозиготный дефект гена проявляется развитием гипергомоцистеинемии средней степени.

Мутация гена MTHFR была впервые выявлена у больных с выраженным повышением в крови гомоцистеина. MTHFR катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат при участии фолиевой кислоты как кофактора. При этом состояние нарушения реметилирования гомоцистеина в метионин приводит к повышению в крови уровня гомоцистеина без повышения цистатионина и с низкой концентрацией метионина в крови. Наследуется мутация аутосомно-рецессивно и приводит к умеренной гипергомоцистеинемии.

Было показано, что при наличии данной мутации в крови и эритроцитах концентрация 5-метилентетрагидрофолата достоверно снижается, при этом возрастает концентрация 5,10-метилентетрагидрофолата, который при дефиците MTHFR в крови превращается в формилтетрагидрофолат.

Частота гомозиготной формы мутации C677T варьирует от 0–1,4% у африканцев и американцев до 15% у европейцев, жителей Среднего Востока и японцев. Частота мутации MTHFR C677T в России составляет 10–20%.

При гомозиготном дефиците MTHFR, кодируемой геном, локализованным в хромосоме 1p.36.3, отмечается преждевременное поражение сосудистой стенки, развитие тромбозов и различные поражения нервной системы. Нередки случаи смерти детей раннего возраста в связи с неврологическими осложнениями. Гомозиготная форма дефицита MTHFR ассоциируется с трехкратным увеличением риска преждевременного развития сердечно-сосудистых заболеваний.

У больных с гомозиготной формой мутации MTHFR концентрация гомоцистеина в плазме значительно повышена лишь в случае сочетанного дефицита фолатов. При нормализации концентрации фолатов в плазме, концентрация гомоцистеина соответствует таковой при гетерозиготной форме и у здоровых лиц.

С момента описания гена было открыто уже более 20 мутаций. Еще одним распространенным полиморфизмом фермента с аналогичной частотой является 1298A/C с заменой глутаминового кодона на аланиновый. При данной мутации не отмечается развития

термолабильности фермента, уровень гомоцистеина в крови не повышается, так как активность фермента составляет 68%. Однако при сочетании этой мутации с мутацией C677T концентрация гомоцистеина в крови повышается. Одним из частых полиморфизмов является мутация C559T, которая преобразовывает аргининовый кодон в терминальный, и вставочная мутация G482A, преобразовывающая аргинин в глутамин. Kang описал наиболее частую изоформу фермента, который не обладал остаточной активностью при нагревании до 46 °C. Этот термолабильный вариант сопровождается 50% потерей активности фермента. Молекулярной основой термолабильности является аутосомно-рецессивная мутация MTHFR C677T с заменой аланина на валин, приводящая к развитию гипергомоцистеинемии средней степени у взрослых лиц.

Вышеуказанная ситуация является примером состояния, при котором генетическая предрасположенность может корректироваться извне путем назначения фолиевой кислоты и витаминов группы В.

Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. Гипергомоцистеинемия занимает ведущее место в структуре тромбофилии у пациенток с синдромом потери плода, гестозами, развитием преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и тромбоэмболических осложнений во время беременности [Макацария А.Д. и др., 2003].

В норме при беременности происходит стойкое снижение уровня гомоцистеина (на 50%) начиная со II триместра беременности. Однако в исследованиях A. Var и соавт. (2003) было показано, что содержание гомоцистеина при гестозе значительно выше (в среднем 13,23 мкмоль/л), чем при физиологической беременности (4,86 мкмоль/л), тогда как в норме содержание гомоцистеина находится в пределах 4–12 мкмоль/л. Следует отметить также, что генетические формы тромбофилии чаще встречаются при гестозе, чем у женщин с неосложненной беременностью. Так, среди беременных с тяжелым гестозом у 18% обнаруживается гипергомоцистеинемия [Макацария А.Д., 2003].

Одним из механизмов повреждающего действия гомоцистеина является нарушение баланса окислительно-восстановительных реакций. Гомоцистеин в восстановленной форме реагирует с NO с образованием стабильного нитрозотиола S-нитрозогомоцистеина (SNOHO), обладающего вазодилатирующим действием и нетоксичного для эндотелия. Это способствует связыванию гомоцистеина и препятствует образованию перекиси водорода, которое опосредовано его сульфгидрильными группами. Избыток гомоцистеина подвергается аутоокислению с образованием H_2O_2, супероксидных и гидроксильных радикалов. В условиях повышенного содержания гомоцистеина его связывание с NO приводит к значительному уменьшению активности последнего. Кроме того, гомоцистеин ингибирует экспрессию эндотелиальной NO-синтазы, приводит к снижению продукции и биологической активности NO как *in vitro*, так и *in vivo*.

Гомоцистеин подавляет активность ферментов антиоксидантной системы. Так, сульфидная группа гомоцистеина служит активатором ферментов окислительной системы, содержащих ионы железа и меди. Он ингибирует экспрессию глутатионпероксидазы эндотелиальными клетками. В результате накопления перекисей активируются реакции перекисного окисления липидов. К тому же гомоцистеин участвует в реакции транссульфатирования и может замещать цистеин в реакции синтеза глутатиона. Следовательно, соотношение в клетке восстановленного и окисленного глутатиона уменьшается, что является одним из фактором угнетения антиоксидантных механизмов под действием гомоцистеина [Nelen W.L. et al., 2001].

Избыток гомоцистеина может переводиться в циклический эфир гомоцистеинтиолактон, который участвует в повреждении клеточных белков. Избыток гомоцистеина образует комплекс с ЛПНП, который захватывается макрофагами, что способствует развитию атеромы. Кроме того, исследования M.Y. Tsai и соавт. (2000) показали митогенный эффект гомоцистеина по отношению к гладкомышечным клеткам сосудов и, следовательно, его участие в еще одном механизме атерогенеза.

Участвуя в повреждения сосудистой стенки, гомоцистеин нарушает равновесие прокоагулянтных и антикоагулянтных механизмов. Под его воздействием происходит активация протромботической активности эндотелия; снижается активность тромбомодулина, гепарансульфата, уменьшается количество участков связывания и активность тканевого активатора плазминогена. Это способствует снижению активности антикоагулянтной (системы протеина С и АТ III) и фибринолитической системы. Под действием гомоцистеина усиливается экспрессия тканевого фактора, активируется фактор XII, увеличивается синтез $ТХА_2$ тромбоцитами.

Таким образом, гипергомоцистеинемия при гестозе способствует прогрессированию патологического процесса, усугубляя оксидативный стресс, усиливая эндотелиальную дисфункцию и процессы коагуля-

ции. Важно отметить, что, по данным исследования F. Nappo и соавт. (1999), применение антиоксидантов у небеременных женщин с гипергомоцистеинемией не уменьшает его влияния на окислительные процессы и развитие эндотелиальной дисфункции.

Выявлена взаимосвязь между гипергомоцистеинемией и синдромом потери плода. Частота невынашивания беременности достигает 50% у женщин с гомоцистинурией [Mudd S.H. et al., 1985]. По данным метаанализа 10 исследований, было выявлено увеличение риска прерывания беременности на ранних сроках в 2,7 раза (95% ДИ от 1,4 до 5,2) у женщин с синдромом потери плода и гипергомоцистеинемией. При наличии гомозиготного варианта мутации MTHFR TT риск синдрома потери плода возрастает, согласно оценкам, на 40% (ДИ 1,0–2,0) [Nelen W.L. et al., 2000]. Интересно, что при исследовании абортного материала после самопроизвольных прерываний беременности была с более высокой частотой выявлена гомозиготная форма мутации MTHFR TT, которая, вероятно, оказывает ключевое влияние на выживаемость плода [Zetterberg H. et al., 2002].

R.P. Steegers-Theunissen и соавт. (1991) впервые предположили возможную заинтересованность нарушения фолатзависимых процессов обмена гомоцистеина в развитии дефекта нервной трубки. В дальнейшем было показано, что риск развития *spina bifida* увеличивается при повышении концентрации гомоцистеина в крови. Прием фолиевой кислоты, в свою очередь, снижает концентрацию гомоцистеина в плазме крови беременных. R.P. Steegers-Theunissen и соавт. показали, что концентрация гомоцистеина в амниотической жидкости у новорожденных, родившихся с дефектами нервной трубки, была выше, чем у контрольной группы.

N.M. van der Put и соавт. (1995) в семьях с нарушениями нервной трубки в Дании выявили повышенную частоту полиморфизма фермента метилентетрагидрофолатредуктазы C677T (MTHFR C677T). Мутация была выявлена у 16% матерей, 10% отцов и 13% новорожденных со *spina bifida,* по сравнению с 5% в контрольной группе. Подобные результаты были получены и в других странах. В данном исследовании было показано, что риск развития *spina bifida* повышается в 7 раз при сочетании гомозиготной мутации у матери и у плода. Это доказывает влияние нарушения обмена гомоцистеина у самого плода на развитие дефекта нервной трубки.

Так, несмотря на то что дефекты нервной трубки известны человеку с древних времен и до сих пор не ясны все механизмы развития этой формы патологии, уже не вызывает сомнений, что большое значение имеют генетические факторы, дефицит фолатов и витамина B_{12}, гипергомоцистеинемия.

Большинство исследований последних лет демонстрируют роль нарушений в обмене фолатов и в метиониновом цикле; поскольку они неразрывно связаны друг с другом, то и дефекты любого кофактора (витамины группы В, фолатов) и фермента/ферментов, которые могут быть как приобретенными, так и генетически обусловленными, ведут в итоге либо к гипергомоцистеинемии, либо к стертым/выраженным формам фолиеводефицитных состояний.

Молекулярные механизмы развития дефектов нервной трубки вследствие дефицита фолатов могут включать недостаточное метилирование (гипометилирование) и важнейших метаболитов развивающегося эмбриона и/или нарушения в процессах пролиферации, модификации и апоптоза нервных клеток. Дефицит фолатов в пролиферирующих клетках ведет к разъединению нуклеотидов ДНК, способствует повышению частоты хромосомных аберраций, нарушению конформации ДНК и расхождению хромосом — отсюда и более высокий риск рождения детей с синдромом Дауна.

Умеренная и выраженная гипергомоцистеинемия, как правило, свидетельствует о выраженном дефиците фолатов. Если роль фолатов в развитии дефектов нервной трубки известна уже более 40 лет, то роль витаминов B_{12} и B_6 была установлена позже: внутриклеточный витамин B_{12} действует как фактор реметилирования гомоцистеина в метионин при участии фермента метионинсинтазы. Дефицит витамина B_{12}, таким образом, может стать причиной гипергомоцистеинемии, хотя в крови концентрация фолатов может быть нормальной или даже повышенной: такой феномен известен как «ловушка метилфолатов».

Обменные процессы с участием гомоцистеина протекают в мозге менее активно, чем в других тканях. В нервной ткани особенно тесно переплетены метаболизм фолатов и гомоцистеина. Концентрация 5'-метилтетрагидрофолата в цереброспинальной жидкости в пять раз ниже, чем в крови, таким образом, мозг особенно чувствителен к нехватке фолатов. Реметилирование гомоцистеина в метионин и формирование АдоМет обеспечивает метильными группами все жизненно важные процессы, происходящие в нервной системе.

Для протекания реакций с участием метионинсинтазы мозгу также необходим кобаламин. Это

Электронный архив

объясняется тем, что метионинсинтаза является в нервной системе единственным ферментом, способным реметилировать гомоцистеин в метионин. В случае инактивации метионинсинтазы, концентрация S-аденозингомоцистеина в мозге возрастает в несколько раз.

Реакции транссульфации в мозге не приводят к удалению гомоцистеина, так как сама транссульфация является неполной. Активность CBS в мозге составляет лишь 20% от таковой, например, в печени, а активность цистатионазы и того ниже, если не равна нулю. В эксперименте было показано, что клетки астроглии не способны переводить метионин или гомоцистеин в цистеин. При этом в мозге отмечается повышенное, по сравнению с другими тканями, содержание цистатионина.

Нервная ткань использует следующие механизмы для поддержания концентрации гомоцистеина на должном уровне:

1) реметилирование с участием метионинсинтазы при нормальном содержании кобаламина и фолатов;
2) переход гомоцистеина в цистатионин под действием CBS. Цистатионин является менее токсичным для мозга продуктом;
3) экспорт гомоцистеина в кровь.

В нервной системе, как и в других органах, нарушение обмена гомоцистеина является результатом генетических мутаций, приема различных лекарственных препаратов и других приобретенных факторов.

Гомоцистеин оказывает на нервную систему как прямое, так и опосредованное действие. Известно, что гомоцистеин, цистеин и другие серосодержащие вещества выступают в роли агонистов N-метил-D-аспартат (NMDA) подтипа глутамат-рецепторов. Через влияние на эти рецепторы нервных клеток гомоцистеин, выступая в роли нейротрансмиттера, оказывает нейротоксическое воздействие. Lipton показал, что гомоцистеин, будучи агонистом глутаматных рецепторов, является еще и частичным агонистом рецепторов глицина. Однако при нормальных концентрациях гомоцистеина его влияние на эти рецепторы, а следовательно, и токсический эффект не проявляются. При таких состояниях, как инсульт и травма мозга, когда концентрация глицина возрастает, даже незначительные концентрации гомоцистеина начинают оказывать выраженное нейротоксическое воздействие. Токсичным для нервной ткани является и действие свободных радикалов, формирующихся при повышении концентрации гомоцистеина.

Повышение концентрации гомоцистеина само по себе может приводить к поражению нервной ткани. Помимо этого, важным механизмом развития неврологических нарушений является снижение синтеза метионина и S-аденозилметионина. S-аденозилметионин участвует в более чем 100 реакциях метилирования липидов, ДНК и белков. Отмечено развитие таких патологических изменений, как расширение желудочков мозга, микрогирия, периваскулярные изменения, демиелинизация и макрофагальная инфильтрация, глиоз и астроцитоз. Возможно также развитие шизофрении, окклюзии вен сетчатки, варикозного расширения вен, диабетической ретинопатии и различных акушерских осложнений.

В последние годы заметна тенденция к генетической селекции в отношении генотипа MTHFR. Исследования показали, что частота гомозиготного генотипа среди подростков Испании значительно возросла. Это связано с активным использованием фолатов в течение последних двух декад беременности, что значительно снизило частоту выкидышей при наличии мутации у плода *in utero*. Наиболее подвержены развитию дефицита фолатов дети, женщины во время беременности и пожилые люди. Однако в развитых странах в связи с профилактическим приемом фолиевой кислоты различий между возрастными группами не отмечается.

Фолатный статус у темнокожих и латиноамериканцев значительно ниже, чем у европейцев. Этнические различия более выражены среди женщин, чем среди мужчин. Отмечено, что несмотря на риск развития дефицита фолатов во время беременности в целом концентрация фолатов в крови у женщин выше, чем у мужчин.

Концентрация гомоцистеина в крови беременной на 50–60% ниже, чем вне беременности. Возможными причинами снижения концентрации являются гемодилюция, повышение синтеза стероидов, а также потребление метионина и гомоцистеина растущим плодом.

R.P. Steegers-Theunissen и соавт. изучали обмен метионина в экстраэмбриональной и амниотической жидкости. Концентрация общего гомоцистеина в эмбриональной жидкости была значительно ниже, чем в плазме крови матери. Напротив, концентрация метионина была в 4 раза выше в экстраэмбриональной целомической жидкости и в 2 раза выше в амниотической жидкости по сравнению с плазмой крови матери.

Беременность характеризуется изменением гормонального профиля, повышением ОЦК, сердечного выброса, периферической вазодилатацией, изменением функции почек и увеличением массы тела.

Ряд исследований показал, что в крови женщин, использующих оральные контрацептивы, повышена концентрация витамина А и снижены концентрации витамина B_{12} и фолиевой кислоты. Оральные контрацептивы, содержащие менее 50 мкг эстрогенов (а все современные препараты содержат не более 35 мкг эстрогенов), нарушают кинетику фолатов. Таким образом, риск развития ДНТ и других осложнений беременности, связанных с дефицитом фолатов, витаминов группы В и гипергомоцистеинемией, выше у пациенток, которые забеременели сразу после прекращения длительного приема ОК, особенно при наличии генетических мутаций (MTHFR C677T, MTS и пр.) и в отсутствие дополнительного приема фолиевой кислоты и витаминов группы В. Если исследований, посвященных роли дефектов фолатов и гипергомоцистеинемии в генезе развития ДНП, на сегодняшний день проведено относительно немало, то исследования, посвященные роли витамина B_{12} и дефектам реметилирования с участием кобаламина, стали проводиться последние 5–10 лет.

Исследование M. Paskal и соавт., изучавших концентрации витамина B_{12} в плазме крови матерей, родивших детей со *spina bifida,* продемонстрировали, что снижение концентрации витамина B_{12} в материнской сыворотке крови менее 185 пмоль/л связано с 3,5-кратным увеличением риска рождения ребенка со *spina bifida.* Средние концентрации витамина B_{12} у матерей группы *spina bifida* были на 21% меньше по сравнению с контрольной группой, в то время как различий между концентрациями фолатов в сыворотке крови и эритроцитах, витамина B_6 и гомоцистеина не наблюдалось. Эти данные подтверждают многофакторность происхождения ДНТ и необходимость включения витамина B_{12} наряду с фолатами в профилактику ДНТ плода.

Витаминопрофилактика фолатами и витаминами группы В, а также коррекция диеты значительно снижает частоту развития пороков нервной трубки у плода. При этом терапия, направленная на снижение концентрации гомоцистеина должна быть начата еще до зачатия, так как смыкание нервной трубки приходится на 21–27-й день после зачатия, когда женщина еще может не знать о наступившей беременности. Другие органы плода, такие как сердце, закладываются позже, однако при некорригированной гипергомоцистеинемии также могут сформироваться пороки их развития. Среди прочих пороков плода при гипергомоцистеинемии наиболее часто встречаются «заячья губа» и «волчья пасть», пороки сердца, мочевыводящего тракта и конечностей.

27.3.4. Диагностика, профилактика и лечение фолиевой кислотой и витамином B_{12}

Если исходить только из определения содержания гемоглобина, то ранний диагноз недостаточности фолатов, витамин-B_{12}- и фолиеводефицитной анемии может быть затруднен. В случае легких форм уровни витаминов в крови могут быть нормальными. Кроме того, уровень сывороточного фолата напрямую зависит от состава пищи и даже может повышаться в случае небольшого гемолиза, и поэтому не всегда отражает реальные запасы фолатов в тканях. Ложноположительное снижение уровней B_{12} может наблюдаться в условиях дефицита фолатов, при приеме больших количеств витамина С, тогда как ложные повышенные уровни B_{12} бывают при заболеваниях печени, аутоиммунных заболеваниях и миелопролиферативных патологиях.

Первым указанием на наличие дефицита фолатов может явиться быстрое снижение уровня гемоглобина. Для того чтобы поставить диагноз до развития полной картины анемии, необходимо адекватное изучение эритроцитарных показателей и применение специальных диагностических тестов.

- Подъем СЭО выше 100 мкм^3, что может служить первым указанием на наличие макроцитоза, связанного с мегалобластическими изменениями. В настоящее время имеются электронные методы демонстрации распределения эритроцитов по их размеру.
- Увеличение гиперсегментации нейтрофилов, поскольку нарушается не только эритропоэз, но и миелопоэз.
- Снижение содержания гемоглобина.
- Гиперхромия по цветовому показателю, повышение содержания железа в крови, хотя дефициту фолатов может сопутствовать и недостаточность железа.
- Снижение количества эритроцитов более выражено, чем снижение гемоглобина.
- Уменьшение числа ретикулоцитов (норма 2–12‰ или 0,2–2%).
- Снижение лейкоцитов, прежде всего за счет нейтрофилов.
- Тромбоцитопения.
- Снижение уровня фолатов в сыворотке и в эритроцитах при исследовании натощак (при фолатдефицитной анемии). Изучение эритроцитарного фолата у беременных дает более точную картину, поскольку, в отличие от сывороточного фолата, снижающегося при

нормальной беременности, эритроцитарный фолат практически не снижается в течение нормальной беременности, по сравнению с небеременными (160–640 нг/мл).

- Уровень B_{12} в сыворотке ниже 50 пг/мл (при B_{12}-дефицитной анемии).
- Исключение вероятности недостаточности витамина B_{12} (и фолиевой кислоты соответственно) путем определения его содержания.

Основным диагностическим критерием B_{12}- и фолиеводефицитных форм анемии является выявление мегалобластной анемии. Однако следуют помнить о том, что дефицит B_{12} и/или фолиевой кислоты может сопровождаться железодефицитной анемией, при этом по данным общеоценочных тестов будет обнаружена «нормоцитарная анемия». Ключом к диагнозу в данном случае будет выявление в мазке периферической крови как макроцитов, так и микроцитов.

Более чувствительными и специфичными методами диагностики B_{12}- и фолиеводефицитных анемий являются непрямые методы оценки запасов B_{12} и фолатов, которые основаны на выявлении повышенных уровней молекул-предшественников, накапливающихся в условиях блокирования реакций, зависимых от B_{12}-/фолатов. В условиях B_{12}- и/или фолиеводефицитных состояний происходит накопление гомоцистеина — предшественника метионина, образующегося в цикле реметилирования. B_{12} и фолаты служат кофакторами этого цикла. Метилмалоновая кислота (ММК) является предшественником в реакции превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, катализируемой кобаламином и не зависящей от запасов фолата.

Определение уровней ММК и гомоцистеина представляет собой более ценный метод диагностики B_{12}- и фолатдефицитных состояний по сравнению с прямым измерением содержания витаминов в сыворотке крови и позволяет выявить патологию еще до развития анемии и макроцитоза при субоптимальных уровнях витамина B_{12}. Однако необходимо помнить о том, что повышение уровней гомоцистеина и/или ММК возможно в условиях почечной недостаточности, гиповолемии, мутации MTHFR C/T. Следует также отметить, что во время беременности бывают колебания уровней витамина B_{12} в сторону снижения, уровень фолатов остается стабильным или несколько снижается, уровень гомоцистеина также остается стабильным или немного повышается к III триместру беременности. Остается до конца не известным, насколько эти колебания связаны, например, с гормональным фоном, объемом циркулирующей плазмы, уровнем связывающих белков и функцией почек. Таким образом, интерпретация полученных результатов для сывороточного содержания витамина B_{12}, фолата и гомоцистеина во время беременности может быть затруднительна.

При диагностике B_{12}- и фолиеводефицитной анемии необходимо также учитывать, что макроцитоз может быть обусловлен и другими различными состояниями и причинами.

Важно отметить, что для B_{12}-дефицитной анемии, в отличие от дефицита фолата характерен нейропсихиатрический синдром (симптомы демиелинизации заднелатеральных корешков проводящих путей спинного мозга (парестезии, нарушение координации движений нижних конечностей, нарушения проприоцептивной чувствительности, слабость и/или спастический паралич, более выраженный в ногах, чем в руках, положительный симптом Бабинского) и центральной нервной системы (деменция, изменения личности, психические нарушения)).

Профилактика и лечение дефицита фолиевой кислоты и витамина B_{12}, гипергомоцистеинемии. Дефицит фолатов, витамина B_{12} и гипергомоцистеинемия — патологические состояния, своевременная диагностика которых в подавляющем большинстве случаев позволяет назначить простое, безопасное и эффективное лечение, в несколько раз снижающее риск осложнений у матери и ребенка. Согласно рекомендациям различных международных организаций (включая FDA, March of Dimes CDC Atlanta, Spina Bifida Association Public Health Service, National Academy of Science Dpto. Salud, Reino Unido Junta de Sanidad y Consumo de España (2001)), женщины с неотягощенным анамнезом (в т.ч. по ДНТ плода) должны получать 400 мкг фолиевой кислоты в сочетании с 2 мкг витамина B_{12} как минимум за 1 мес. до зачатия и на протяжении не менее I триместра беременности.

Актуальными вопросами оптимальной профилактики осложнений, связанных с дефицитом фолатов и гипергомоцистеинемией, являются длительность и дозы применения фолиевой кислоты.

Безусловно, пациенткам с ДНТ плода, тяжелыми гестозами, выкидышами в анамнезе необходимо дополнительное обследование, в частности определение концентрации гомоцистеина, в ряде случаев выявление генетических мутаций: MTHFR, MS, транскобаламина и др. Терапия предполагает более высокие дозы фолиевой кислоты (4–6 мг/сут) и 1 мг вита-

akusher-lib.ru

мина B_{12}, витамина B_6 (при дефиците пиридоксальфосфата). Поскольку B_{12}-дефицит чаще обусловлен мальабсорбцией, то рекомендовано парентеральное введение витамина B_{12} в течение 1-й недели с переходом в последующем на пероральный режим приема витаминов группы В (содержащих не менее 1 мг B_{12}) и сохранением еженедельного парентерального введения витамина B_{12} в течение 1 мес.

Более высокие дозы должны подбираться индивидуально, и эффект необходимо контролировать по уровню гомоцистеина (который должен снижаться до нормативных значений) и метилмалоновой кислоты, отражающей динамику повышения концентрации витамина B_{12}.

Профилактика ДНТ приобрела масштабы Национальных программ здоровья во многих развитых странах. Некоторые страны, такие как США и Канада, ввели в действие программу по обогащению зерновых фолатами прежде всего для снижения риска рождения детей с патологией нервной трубки. На фоне этого количество новорожденных с дефектами нервной трубки уменьшилось на 19% [Honein M.A. et al., 2001]. Ряд стран предпочитает обогащению продуктов программы, направленные на увеличение использования фолатсодержащих препаратов женщинами детородного возраста.

Добавление витамина B_{12} в 1981 г. и фолиевой кислоты в 1987 г. к употребляемым на завтрак крупам (фортификация зерновых), которые являются важной составной частью ирландской диеты (образа питания), стало причиной снижения частоты рождения детей с ДНТ в Дублине с 4,7 до 1,3 на 1 тыс. новорожденных.

В то же время более 75% случаев ДНТ, по данным многоцентрового исследования, проведенного в 33 клинических центрах Англии (обследовано 1817 женщин), можно предотвратить с помощью назначения фолиевой кислоты.

27.4. Гемолитические анемии

Гемолитические анемии — большая группа заболеваний, характеризующихся снижением средней продолжительности жизни эритроцитов (в норме 120 дней) и преобладанием интенсивности гемолиза эритроцитов в сравнении с их образованием.

Гемолиз (разрушение эритроцита) может быть внесосудистым (в селезенке, печени или костном мозге) и внутрисосудистым.

Виды гемолитических анемий

- По степени замещения разрушенных клеток новыми эритроцитами: компенсированные, некомпенсированные.
- По этиологическому фактору: первичные (генетически детерминированные), идиопатические (причина неизвестна), вторичные (приобретенные, симптоматические), например вызванные приемом ЛС.
- По течению могут быть острые, подострые, хронические.
- По типу дефекта эритроцита — мембранопатии, ферментопатии, гемоглобинопатии (табл. 27.5).

Причины гемолитических анемий. Гемолитические анемии возникают при дефектах либо самих эритроцитов (внутриклеточных факторов), либо под воздействием внешних по отношению к эритроцитам причин (внеклеточных факторов). Обычно внутриклеточные факторы наследуемые или врожденные, а внеклеточные — приобретенные.

Таблица 27.5

Виды гемолитических анемий в зависимости от характера дефекта эритроцита или патогенного воздействия

Наследственные	Приобретенные
♦ Мембранопатии эритроцитов первичные (например, наследственные сфероцитоз и эллиптоцитоз). ♦ Метаболический дефект эритроцитов (например, недостаточность Г-6-ФД и/или пируваткиназы. ♦ Гемоглобинопатии (например, талассемия; серповидно-клеточная анемия).	♦ Иммунодефициты приобретенные (например, лекарственный гемолиз, изо-, ауто-, аллоиммунный гемолиз). ♦ Механическая травма эритроцитов (например, в результате турбулентности тока крови при артериальной гипертензии, стенозе аорты, искусственных клапанах). ♦ Внутрисосудистые коагулопатии (например, ДВС, тромбоцитопеническая пурпура). ♦ Инфекции (например, малярия или эндотоксины при инфекции). ♦ Мембранопатии вторичные (например, при пароксизмальной ночной гемоглобинурии).

Примечание: Г-6-ФД — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа.

Внеклеточные причины гемолитических анемий. Микроокружение эритроцитов представлено плазмой крови и эндотелием сосудов. Присутствие в плазме крови ауто- или изоантител, токсических веществ или инфекционных агентов вызывает изменения стенки эритроцита, что приводит к его разрушению. Это наблюдается при:

- изоиммунной гемолитической анемии при эритробластозе плода;
- дефектах эндотелия сосудов — микроангиопатиях (например, при гемолитической микроангиопатической анемии); у детей она может протекать остро в виде гемолитико-уремического синдрома;
- гемоглобинурии пароксизмальной холодовой;
- гемолизе эритроцитов энзимопатического происхождения;
- назначении некоторых ЛС (например, сульфаниламидов, противомалярийных препаратов).

Внутриклеточные причины гемолитических анемий. Внутриклеточные дефекты, которые, как правило, наследуются (исключая пароксизмальную ночную гемоглобинурию), включают:

- мембранопатии (например, наследуемый сфероцитоз и эллиптоцитоз, гемоглобинурия пароксизмальная ночная);
- гемоглобинопатии (например, серповидно-клеточная анемия); известно более 300 заболеваний, обусловленных точечными мутациями генов глобинов. Дефект молекулы глобина способствует нарушению его полимеризации. Изменяются мембрана, форма эритроцита, увеличивается подверженность гемолизу;
- энзимопатии (например: повышенная активность аденозиндезаминазы (ген ADA, 102700, 20q13.11); недостаточность аденилаткиназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гексокиназы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глутатионсинтетазы, глюкозо-6-фосфат изомеразы, дифосфоглицератмутазы, пируваткиназы, фосфофруктокиназы и др., а также мутации неферментных белков).

Общий механизм лизиса эритроцитов заключается в дезорганизации фосфолипидно-белковой структуры их мембраны. Масштаб повреждений мембраны эритроцита может колебаться в широком диапазоне: от микроразрывов до декомпозиции макромолекул и образования пор. В двух последних случаях развивается каскад перечисленных ниже реакций.

- Повышение проницаемости мембран клеток эритроидного ряда (от проэритробласта до зрелого эритроцита) для ионов и органических веществ.
- Утрата клетками эритроидного ряда микро- и макромолекулярных веществ (K^+, фосфатов, ферментов и др.).
- Избыточное поступление в эритроциты Na^+, Ca^{2+}, органических соединений и воды.
- Высвобождение в цитозоль ионов, микро- и макромолекулярных соединений, ранее находившихся в митохондриях, эндоплазматической сети и других органоидах.
- Увеличение осмоляльности внутриклеточной жидкости (за счет ионов, метаболитов, липидов, углеводов, белков и их соединений).
- Ток избытка жидкости в клетки по градиенту осмотического и онкотического давлений.
- Гипергидратация эритроидных клеток, их набухание, утрата дискоидной формы, округление их (сфероцитоз).
- Разрушение эритроидных клеток: наиболее гидратированные клетки гемолизируются в просвете сосудов (внутрисосудистый гемо-

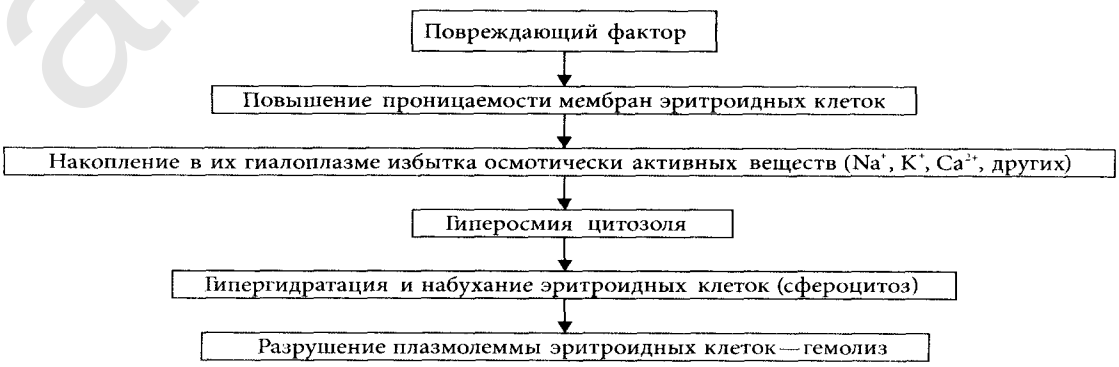


Схема 27.4. Изменения в эритроцитах, ведущие к их гемолизу

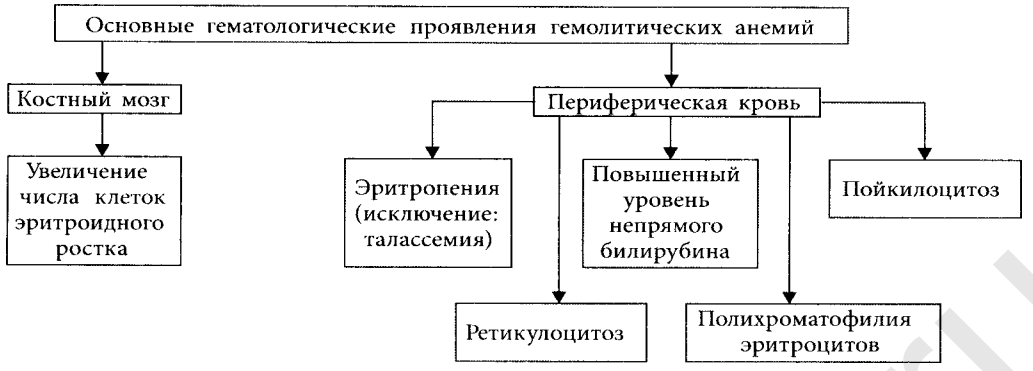


Схема 27.5. Основные гематологические проявления гемолитических анемий

лиз); менее гидратированные, но с пониженной способностью к деформации, клетки разрушаются в капиллярах тканей, синусах селезенки, печени, поглощаются и лизируются макрофагами (внутриклеточный гемолиз). При этом высвобождающийся из эритроцитов Hb трансформируется в билирубин. Он циркулирует в крови, проникает в ткани, а также выводится с экскрементами и мочой. Это манифестирует развитие гемолитической желтухи со свойственными ей расстройствами функций физиологических систем организма.

Гемолиз эритроцитов при первичных (наследуемых и врожденных) гемолитических анемиях обусловлен генетическим парциальным или сочетанным дефектом структуры их мембран (мембранопатиями), ферментов (ферментопатиями), гемоглобина (гемоглобинопатиями) (схема 27.4).

Мембранопатии характеризуются нарушением белково-липидной структуры и физико-химического состояния мембран эритроидных клеток.

Причинами мембранопатий являются генетические дефекты мембранных или околомембранных полипептидов клеток эритроидного ряда. Для гемолитических анемий вследствие мембранных дефектов характерен синтез аномальных белков (белковозависимые мембранопатии) либо аномальных липидов (липидозависимые мембранопатии).

Примерами гемолитических анемий в результате белковозависимой мембранопатии могут быть: наследственные формы сфероцитоза (болезнь Минковского–Шоффара), наследуемые эллиптоцитоз, стоматоцитоз, пиропойкилоцитоз, синдром «Rh-ноль» или гемолитические анемии вследствие липидозависимой мембранопатии, например при акантоцитозе.

- Ферментопатии. Гемолитические анемии, обусловленные ферментопатиями, характеризуются нарушением белково-липидной структуры и физико-химического состояния мембран эритроидных клеток и развиваются при генных мутациях ряда ферментов.
- Гемоглобинопатии. Описано большое число гемоглобинопатий (анемий, развивающихся вследствие нарушений синтеза глобинов), сопровождающихся проявлениями гемолитической анемии. Наиболее распространенными формами являются талассемия и серповидно-клеточная анемия.

Проявления гемолитических анемий разнообразны и в значительной степени определяются конкретным заболеванием. Наиболее общие проявления представлены на схеме 27.5.

Наиболее распространенная форма гемолитической анемии, регистрируемая во время беременности, — внутрисосудистый микроангиопатический гемолиз, который является частью HELLP-синдрома. Реже акушеры сталкиваются с гемолитической анемией, связанной с дефектами в структуре гемоглобина (серповидно-клеточная анемия, талассемия). По данным Всемирной организации здравоохранения, в целом порядка 5% взрослой части населения являются носителями мутаций гемоглобина, среди которых приблизительно 2,9% приходится на талассемию и 2,3% на серповидно-клеточную анемию.

27.4.1. Микроангиопатическая гемолитическая анемия

Микроангиопатическая гемолитическая анемия встречается во время беременности у пациенток с тяжелыми формами преэклампсии, HELLP-синдроме. Помимо таких общих проявлений преэклампси, и как отеки, протеинурия, гипертензия, характерна фрагментация эритроцитов (гемолиз), а также

Таблица 27.6

Симптомы HELLP-синдрома

Симптомы	Проявления
Специфические	Гемолиз, увеличение печеночных ферментов, тромбоцитопения
Неспецифические	Головная боль, утомление, недомогание, тошнота, рвота, боль в животе, в правом подреберье
Характерные	Желтуха, рвота с кровью, кровоизлияния в местах инъекций, нарастающая печеночная недостаточность, судороги

тромбоцитопатия и повреждение печени. Эти клинические проявления приводят к серьезным осложнениям — эклампсии, почечной недостаточности, внутричерепному кровоизлиянию, субкапсулярной гематоме, ДВС-синдрому.

Клиническая картина HELLP-синдрома характеризуется быстрым нарастанием симптомов и часто проявляется резким ухудшением состояния беременной и плода (табл. 27.6). Родоразрешение улучшает клинические и лабораторные параметры в случае HELLP-синдрома. Состояние следует дифференцировать с тромбоцитопенической пурпурой и гемолитическим уремическим синдромом.

27.5. Гемоглобинопатии: серповидно-клеточная анемия, талассемия, аутоиммунная гемолитическая, гипо- и апластическая анемии

К гемоглобинопатиям относятся анемии, развивающиеся вследствие нарушения синтеза глобинов.

Серповидно-клеточная анемия. Серповидно-клеточная анемия — наиболее часто регистрируемая наследственная гемоглобинопатия (с аутосомно-рецессивным типом наследования), характеризующаяся умеренно выраженной хронической гемолитической анемией, рецидивирующими острыми болевыми кризами и повышенной восприимчивостью к инфекционным заболеваниям (главным образом *Streptococcus pneumoniae*) вследствие образования патологического HbS. Заболевание диагностируют у 1% афроамериканцев, часто встречают в Азербайджане и Дагестане.

Причина серповидно-клеточной анемии — дефект гена *HBB* (*141900, 11p15.5, классическая мутация, наиболее часто приводящая к замене аминокислоты валина на глутаминовую кислоту в положении 6 β-цепи молекулы Hb, а также другие мутации). В результате замены образуется HbS. В венозном русле HbS полимеризуется с формированием длинных цепей, изменяющих форму эритроцитов (становятся серповидными). Серповидные эритроциты вызывают увеличение вязкости крови, стаз; создают механическую преграду в мелких артериолах и капиллярах, приводя к тканевой ишемии (с чем связаны болевые кризы). Кроме того, серповидные эритроциты менее устойчивы к механическим воздействиям, что приводит к их гемолизу.

Клиническая картина серповидно-клеточной анемии обусловлена сосудистой окклюзией (микро- и макроинфаркты, приводящие к болевым кризисам и повреждению органов), анемическим кризом как результатом острого гемолиза, аплазии эритроцитов и секвестрации селезенки, респираторным диссресс-синдромом, неврологической симптоматикой, патогенетическую основу которых составляют циркуляторные нарушения, обусловленные гемолизом и окклюзией сосудов. Характерны умеренная желтуха, трофические язвы в области лодыжек, отставание в физическом развитии (особенно у мальчиков), приапизм, предрасположенность к апластическим и гемолитическим кризам, болевые кризы, спленомегалия, холелитиаз, аваскулярные некрозы, язвы ног, остеонекроз с развитием остеомиелита. Факторы, провоцирующие криз, — переохлаждения, инфекции, дегидратация, стресс.

Гетерозиготное носительство мутации — относительно неопасное состояние, при котором можно надеяться на благополучное завершение беременности. Однако следует учитывать, что у женщин с серповидно-клеточной анемией нередко развивается почечный папиллярный некроз и инфекции мочевыделительных путей. Уровень гемоглобина у них подобен таковому у других беременных женщин.

Во всех случаях серповидно-клеточной анемии у женщины при планировании беременности необходимо оценить риск наследования имеющейся мутации и развития заболевания у ребенка. Тяжелые формы заболевания развиваются при гомозиготном варианте наследования, что возможно при наличии гетерозиготного варианта мутации у обоих родителей.

Ребенок с гомозиготным вариантом анемии начинает жизнь относительно защищенным в течение 3–6 мес., вследствие наличия гемоглобина F. С увеличением продукции гемоглобина А развивается хроническая гемолитическая анемия. Тяжесть и осложнения заболевания широко варьируют среди пациентов. Пациенты ослабленные, с частыми кризами требуют госпитального наблюдения. В других случаях осложнения клинически менее выражены, но также имеет место прогрессирующее повреждение органов. При гомозиготном варианте педиатрам следует рассмотреть вопрос о необходимости введения антипневмококковой вакцины и профилактической дозы пенициллина пролонгированного действия. Продолжительность жизни таких больных на 25–30 лет меньше, чем в общей популяции.

Анемия радикально не излечима. На втором десятилетии жизни количество кризов уменьшается, но осложнения возникают более часто (асептический некроз головки бедренной кости и другие некротические осложнения, сепсис, цереброваскулярные расстройства с неврологическими проявлениями, кардиомегалия, ретинопатия, гемосидероз). Некоторые пациенты умирают в детстве от некротических осложнений или сепсиса. Большинство больных доживают в среднем до 50 лет.

Диагностика. Уровень гемоглобина у пациентов с гомозиготным вариантом заболевания может составлять 50–120 г/л, наиболее характерна концентрация 60–100 г/л. Гемоглобин S имеет меньшую аффинность к кислороду и симптомы анемии уменьшаются при увеличении доставки кислорода тканям. Количество ретикулоцитов увеличивается, отражая степень пролиферации эритроцитов. Уровень билирубина отражает степень гемолиза. Другие нарушения функции печени могут указывать на холелитиаз и острый холецистит, вызванный хроническим гемолизом или хроническим гепатитом.

Лабораторная диагностика включает полное обследование крови, электрофорез гемоглобина (если не проводился ранее), подсчет ретикулоцитов, определение уровня ферритина, фолатов, мочевины, электролитов, тесты, определяющие функцию печени, антитела к эритроцитам.

Определение антител к эритроцитам преследует две цели: идентифицировать женщин, у которых плод и новорожденный могут иметь риск гемолиза вследствие выработки антиэритроцитарных антител, и обеспечение скрининга на наиболее общие антигены эритроцитов, которые обычно сопоставляют при необходимости гемотрансфузии. Кроме того, исследуют кровь на антитела к гепатитам (А, В, С, вирусу краснухи, пр.), выявляют возможность бессимптомной бактериурии, инфекции мочевого тракта.

Лечение. При острых болевых кризах средней степени тяжести в амбулаторных условиях: ненаркотические анальгетики (ибупрофен, парацетамол). При острых болевых кризах в стационарных условиях: наркотические анальгетики парентерально. Необходимо учитывать возможность развития дегидратации и ацидоза.

При развитии инфекции до получения результатов бактериологического исследования следует назначить антибиотик, активный в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*.

Поддерживающая терапия: трансфузии отмытых или размороженных эритроцитов, а также антикоагулянтов.

Трансплантация костного мозга.

Беременность у пациенток с серповидно-клеточной анемией. Серповидно-клеточная анемия является наиболее распространенной гемоглобинопатией, с которой можно столкнуться во время беременности.

Беременность у пациенток с серповидно-клеточной анемией является беременностью высокого риска, ведение которой требует мультидисциплинарного подхода для благополучного ее завершения для матери и плода. Характерная для болезни хроническая гемолитическая анемия и возникновение острого, опасного для жизни обтурирующего кризиса являются причиной увеличенной материнской и перинатальной заболеваемости и летальности.

Беременность у женщин с серповидно-клеточной анемией имеет значительно более высокий риск осложнений как для матери, так и для плода. Но этот риск не так велик, чтобы запрещать беременность.

Материнский риск включает увеличение обострений анемии, сосудистой окклюзии, ишемических повреждений и поражение органов как результат физиологических изменений в организме при беременности. Эти пациентки имеют повышенную частоту инфекционных поражений (грудной клетки, мочевыделительных путей), гипертензивных нарушений беременности и тромбоэмболических осложнений. Ряд исследователей указывают на повышенный риск преэклампсии, частота которой у пациенток с серповидно-клеточной анемией значительно выше.

Риск для плода включает увеличение частоты выкидышей, задержки внутриутробного развития плода, мертворождения, преждевременных родов.

Перинатальная заболеваемость и смертность широко варьируют в зависимости от региона мира, но выше, чем в общей популяции.

При ведении беременности у пациенток с серповидно-клеточной анемией важны хороший пренатальный уход и мультидисциплинарный подход (совместное ведение клинических акушеров, гематологов, анестезиологов, педиатров).

В случае частых обтурирующих осложнений и отягощенного акушерского анамнеза с профилактической целью показаны трансфузии. В связи с этим должна быть доступна совместимая кровь. Как правило, нет необходимости в назначении препаратов железа, но эти пациентки нуждаются в дополнительном приеме фолиевой кислоты, дефицит которой вторичен и обусловлен активным расходованием ее в процессе синтеза эритроцитов в костном мозге.

Родоразрешение требует внимательного отношения. Риск криза увеличивается при гипогидратации, гипоксии, ацидозе и инфекции. Роды также увеличивают риск сердечной недостаточности. Следует обеспечить адекватную аналгезию (оптимальна перидуральная анестезия) и избегать затяжных родов. Трансфузия показана при снижении гемоглобина ниже 80 г/л. Тромбопрофилактика рекомендуется у женщин с иммобилизацией и испытывающих криз во время родов. Вопрос о проведении рутинной профилактики не имеет однозначного решения. Пациенткам, у которых родоразрешение проводилось оперативно, показана физиотерапия на грудную клетку и ранняя мобилизация. Кровь пуповины должна быть отправлена в лабораторию на скрининг гемоглобинопатии.

В послеродовом периоде, учитывая повышенный риск, следует обеспечить адекватную оксигенацию, гидратацию, тщательное наблюдение в течение первых суток, мониторинг инфекции и анемического криза, тромбопрофилактики в случае индивидуального риска.

Талассемии. Талассемии — группа наследственных гемолитических анемий (гипохромных и микроцитарных), наследуемых как аутосомно-рецессивное заболевание. При талассемии одна из цепей глобина синтезируется в меньшем количестве либо совсем отсутствует, что приводит к нарушению закономерной для нормы количественной сбалансированности двух цепей глобина. Тип нарушенной цепи определяет тяжесть заболевания. Талассемии распространены в странах Средиземноморья, в Юго-Восточной Азии, Африке, Азербайджане, Грузии, Дагестане, Туркмении, Узбекистане.

Несбалансированная (т.е. не имеющая пары) цепь агрегирует и выпадает в осадок в цитозоле эритроидных клеток, в т.ч. в ретикулоцитах и эритроцитах периферической крови (тельца Хайнца).

Ядросодержащие эритроидные клетки, содержащие несбалансированные агрегированные цепи, разрушаются в костном мозге, а ретикулоциты и эритроциты, циркулирующие в крови, — в селезенке. В связи с повышенным разрушением эритроидных клеток в костном мозге и селезенке часто развивается эритропения. Вместе с тем при некоторых формах талассемии выявляется эритроцитоз, обусловленный усилением эритропоэза в ответ на разрушение эритроцитов в костном мозге. Это приводит к дисплазии и деформации костей уже в детском возрасте.

Клиническая картина. Хроническая (чаще тяжелая) анемия приводит к нарушению физического и психического развития больного. Происходит значительное увеличение печени и селезенки вследствие массивного разрушения эритроцитов, экстрамедуллярного (внекостномозгового) гемопоэза, вторичного гемохроматоза (отложение железа в клетках), возникающего при многочисленных трансфузиях. Проявления талассемий представлены на схемах 27.6–27.7.

Прогноз. Ранний тяжелый гемолиз приводит к анемии и гипоксии, что неблагоприятно отражается на развитии ребенка. При большой талассемии больные редко доживают до 20 лет. Неблагоприятен прогноз при α-талассемии, протекающей с полным отсутствием синтеза α-цепи; частых поддерживающих трансфузиях; раннем развитии гемохроматоза печени

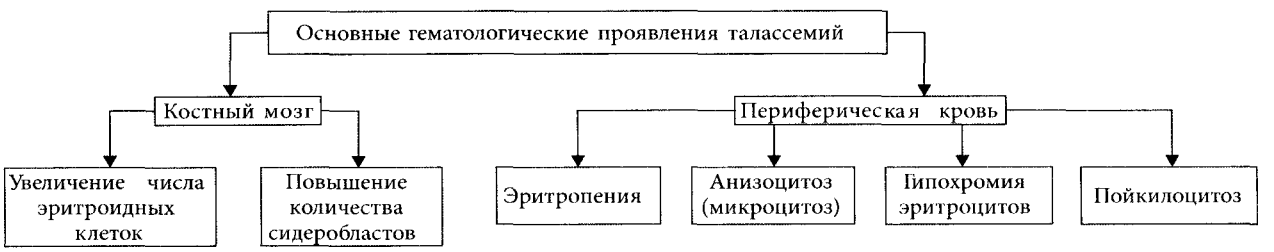


Схема 27.6. Основные гематологические проявления талассемий

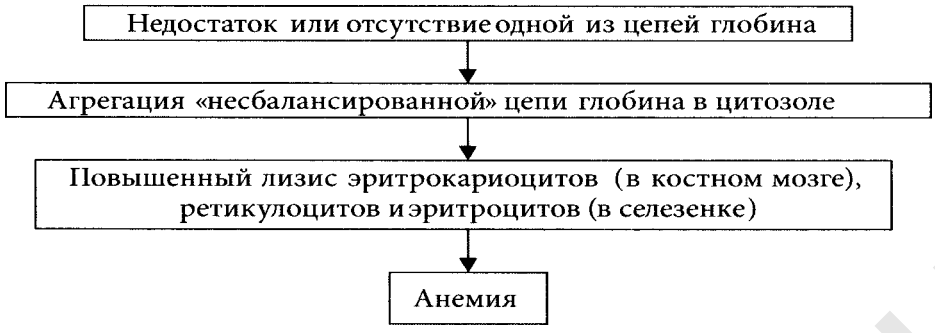


Схема 27.7. Основные звенья патогенеза талассемий

и селезенки, частых и тяжелых сопутствующих инфекционных заболеваниях. Наиболее благоприятный прогноз при бессимптомной форме гетерозиготной β-талассемии.

Существуют много точечных мутаций в гене глобина, который может вызвать незначительную β-талассемию, и это объясняет клиническую вариабельность данного состояния. Эта анемия микроцитарная и гипохромная с базофильной зернистостью эритроцитов. Уровень гемоглобина составляет 80–100 г/мл.

Диагноз талассемии нередко пропускается, и пациентов неоднократно лечат большими дозами препаратов железа, в т.ч. парентерально без эффекта. Это опасно вследствие риска осложнений (гемосидероз печени, сердца), вследствие перегрузки железом.

Диагноз β-талассемии должен подозреваться при снижении среднего объема эритроцита (MCV) до 75 fl и меньше и увеличения количества эритроцитов крови более 4,5–5,0 × 10^{12}/л. В сомнительных случаях может помочь измерение серологического ферритина и сывороточного железа. Кроме того, микроцитарная гипохромная анемия, не отвечающая на пероральный прием препаратов железа повышением уровня гемоглобина после 4 нед. терапии, во всех случаях должна вызывать подозрение на талассемию. Для пациентов с β-талассемией характерно повышение концентрации гемоглобина A_2 (HbA_2) больше, чем на 3,5%, и нормальное или увеличенное содержание железа.

Лечение. Единственный метод лечения — заместительная терапия эритроцитарной массой и спленэктомия. При тяжелой форме показана трансплантация костного мозга при наличии HLA-совместимого донора и отсутствии выраженного гемосидероза.

Беременность у пациенток с талассемией. Считается, что физиологическая перестройка организма и стресс, связанные с беременностью могут обострять симптомы талассемии. Это следует учитывать при планировании и ведении беременности. Однако специальных рекомендаций по ведению беременности, родов и послеродового периода у пациенток с талассемией не существует. Следует отметить необходимость проведения генетического исследования женщины с талассемией и ее партнера на предмет оценки риска заболевания у плода.

Аутоиммунная гемолитическая анемия. Аутоиммунная гемолитическая анемия может быть первичной и вторичной как следствие реакции иммунной системы на определенные лекарственные препараты (пенициллин, сульфат), инфекцию, аутоиммунное заболевание (системная красная волчанка), опухоли (лейкоз, лимфомы) и другие гематологические нарушения.

Обычно при иммунной гемолитической анемии у пациентов вырабатываются аутоантитела — иммуноглобулины класса G против собственных эритроцитов, что вызывает преждевременную деструкцию этих клеток. В других случаях гемолиз эритроцитов осуществляется при активации компонентов системы комплемента.

Диагноз иммунной гемолитической анемии ставиться при положительном прямом антиглобулиновом тесте (анализ Кумбса).

Лечение проводят с использованием глюкокортикоидов, некоторые пациенты подвергаются спленэктомии или применению других иммуносупрессивных агентов, таких как циклофосфамид, азатиоприн и циклоспорин. Трансфузия может требоваться пациентам при неэффективности терапии.

Самая частая причина этого расстройства у беременных — аутоиммунные нарушения. В некоторых случаях никакой причины не обнаруживается, и нарушение называют идиопатической иммунной гемолитической анемией.

Женщины с аутоиммунной гемолитической анемией должны быть консультированы до наступления

akusher.ru

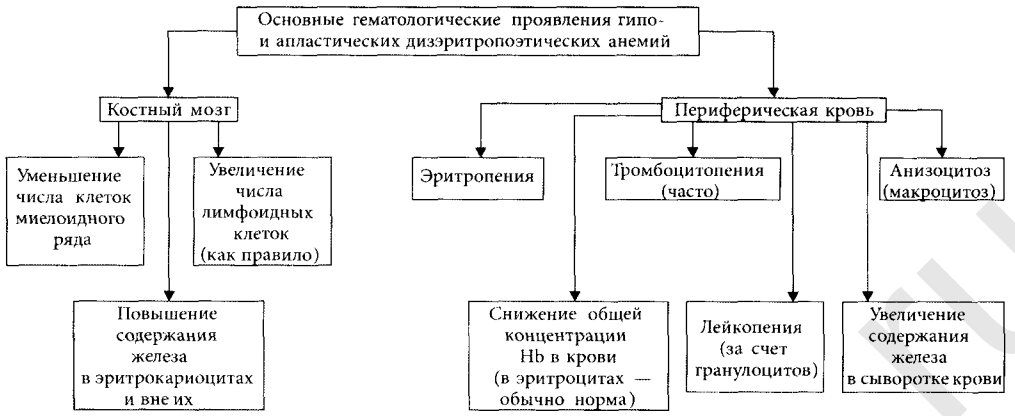


Схема 27.8. Основные гематологические проявления гипо- и апластических анемий

беременности и пролечены. Во время беременности необходимо внимательное антенатальное наблюдение с определением материнского гемоглобина и маркеров гемолиза, с добавлением стероидной терапии при необходимости.

Аутоиммунная гемолитическая анемия специфически ассоциирована с беременностью, ремиссия ее наступает после родов. Это состояние имеет тенденцию возвращаться с наступлением последующей беременности. Анемия отвечает на терапию стероидами, в большинстве случаев дети не страдают.

Гипопластическая и апластическая анемии. Данная патология считается следствием повреждения стволовых клеток, сочетающегося с подавлением функций костного мозга.

По происхождению эти анемии подразделяют на первичные (наследуемые и врожденные, например анемия Фанкони) и вторичные (приобретенные) гипо- и апластические дизэритропоэтические анемии.

Причины и патогенез. Причинами гипо- и апластических анемий являются факторы различной природы: физической (например, ионизирующего облучения), химической (чаще всего лекарственные средства, например левомицетин, бутадион, иммунодепрессанты, мепробамат, аминазин, цитостатики и др.), биологической (главным образом вирусы, например, вызывающие гепатит, инфекционный мононуклеоз и др., а также антиэритроцитарные АТ и Т-цитотоксические лимфоциты).

Так, воздействие физических факторов (например, высоких доз ионизирующей радиации) обусловливает гипоплазию костного мозга. Выраженность ее зависит от дозы облучения. В основе гипоплазии кроветворной ткани лежат необратимое повреждение и гибель стволовых клеток, вплоть до их полного исчезновения, наблюдающегося при аплазии.

Химические и биологические факторы (например, вирусы и лекарственные средства) тормозят синтез нуклеиновых кислот и белка в стволовых клетках, нарушают их клеточное и/или физико-химическое микроокружение; это ведет к расстройствам их пролиферации, повреждению и гибели стволовых клеток.

Любой из указанных механизмов (или их комбинация) обусловливает нарушение пролиферации и/или гибель стволовых гемопоэтических клеток, включая эритропоэтические. Это и ведет к развитию гипо- или апластических анемий.

Клиническая картина. Для гипо- и апластических анемий характерен комплекс изменений в костном мозге и периферической крови, приведенный на схеме 27.8.

Беременность и апластическая анемия. Апластическая анемия при беременности является редкой. Взаимосвязь между апластической анемией и беременностью не определена, согласно данным литературы предполагается, что в большинстве случаев нет строгой ассоциации. Однако у некоторых женщин беременность может играть этиологическую роль. Описаны случаи, когда диагноз апластической анемии ставился в начале беременности, со спонтанной ремиссией после родоразрешения.

Беременность может обострять депрессию костномозгового кроветворения и приводить к клиническому ухудшению.

Если острая апластическая анемия возникает в первом триместре, необходимо рассмотреть вариант ее раннего завершения. Если после завершения беременности не происходит спонтанного восстановления, требуется трансплантация костного мозга. В случае, если острая апластическая анемия диагностируется поздно, и беременность возможно довести до родоразрешения, проводится интенсивная гемато-

akusher.ru

логическая поддержка с трансфузией эритроцитарной и тромбоцитарной массы вплоть до родов. После родов проводится трансплантация костного мозга в случаях, если не произошло спонтанного выздоровления.

Есть случаи, описывающие использование антилимфоцитарного глобулина во время беременности. Но каждый случай требует индивидуального рассмотрения и определения взаимосвязи между акушерскими и гематологическими состояниями.

* * *

Анемия — распространенная форма патологии беременных, частота которой может достигать 56% в зависимости от места жительства и социально-экономического положения. Чаще возникает у повторнобеременных во II половине беременности вследствие дефицита железа, белка, аскорбиновой и фолиевой кислоты.

Дефицит железа — основная причина развития анемии у беременных (до 90% всех анемий). Другие формы анемий встречаются реже, с почти той же частотой, что и в популяции среди небеременных женщин.

Согласно рекомендациям ВОЗ, все беременные на протяжении II–III триместров беременности (в первом триместре не рекомендуется из-за возможного тератогенного воздействия на плод) и в первые 6 мес. лактации должны получать препараты железа в профилактической дозе (1 таб. перорально железосодержащего препарата из расчета содержания основного железа 30 мг/сут).

При подозрении на железодефицитный характер анемии следует определять уровень ферритина и сывороточного железа. Показателем дефицита железа является процент насыщения трансферрина менее 15%. Диагностика может включать определение сывороточных рецепторов к трансферрину, уровень которых возрастает при железодефицитных состояниях.

Для оценки железодефицитных состояний и оценки эффективности терапии используется точный и легко воспроизводимый метод подсчета гипохромных эритроцитов с помощью флоуцитометрии.

Основу лечения ЖДА составляют препараты железа. Предпочтение следует отдавать пероральным формам препаратов трехвалентного железа ввиду отсутствия у них прооксидантных и протромботических свойств, особенно у пациенток с тромбофилией и осложнениями беременности. Необходима достаточная продолжительность курса терапии (не менее 1–1,5 мес. после нормализации показателей гемоглобина).

Гиперхромная макроцитарная анемия, обусловленная дефицитом фолиевой кислоты и/или витамина B_{12}, встречается нечасто, связана с недостаточностью питания (дефицит сырых продуктов в рационе, вегетарианство), повышенной потребностью в фолиевой кислоте и/или витамине B_{12} (многоплодная беременность, сопутствующие патологические состояния (инфекции, гемолитические анемии)), нарушением адсорбции в кишечнике, приемом лекарственных препаратов, нарушающих метаболизм (например, противосудорожные препараты — метаболизм фолиевой кислоты).

Особую группу риска по дефициту фолатов и витаминов группы В составляют пациентки с генетическими факторами риска (носители мутаций MTHFR «677C/T», «1068T/C», «1178+31T/C», «1298A/C», «1317T/C», CBS, транскобаламина), диагностированной гипергомоцистеинемией и дефектом нервной трубки плода в анамнезе.

Неблагоприятное влияние дефицита фолиевой кислоты и витаминов группы В (в частности B_{12}) на течение беременности в большой степени связано с возникающим на его фоне нарушением обмена гомоцистеина (гипергомоцистеинемией).

Сочетание гипергомоцистеинемии и дефицита фолатов (витаминов группы В) — фактор риска развития сосудистых осложнений (венозных и артериальных тромбозов, гестоза, ПОНРП, фетоплацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода, антенатальной гибели плода, ранних и поздних выкидышей), а также дефектов нервной трубки (*spina bifida*), других уродств плода («заячья губа», «волчья пасть», пороки сердца), развития синдрома Дауна.

Дефицит фолатов, витамина B_{12} и гипергомоцистеинемия — патологические состояния, своевременная диагностика которых в подавляющем большинстве случаев позволяет назначить простое, безопасное и эффективное лечение, в несколько раз снижающее риск осложнений у матери и ребенка. Согласно рекомендациям различных международных организаций, женщины с неотягощенным анамнезом должны получать профилактически 400 мкг фолиевой кислоты в сочетании с 2 мкг витамина B_{12} как минимум за 1 мес. до зачатия и на протяжении не менее I триместра беременности.

Пациенткам с ДНТ плода, тяжелыми гестозами, выкидышами в анамнезе необходимо дополнительное обследование, в частности определение концентрации гомоцистеина, в ряде случаев выявление генетических мутаций (MTHFR, MS, транскобаламина и др.). Терапия предполагает более высокие дозы фолиевой кислоты (от 4 до 6 мг/сут) и 1 мг витамина B_{12}, витамина B_6 (при

дефиците пиридоксальфосфата). Поскольку B_{12}-дефицит чаще обусловлен мальабсорбцией, то рекомендовано парентеральное введение витамина B_{12} в течение 1-й недели с переходом в последующем на пероральный режим приема витаминов группы В (содержащих не менее 1 мг B_{12}) и сохранением еженедельного парентерального введения витамина B_{12} в течение 1 мес.

Наиболее распространенная форма гемолитической анемии, регистрируемая во время беременности — внутрисосудистый микроангиопатический гемолиз, который является частью HELLP-синдрома. Реже акушеры сталкиваются с гемолитической анемией, связанной с дефектами в структуре гемоглобина (серповидно-клеточная анемия, талассемия).

Беременность у пациенток с серповидно-клеточной анемией является беременностью высокого риска, ведение которой требует мультидисциплинарного подхода для благополучного ее завершения для матери и плода.

Диагноз талассемии должен подозреваться при микроцитарной гипохромной анемии, не отвечающей на пероральный прием препаратов железа повышением уровня гемоглобина после 4 нед. терапии; при снижении MCV до 75 fl и меньше и увеличении количества эритроцитов крови более 4,5–5,0 × 10^{12}/л. В сомнительных случаях следует определять уровни серологического ферритина и сывороточного железа.

Во всех случаях генетических анемий следует проводить исследования на предмет оценки риска заболевания у плода.

Самая частая причина аутоиммунной гемолитической анемии у беременных — аутоиммунные нарушения. Ведение беременности требует внимательного антенатального наблюдения с определением материнского гемоглобина и маркеров гемолиза, с добавлением стероидной терапии при необходимости.

При апластической анемии беременность противопоказана. В случае поздней диагностики, если беременность возможно довести до родоразрешения, проводится интенсивная гематологическая поддержка с трансфузией эритроцитарной и тромбоцитарной массы вплоть до родов. После родов проводится трансплантация костного мозга в случаях, если не произошло спонтанного выздоровления.

Литература

Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Талалаева И.Н. Фолатдефицитные состояния и уродства плода // Журн. рос. общ-ва акуш.-гинекол. — 2008. — № 2. — С. 42–48.

Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М. и др. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. — М.: Триада-Х, 2005.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве: Монография. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 488 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: Рук. для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 1064 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.

Alien L.H. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome // Amer. J. Clin. Nutr. — 2000. — V. 71 (5). — P. 1280–1284.

Brattstrom L., Lindgren A., Israelsson B. et al. Homocysteine and cysteine; determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects // J. Intern. Med. — 1994. — V. 236 (6). — P. 633–641.

Gautam C.S., Saha L., Sekhri K. et al. Iron deficiency in pregnancy and the rationality of iron supplements prescribed during pregnancy // Medscape J. Med. — 2008. — V. 10 (12). — P. 283.

Honein M.A., Paulozzi L.J., Mathews T.J. et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects // J.A.M.A. — 2001. — V. 285 (23). — P. 2981–2986.

Kadyrov M., Kosanke G., Kingdom J. et al. Increased fetoplacental angiogenesis during first trimester in anaemic women // Lancet. — 1998. — V. 352 (9142). — P. 1747–1749.

Malhotra M., Sharma J.B., Batra S. et al. Maternal and perinatal outcome in varying degrees of anemia // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2002. — V. 79 (2). — P. 93–100.

Malinow M.R., Bostom A.G., Krauss R.M. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association // Circulation. — 1999. — V. 99 (1). — P. 178–182.

Mudd S.H., Skovby F., Levy H.L. et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency // Amer. J. Hum. Genet. — 1985. — V. 37 (1). — P. 1–31.

Nappo F., De Rosa N., Marfella R. et al. Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and

reversal by antioxidant vitamins // J.A.M.A. — 1999. — V. 281 (22). — P. 2113–2118.

Nelen W.L. Hyperhomocysteinaemia and human reproduction // Clin. Chem. Lab. Med. — 2001. — P. 39. — P. 758–763.

Nelen W.L., Blom H.J., Steegers E.A. et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss; a meta-analysis // Fértil. Steril. — 2000. — V. 74 (6). — P. 1196–1199.

Peterson J.C., Spence J.D. Vitamins and progression of atherosclerosis in hyperhomocyst(e)inaemia // Lancet. — 1998. — V. 351 (9098). — P. 263.

Preziosi P., Prual A., Galan P. et al. Effect of iron supplementation on the iron status of pregnant women; consequences for newborns // Amer. J. Clin. Nutr. — 1997. — V. 66 (5). — P. 1178–1182.

Reveiz L., Gyte G.M., Cuervo L.G. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — V. 18 (2). — P. 3094.

Scholl T.O., Hediger M.L., Fischer R.L. et al. Anemia vs iron deficiency; increased risk of preterm delivery in a prospective study // Amer. J. Clin. Nutr. — 1992. — V. 55 (5). — P. 985–988.

Semenza J.C., Delfino R.J., Ziogas A. et al. Breast cancer risk and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism // Breast. Cancer Res. Treat. — 2003. — V. 77 (3). — P. 217–223.

Steegers-Theunissen R.P., Boers G.H., Trijbels F.J. et al. Neural-tube defects and derangement of homocysteine metabolism // New Engl. J. Med. — 1991. — V. 324 (3). — P. 199–200.

Tsai M.Y., Arnett D.K., Eckfeldt J.H. et al. Plasma homo- cysteine and its association with carotid intimal-medial wall thickness and prevalent coronary heart disease; NHLBI Family Heart Study // Atherosclerosis. — 2000. — V. 151 (2). — P. 519–524.

van der Put N.M., Steegers-Theunissen R.P, Frosst P. et al. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida // Lancet. — 1995. — V. 346 (8982). — P. 1070–1071.

Var A.R., Yildirim Y., Onur E. et al. Endothehal dysfunction in preeclampsia // Gynecol. Obstet. Invest. — 2003. — V. 56. — P. 221–224.

Welch G.N., Kolsalzo J. Homocystein and Atherosclerosis // New Engl. J. Med. — 1998. — V. 338. — P. 1024–1050.

Zetterberg H., Regland B., Palmir M. et al. Increased frequency of combined methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C mutated alleles in spontaneously aborted embryos // Europ. J. Hum. Genet. — 2002. — V. 10 (2). — P. 113–118.

akusher-ka.ru

ГЛАВА 28 БЕРЕМЕННОСТЬ И ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

28.1. Основные понятия о тромбозе. История вопроса

Несмотря на то что венозные тромбозы (ВТ) нередкое заболевание, несколько неожиданным оказался тот факт, что хорошо документированного случая заболевания, которое бы соответствовало диагнозу ВТ с современных позиций, нет в античных манускриптах. Венозный тромбоз не описывался ни Гиппократом, ни Галеном, ни Авиценной.

О том, кто впервые увидел тромб в кровеносном сосуде, мы, вероятно, никогда не узнаем: возможно, это были древние египтяне — «мумификаторы», которые считали, что ядовитые вещества всасываются из кишечника в кровь, в результате чего кровь сворачивается, образуя «твердые массы», которые затем нагнаиваются и становятся причиной различных гнойных заболеваний. Не исключено также, что древние исследователи уже могли видеть сгустки крови в сердце.

Термин «лейкофиегмазия», впервые использованный Гиппократом для описания двустороннего отека ног, вряд ли можно считать описанием ВТ: скорее всего, эти отеки были следствием сердечной недостаточности, цирроза печени или почечной недостаточности.

Первое хорошо документированное описание ВТ появилось в прекрасно иллюстрированном манускрипте XIII в., хранящемся в Национальной библиотеке Парижа. В этом манускрипте описывается случай одностороннего тромбоза глубоких вен у молодого (двадцатилетнего) жителя Нормандии по имени Рауль. После того как «опухоль», поражавшая его правое колено, распространилась на всю голень и бедро, на ноге стали появляться абсцессы. К счастью, недуг был «излечен» в течение 9 дней, проведенных в молитве. С точки зрения сегодняшней концепции тромбозов можно предположить, что у Рауля (уже в XIII в.) было тромбофилическое состояние. Возможно, имел место какой-то генетический дефект гемостаза, предрасполагающий к тромбозу, если учесть столь юный возраст, в котором манифестировал тромбоз.

В начале XVI в. появились концепции о возможности образования тромбов в сосудах и сердце, которые рассматривались в качестве причины серьезных патологических нарушений (концепция Морганьи).

В 1681 г. Willis обнаруживал тромбы в полостях сердца. А в 1726 г. Goetzius описал в своей диссертации тромбы как «полипоидные утолщения».

Внутрисердечные тромбы уже давно представляют большой интерес для врачей. В 1666 г. Malpighi описал «полипы» сердца. Он полагал, что эти полипы представляют собой тромбы, отмытые от эритроцитов. В 1507 г. Benivieni описал больного, смерть которого наступила от «туберкул», находящихся в его левом желудочке. Huxham (1809) наблюдал за группой из 20 молодых мужчин, которые после работы в Восточной Индии в 1742 г. начали страдать тяжелым астматическим кашлем. У троих из них он обнаружил «полипы монстры» в сердце. James Stewart (1817) выявил тромбы («полипы») в обоих желудочках у мужчины, скончавшегося в возрасте 30 лет. В связи

akusherlib.ru

с увеличенными размерами сердца врач предположил, что эти тромбы существовали там уже давно.

Впервые тромбоз после родов отметил в 1676 г. в Англии Richard Wiseman, который служил хирургом при дворе короля Карла II. В своей книге он описывает жену фармацевта, у которой после тяжелых родов появились отек и боль в правой ноге, распространившиеся от голени до бедра, при этом воспаления на коже не было. Констатирование этого случая стало важным в будущем, потому что R. Wiseman показал возможность прогрессирования тромбоза, но, главное, он предположил, что тромбоз был связан с системными изменениями кровотока. Иначе говоря, автор впервые выдвинул концепцию гиперкоагуляции.

Известный французский хирург Амбруаз Паре верил, что отеки ног при беременности связаны с задержкой менструальной крови. Возможно, он был первым, кто описал поверхностный тромбофлебит как осложнение варикозного расширения вен.

Eberth и Schimmelbusch (1888) связали формирование прижизненных тромбов с предположениями неизвестных авторов XVII в. о том, что тромбы появляются при избытке фибрина в крови. Однако в те времена перед исследователями возникали трудности в разграничении прижизненных тромбов и тромбов, возникших уже после смерти.

Laennec (1823) полагал, что *«глобулярные тромбы»* (*син. шаровидные тромбы*) являются распространенными тромбами в сердце: в основном представляют собой кисты. Burns (1809) заметил, что полипы левого желудочка часто сочетаются с кальцификацией коронарных артерий. Шаровидные тромбы, баллотирующие в левом предсердии, были впервые описаны William Wood в Эдинбурге в 1914 г. Организованные тромбы («тромбы на ножке» [Burns, 1809]) более характерны для левого предсердия.

Malpighi в своем докладе [Adelmann, 1966] описал разницу между прижизненными и посмертными тромбами. Однако Queye (1735) и Burns (1809) считали, что тромбы могут возникать только в течение жизни. Laennec (1823) полагал, что отличительная особенность прижизненных тромбов — их прочная связь с сосудистой стенкой. Не подозревая о возможности существования эмболий, Burns описал больного с тромбом в левом предсердии и сгустком в легочной артерии. Corvisart (1806) выявил «бородавки» на клапанах сердца, возникшие, по его мнению, еще при жизни. Так как эти разрастания были похожи на генитальные венерические бородавки, он назвал их «венерические разрастания». Однако Laennec выразил сомнение в их венерическом происхождении. Hodgson (1815) описал разрастания в виде грибов. Bichat отметил небольшие «опухоли» на митральном клапане, а Карл Рокитанский [K. Rokitansky, 1852, 1854] назвал их «глобулярными вегетациями». Hughes (1839), в свою очередь, предположил, что все эти клапанные тромбы являются следствием эндокардита.

Шаровидные тромбы встречаются достаточно редко. Они находятся обычно в предсердиях, где часто заполняют атриовентрикулярное отверстие. Подобные случаи описывали в свои трудах Ogle (1863), Legg (1878) и Recklinghausen (1885).

Огромный вклад в развитие теории тромбозов внесли J. Hunter, P. Вирхов, J.C. Eberth, C. Schimmelbusch, W. Welch, K. Rokitansky, A. Trousseau, S. Wessler, не говоря уже о современных ученых конца XX — начала XXI в., когда благодаря успехам молекулярной медицины, биохимии и биологии были открыты новые формы генетически обусловленной тромбофилии и расширены представления о молекулярных аспектах тромбообразования.

Шотландский хирург *Джон Хантер* был первым, кто описал воспаление стенки венозного сосуда — флебит — и его связь с тромбозом. В 1974 г. он предположил, что если кровь, извлеченная из организма, необратимо сворачивается, то это же она должна делать и внутри кровеносных сосудов. Он определил, что только жидкая часть крови («коагулирующая лимфа») способна сворачиваться. Джон проводил эксперименты с кровью, извлекая ее из вены и перенося в чашу, где она сворачивалась в течение 15–20 мин. Он пришел к выводу, что сосуды обладают неведомым свойством замедлять процесс свертывания крови. Им же было доказано, что добавление к крови соли Глаубера препятствовало тромбообразованию.

Хантером было создано три теории, объясняющие, почему сворачивается кровь вне сосудистого русла. Первая из них гласит: «Кровь сворачивается при замерзании». Такой вывод сделал Джон в связи с тем, что в его эксперименте у океанической рыбы при температуре 30F кровь сворачивается быстрее, чем при повышении температуры. Вторая теория гласит: «Контакт с воздухом усиливает свертывание», так как кровь в чаше, находящаяся в вакууме, сворачивалась медленнее. Третья теория гласит: «Движение уменьшает интенсивность свертывания, а неподвижное состояние ускоряет его». Эти три гипотезы не объясняли, однако, причины свертывания крови. Хантер отмечал, что коагуляцирующая лимфа сворачивается быстрее, когда она проходит через сосуды, вовлеченные

в воспалительный процесс. Кроме того, тромб может нарушать проходимость сосуда, хотя эта проходимость и восстановится со временем. Хантер был убежден, что больному с воспалительным процессом необходимо проводить кровопускания, так как слишком много крови при воспалении нарушает нормальную циркуляцию.

28.1.1. Теория тромбообразования в работах Рудольфа Вирхова

Рудольф Вирхов (1821–1902) по праву считается основателем теории тромбообразования. Ученый родился в городе Шивельбейн, в Пруссии, 13 октября 1821 г. В 1843 г. закончил в Берлине Медицинский институт Фридриха-Вильгельма. В 1847 г. вместе с Benno Reinhardt он начал изучать «Архив по патологической анатомии, физиологии и клинической медицине». Работа Р. Вирхова в области патологической анатомии особенно глубоко затрагивала проблему тромбоэмболии, в ней он впервые ввел термины «тромб», «эмбол», «фибриноген», и по праву считается их автором. Менее известна его деятельность как социального реформатора, организовавшего медицинскую политическую газету под названием «Медицинские реформы». С 1880 по 1893 г. Р. Вирхов заседал в Рейхстаге, где состоял в оппозиции к Бисмарку. Не менее интересны его антропологические и археологические исследования. Р. Вирхов скончался 5 сентября 1902 г.

Р. Вирхов считается создателем доктрины эмболии, к которой он пришел через анатомические экспериментальные и клинические исследования. Однако и до него ряд авторов предполагали о существовании эмболии. Среди них известны Bonetus, живший в XVII в., Swieten — в XVIII в., Allibert и Francois — в XIX в. В 1844 г. при аутопсии молодого человека, умершего внезапно в госпитале Шаритэ в Берлине, страдавшего ревматической лихорадкой, а также в последнее время испытывавшего сильную боль в области правого бедра, которая сопровождалась пульсацией и локальной гипертермией, Р. Вирхов выявил в вене правой голени тромб, плотно прикрепленный к сосудистой стенке. В легочной артерии располагался сгусток крови. На основании этого момента Р. Вирхов стал рассматривать в качестве причины данного состояния существование легочной эмболии. В августе 1845 г. он произвел 76 аутопсий. В 18 из них были выявлены венозные тромбы, а в 11 случаях выделены эмболы в сосудах легких и сердца. Во всех случаях эмболии имел место венозный тромб.

Тромбозы в сосудах легких были хорошо изучены в начале XIX в. Traves (1821), Lee (1835), Baron (1838), Cruveithier (1852) не раз отмечали взаимосвязь между наличием тромбов в сосудах легких и периферических венах. Мало того, они уже усматривали причину наступления внезапной смерти в острой обструкции легочной артерии. Ими же было выявлено, что тромбы возникают не только у людей, но и у животных (например, у лошадей), и могут иметь место даже в сердце. Некоторые исследователи были убеждены, что наличие тромбов (более чем в одном сосуде) указывало на генерализованную тенденцию к тромбообразованию [Hughes, 1939], на следствие отравления [K. Rokitansky, 1854] или признак системного заболевания [Humphy, 1859]. Andral и Gavarret (1840) объясняли склонность к тромбозам низкой концентрацией эритроцитов и повышенным содержанием фибриногена в крови. В 1844 г. Paget тромбы в легких относил к первичным, однако позже он согласился, что венозные тромбы могут проходить в легкие (1866).

Один из самых интересных моментов в венозном тромбозе — способность тромбов мигрировать. Однако не все эмболы проходят через артерии легких, некоторые из них могут проникать через овальное отверстие. Такие эмболы были названы «ретроградными» [Hellerm, 1870] или «парадоксальными» [Zahn, 1889].

Концепция Вирхова о тромбозе и эмболии была изложена в 1856 г. в его объемном труде «Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftl. Medicin» («Научный медицинский сборник эссе»). В нем автор описал клиническую картину и аутопсию 94 случаев. Также Р. Вирхов подробно изложил проведение 49 экспериментов на животных. В этих опытах, в основном на собаках, ученый вводил в подключичную, яремную вены или сонную артерию различные вещества, включая человеческие тромбы и тромбы из крови собак, отмытые тромбы, частички золота и пр. Отсюда исследователь стремился отграничить первичное свертывание от вторичного, а также прижизненное от посмертного.

Р. Вирхов искал причину остроты развития респираторных и неврологических расстройств при легочной эмболии. Он подвергал сомнению предположение о том, что всему причина — обеднение кровью легких, так как проходимость бронхиальных артерий всегда сохранялась. Им была выдвинута мысль о влиянии блуждающего нерва, вызывающего развитие неврологических нарушений.

Также оказалось, что на клиническую картину влияет и размер тромба. Так, крупные тромбы при-

водили к внезапной смерти, а мелкие — к атрофии части или доли легкого, пневмонии, гангрене или геморрагическому инфаркту. Повторная эмболия мелкими тромбами способна была вызвать развитие хронического бронхита или астмы.

В своей монографии «Accumulated treatis» Р. Вирхов приводит множество причин развития артериального и венозного тромбозов. Основной из них он считает воспалительные изменения сосудистой стенки. Другими важными причинами, по его мнению, были нарушения тока крови и повышение ее вязкости. Р. Вирхов выявлял тромбы в участках компрессии сосудов или инвазии в них опухолевых клеток, а также при абсцессах, наложении лигатур и переломах со смещением. Среди одного из особенных видов «компрессионных» тромбозов выделялись тромбозы при флебитах после венесекций, когда вышедшая за пределы вены кровь сдавливала сосуд извне. Р. Вирхов доказал, что дилатация сосуда также может приводить к развитию тромбоза, например при аневризмах. Однако он сомневался, что в этом случае лишь замедление тока крови играет решающую роль.

Р. Вирхов полагал, что субстратами для образования тромбов в венах могут быть венозные клапаны, а в артериях — атеросклеротические бляшки. В итоге Р. Вирхов пришел к выводу, что и изменения в самой крови способны приводить к развитию тромбоза. Эта идея была впервые выдвинута Cruveilhier (1852). Р. Вирхов отмечал развитие тромбозов при различных заболеваниях, таких как сифилис, тиф, ревматизм, экзантема, болезни мозга. Им была выдвинута теория о «ферментах свертывания», т.е. о веществах, усиливающих свертывание крови. К тому моменту уже было показано, что при различных состояниях в крови повышается содержание фибрина, следовательно, существуют такие компоненты, которые приводят к подобному подъему. Отсюда Р. Вирхов ввел новый термин «фибриноген». Сейчас его значение не соответствует представлениям Р. Вирхова в то время. Он полагал, что в крови циркулирует предшественник фибрина, который активируется до «растворимого фибрина» или «фибриногена», образующего в итоге фибриновый тромб. В его понимании фибриноген — это посредник или «профибрин».

Гипотеза Р. Вирхова о насыщенности крови кислородом и тромбозе была основана на ряде признаков, обычно наблюдаемых при тромбозах: кровь непосредственно соприкасается с воздухом (при венесекции, ампутации, удалении опухоли); орган вступает в контакт с воздухом (рана, легкое, матка); эритроциты выделяют накапливаемый кислород (лигатура, компрессия); инородные поверхности способствуют выделению эритроцитами кислорода (повреждение эндотелия, инородные материалы, находящиеся в сосудах). Первый и третий факторы, на его взгляд, были менее важными.

Р. Вирхов великолепно описал морфологию тромба: как макро-, так и микроскопическую его картину. Тромбы, по его мнению, состояли в основном из фибрина с различным содержанием эритроцитов белых клеток крови и «частичек жира». Р. Вирхов выделил три этапа в формировании тромба. Первый состоял в наслаивании слоев тромба один на другой. На втором этапе тромб уплотнялся за счет потери жидкости и ретракции. Третий этап состоял в пропитывании клетками гноя. Таким образом, возраст тромба можно было легко определить, однако надо было иметь в виду, что развитие тромба зависит от степени обструкции сосуда и количества полиморфно-ядерных лейкоцитов крови.

После того как тромб пенетрирует стенку сосуда, он становится «организованным». Старая часть тромба начинает размягчаться, а в центральной начинают образовываться каналы.

Споры вокруг триады Вирхова. Триада Вирхова часто упоминается в современной литературе. Триаду составляют поврежденный кровеносный сосуд, замедление тока крови и нарушение свертываемости. Как таковую триаду Вирхов не выдвигал, он просто обсуждал в деталях каждый из ее компонентов. По Вирхову, артериальный тромбоз подразделяется на три различных этапа: 1) экстенсивная обструкция артерии или артерий; 2) локальная обструкция; 3) ограниченный стенкой сосуда тромбоз. Третий тип обычно сопутствует атеросклеротическому поражению артерии, имеет место в области аневризм или артерий, проходящих через абсцесс. В свою очередь, тромбы на клапанах сердца возникают вследствие эндокардита в случае, если в зоне тромбоза отсутствовало поражение артерии. Р. Вирхов показал, что причина заключалась в повышенной свертываемости либо тромб представлял собой эмбол, при этом периферические тромбы являются более молодыми, и симптомы, связанные с ними, обычно развиваются внезапно. В одном случае, например, Р. Вирхов выделил тромбы на трех клапанах сердца и эмболы в легочной, верхней мезентериальной и правой подколенной артериях.

Волновал Р. Вирхова также и *вопрос о связи онкологических заболеваний и тромбоза.* Раковая опухоль

часто поражает сосудистую стенку, однако тромбы обычно бывают достаточно удалены от места расположения опухоли.

Систематизируя тромботические состояния, Р. Вирхов подразделил их на семь групп.

1. *«Марантические» тромбозы.* Связаны с хирургическими заболеваниями (рак, туберкулез, послеоперационное состояние). Такие тромбы обычно располагаются в области верхних конечностей таза или синусов мозга. Хронический воспалительный процесс в сердце обычно сопровождается тромбообразованием на клапанах и в толще трабекул.
2. *Компрессионные тромбы* в артериях и венах. Формируются вследствие замедления тока крови или обструкции в результате прорастания опухоли, наличия абсцесса, лигатуры или перелома со смещением.
3. *Дилатационные тромбозы.* Возникают в месте аневризм, телеангиэктазий.
4. *Травматические тромбозы.* Бывают также двух типов: возникающие после венесекции (в связи с «наружным тромбом», сдавливающим вену) и ампутации (когда лигированная артерия подвергается процессам ретракции и контракции с образованием статического тромба: в случае перевязки вены, протяженность тромба достигает следующего клапана).
5. *Тромбозы новорожденных.* В случае инфицирования возможно возникновение тромбоза пупочных сосудов. Тромбы также могут формироваться и превращаться в эмболы в области овального отверстия.
6. *Тромбозы в послеродовом периоде.* В норме формирование тромбов в матке необходимо для предотвращения кровотечения. Патологические тромбы различают двух типов: маточные (значительных размеров) и располагающиеся вне матки (чаще в области верхних конечностей) тромбы. Р. Вирхов объясняет возникновение тромбов наличием препятствия оттоку венозной крови от нижних конечностей, представляющего собой беременную матку.

   Впервые отек нижних конечностей после родов описал C. White в 1784 г. в своей публикации, где он указывал, что открыл это явление Boerhaave в начале XVII в. Mauriceau в 1740 г. выдвинул предположение, что отек может быть связан с рефлюксом лохий в вены ног. Puzo в 1759 г. указывал на возможность накопления молока в ногах, особенно у некормящих женщин. Молочную теорию опровергнул Denman (1782), указывая на подобные симптомы и у кормящих женщин. Hunter (1828) полагал, что ноги являются депо молока.

   C. White заметил, что отек ног у женщин возникает между 1-м днем и 5-й неделей послеродового периода, обычно он приходится на 12–15-й день после родов и не связан с ревматизмом, флегмоной и анасаркой, а также лохиями и молоком.

   По теории C. White, припухлость ног была связана с повреждением лимфатических сосудов в том месте, где голова ребенка прижимала их к костям таза. После родов происходило накопление лимфы. Для этого состояния он предложил термин *phlegnasia alba dolens puerpararum.* Одна из его пациенток скончалась от внезапного приступа астмы. Неизвестно, был ли это тромбоз или эмболия.
7. *Тромбозы при флебитах.* Р. Вирхов полагал, что сосуды способны абсорбировать различные вещества и каким-то образом запускать свертывание.

Р. Вирхов свел свою концепцию об эмболии тромба к функциональным и анатомическим нарушениям. Функциональные нарушения включали внезапную смерть, апоплексию, острый психоз, ангину (коронарных сосудов), диспноэ и острую параплегию. Среди анатомических расстройств он выделял некроз, размягчение, воспаление, геморрагию, гангрену и абсцедирование.

Несмотря на этиологическую связь гиперфибриногенемии и тромбоза, не у всех больных с тромбозом уровень фибриногена в крови был повышен. Р. Вирхов описал молодую женщину с обострением ревматизма, перитонитом, перикардитом и низким содержанием фибрина в крови. На аутопсии у нее были выявлены тромбоз вен голени и эмболия легочной артерии.

Р. Вирхов не раз отмечал, что при тяжелых инфекционных заболеваниях свертывание крови заметно ухудшается, тромбы формируются медленно. Polli (1844) полагал, что такие тромбы характеризуются «пониженной пластичностью», а Р. Вирхов называл их сгустками «парафибрина».

Не все исследователи были согласны с работами Р. Вирхова. Так, Zahn (1872, 1875) не принимал его деление тромбов на красные, белые и смешанные. Р. Вирхов считал, что красные тромбы сравнимы с *in vitro* тромбами, а белые — в своей основе имеют та-

кую же структуру, но их насыщаемость эритроцитами зависит от скорости тока крови. Zahn, в свою очередь, полагал, что образование белых тромбов обусловлено в большей мере лейкоцитами, чем процессом свертывания крови. Pitters поддержал идею Zahn, поскольку не обнаружил фибрина в белых сгустках (1876).

Споры вокруг триады Вирхова велись как до, так и после ее опубликования.

1. *Стаз* в области венозных клапанов считался ведущей причиной тромбозов среди исследователей Aschoff (1892), Cruveilhier (1852), Laennec (1823), Eberth и Schimmelbusch (1852) и др. Hayem сомневался, что стаз является единственной причиной.
2. *Нарушение свертывающей способности крови.* Beneke (1890) полагал, что к тромбозу приводит «некроз крови». K. Rokitansky уделял больше внимания повышенному содержанию фибрина в крови. Glenard, в свою очередь, отстаивал теорию воздействия воздуха или кислорода, с которой спорили многие исследователи. Richardson выявил, что соединения аммония в крови препятствуют свертыванию. Согласно этой теории, Humphry лечил аммонийными соединениями больных с тромбозами. Lister, однако, эту теорию и принципы терапии категорически не поддерживал. A. Wright и Knapp (1903) выявили повышенное содержание кальция в крови больных тифом с тромботическими осложнениями. Им они рекомендовали использовать цитрат натрия. Такая терапия была эффективна и приводила к удлинению времени свертывания. В дальнейшем исследователи выдвинули предположение, что таким больным не рекомендован прием молока, так как оно богато кальцием. В 1889 г. Hayem описал эксперимент, который позже был (1953–1955) описан и изучен Весслером. Hayem вводил *сыворотку одной собаки* в лигированную *в* двух местах яремную *вену другой собаки* сразу же или спустя 4 ч после лигирования. В обоих случаях между лигатурами сразу же формировались тромбы.
3. *Повреждение сосудистой стенки* — флебиты. По мнению Хантера, флебиты относились к основной причине тромбозов. Hodson и Paget, а также представители французской школы (Corni, Ranvier, Widal, Vaque и др.) полностью подтверждали эту теорию. Ribert (1916) считал, что без повреждения сосуда нет тромба. Однако возникало немало сомнений. Bichat (1825) описал тромбы в области аневризмы невоспалительного происхождения. Р. Вирхов также сомневался, что флебит всегда предшествует тромбозу. И в наши дни термин «тромбозы глубоких вен» давно сменил термин «тромбофлебит». По мнению Lee (1866), тромбы могут формироваться как в пораженных, так и здоровых венах; проникая через сосудистую стенку, они способны вызвать развитие воспалительного процесса. На его взгляд, невозможно отличить первичный флебит от вторичного. Микроскопическая картина вторичного флебита описана Koester (1875). Он также полагал, что тромбы в венах могут возникать и при отсутствии флебита. Humphry пошел дальше, чем Lee. Он утверждал, что в большинстве случаев флебиты вторичны по отношению к тромбозу. Cruveilhier предполагал наличие анатомических различий между первичным и вторичным флебитом. В случае, если флебит предшествовал тромбозу, тромб адгезировался на стенке сосуда, однако тромбы, приводящие к стазу, не были адгезированы. Zurhelle (1910) указывал на то, что тромбоз довольно частое явление при генерализованных инфекционных состояниях, однако он не присутствует при них постоянно. При этом тромбы могут находиться в непосредственной близости от пораженного участка или быть удаленными. Аналогичные дискуссии велись и по поводу артериитов.

Мысль о том, что кровь сворачивается внутри сосудистого русла в связи с ее температурой, движением и отсутствием контакта с воздухом, устарела. Все больше и больше исследователей убеждалось в том, что к тромбозу ведут другие механизмы, а отсутствие патологического свертывания возникает, например, в связи с тем, что сосудистая стенка «отторгает» фибрин в норме и притягивает при патологии сосуда (Beale). Ряд исследователей считали, что при повреждении сосуд выделяет предрасполагающие к тромбообразованию факторы (Хантер, Andrai, Cruveilhier). С другой стороны, Dietrich (1921) высказывался о том, что интактная интима выделяет антитромбин. О наличии антитромбина утверждал также Baumgarten (1925) и другие исследователи (Gutschy, Nolf, Doyon).

Четвертый компонент. Aschoff (1924) добавил еще и четвертый компонент в триаду Вирхова. Он утверждал, что *изменения в агглютинирующей способности клеток крови* предшествуют и сопровождают формирование тромба. Кроме того, Aschoff считал,

что укорочение времени свертывания крови не обязательное условие для возникновения тромбоза.

Дальнейшее изучение тромбов. Наличие различных по цвету тромбов долгое время оставалось загадкой, причем белые из них чаще располагаются в артериях. Понятие «белый тромб» имело двоякий смысл, что:

- это внутрисосудистый тромб, образовавшийся после оседания эритроцитов;
- он состоит из мелких нерегулярных глыбок (которые собраны преимущественно тромбоцитами), возникающих в основном у определенной группы больных с антителами к гепарину при его введении.

Структура классического белого тромба была подробно описана Welsh (1887). Р. Вирхов (1856) выдвигал предположение, что белые тромбы — это не что иное, как красные тромбы, но содержащие обесцвеченные эритроциты. Большинство исследователей полагало, однако, что белые тромбы — это отдельные структуры.

Zahn (1881), проводя эксперименты с повреждением стенок кровеносных сосудов, получал на стенках сосудов тромбы из белых кровяных клеток, окруженные гранулами фибрина. В дальнейшем он пришел к выводу, что окружающая субстанция представляла собой не фибрин, а вещества, выделяемые белыми клетками крови. По его мнению, белые тромбы — это агрегаты из лейкоцитов, в свою очередь, красные тромбы — агрегаты из эритроцитов.

Pitres (1876) соглашается с положением о том, что белые тромбы состоят из белых клеток крови, однако, по его мнению, окружающей тромб субстанций все-таки был фибрин. Такого же мнения придерживались Weigert и Cornheim.

Lower (1897) пришел к выводу, что первый этап свертывания крови представляет собой агрегацию белых клеток крови. Baumgarten (1925) полагал, что ими могут быть как лейкоциты, так и тромбоциты.

Школой Александра Шмидта было доказано, что лейкоциты содержат субстанции, предрасполагающие к тромбообразованию. Следствием этого явилось убеждение Шмидта о том, что в создании белого тромба участвуют именно лейкоциты. Kohler (1877), ученик Шмидта, вызывал развитие тромбоза путем внутривенного введения свежей крови, не содержащей фибрина. Он связывал свертывание с ферментом фибрина (тромбином) в сыворотке крови, а также с фибринопластическими субстанциями, выделяемыми белыми клетками крови.

Противопоставление белых клеток крови тромбоцитами исчезло только после публикации работы Bizzozero. Giulio Bizzozero (1846–1901) работал с Р. Вирховым в Берлине. В 1873 г. он стал профессором патологии в Турине (Turin), а позднее и профессором гистологии. Его научные исследования касались прежде всего кровеносной и костной систем, а также патологии лимфатических узлов. В 1882 г. Bizzozero дает название тромбоцитам и описывает их вклад в процесс свертывания крови и развитие тромбозов *in vivo*. Начиная с 1867 г. и до самой смерти, Bizzozero посвятил свою жизнь изучению тромбоцитов и их роли в развитии тромбоза. Он также идентифицировал гигантские клетки в костном мозге в 1869 г., однако не мог себе и представить, что именно они являются источниками эритроцитов.

Bizzozero обобщил все сообщения, касающиеся возникновения белых тромбов. Автор изучал мезентериальные сосуды в микроскопе у живых кроликов и свиней. При этом он не видел непосредственно клетки крови, но при компрессии артериол его внимание было обращено на эритроциты, лейкоциты и элементы «другого рода». Эти элементы представляли собой мелкие клетки, плоские в виде диска. При извлечении крови из кровеносного сосуда эти клетки быстро формировали группы из трех-четырех клеток. Клетки начинали «сжиматься» и образовывать выросты на своей поверхности, а небольшие их агрегаты — обволакиваться нитями фибрина с формированием тромбоцитарного тромба.

Многочисленные наблюдения привели к выводу о том, что тромбоциты относятся к независимым клеткам. Они не содержат ядер, но богаты различными гранулами. Во время агрегации гранулы концентрируются определенным образом, приводя к изменению светопроводимости тромбоцитов. Образованные выросты способствуют адгезии тромбоцитов друг на друга и на инородных поверхностях.

Bizzozero пришел к выводу, что тромбоциты состоят из трех основных компонентов: гранулярной части, прозрачного компонента и невидимой части, запускающей свертывание.

Роль тромбоцитов в коагуляции также объясняла причину отсутствия свертывания крови в сосудах и быстрое ее свертывание в пробирке. Bizzozero брал пробы крови у умершего животного до того момента, пока кровь не стала сворачиваться внутри организма животного. Посмертное тромбообразование происходит благодаря агглютинации тромбоцитов. Этот же процесс наблюдался и при перевязке сосуда у живого

животного. С началом формирования тромба и изменений тромбоцитов все остальные клетки, в частности эритроциты и лейкоциты, остаются морфологически неактивными.

Bizzozero изучал тромбоциты как в организме, так и *in vitro*. Он также мог вызвать развитие белых тромбов. По его мнению, свертывание крови невозможно без участия тромбоцитов. Однако для него оставалось загадкой, для чего концентрация тромбоцитов в крови столь высока, если единственная их функция — предотвращение потери крови. Одной из его версий было наличие каких либо жизненно важных функций тромбоцитов в отношении кровеносной системы.

Также данную тему изучал George Hayem (1841–1935), который родился 24 ноября 1841 г. в Париже. В медицинский институт он поступил в 1861 г. и вскоре его с успехом закончил. В 1876 г. G. Hayem описал молодого человека, умершего после 15 лет продолжительных периодически возникающих кровотечений. Выделив на аутопсии большое количество тромбов в мелких сосудах, он диагностировал геморрагическую пурпуру.

Двумя годами позже, в 1878 г., G. Hayem выдвинул мысль о том, что в крови находятся элементы намного меньшего размера, чем эритроциты и красные клетки крови. Он назвал их «гематобластами», так как полагал, что они не что иное, как предшественники эритроцитов. G. Hayem обнаружил, что гематобласты достаточно быстро меняют свою форму и способны адгезироваться на стекле и друг с другом, образовывая глыбки. Он также нашел вещества, способные препятствовать образованию таких глыбок, тем самым получив возможность подсчитать количество гематобластов. Одним из лучших средств оказалась осмиевая кислота. По подсчетам G. Hayem количество гематобластов составило 225 000/ мм^3.

G. Hayem (наряду с Bizzozero, J.C. Eberth и C. Schimmelbusch) был одним из первых, идентифицировавших тромбоциты и изучавших их функции, включая образование гемостатической «пробки».

Важным этапом в понимании патофизиологии тромбообразования стала концепция Джозефа Карла Эберта (Joseph Carl Eberth) и его ученика Курта Шиммельбуша (Curt Schimmelbusch) в их классической монографии «Тромбоз» («Die Thrombose», 1888). В основу этой концепции были положены предыдущие представления о факторах тромбообразования Хантера, Вирхова и Цана. Эберт и Шиммельбуш, признавая роль лейкоцитов в тромбообразовании, отводили важную роль тромбоцитам, и в частности их морфологическим изменениям, характерным для этих «функциональных» клеток. Авторы подтвердили в своих исследованиях, что тромбоциты присутствуют в циркулирующей крови и отвечают за свертывание *in vitro*, а также за образование как красного, так и белого тромбов *in vivo*: тромбоциты, независимо от эритроцитов и лейкоцитов, являются составляющими тромбов.

Они изучили феномен адгезии и агрегации тромбоцитов в эксперименте и пришли к выводу, что тромбоциты претерпевают морфологические изменения с образованием «псевдоподий», благодаря чему возможна «конглютинация» — агрегация тромбоцитарных масс.

Несмотря на это, Эберт и Шиммельбуш достаточно скептически относились к предположению G. Hayem и Bizzozero, согласно которому образование любого сгустка инициируют тромбоциты. Подобно Р. Вирхову, Эберт и Шлиммельбуш считали, что тромбогенез обусловлен замедлением тока крови, повреждением сосудистой стенки и нарушениями крови (дискразия).

Они же ввели термин «гиалиновый» тромб для обозначения старых тромбов, содержащих фибрин. Карл Рокитанский (1852) описал дальнейшую эволюцию тромба (лизис, реканализация).

В контексте истории развития учения о тромбозе нельзя обойти имя Армана Труссо (1801–1867). Арман Труссо родился 14 октября 1801 г. в городе Туре, во Франции, где учился медицине и был лучшим учеником в Бретони. За время своей деятельности в должности профессора в Париже он приобрел репутацию выдающегося клинициста и преподавателя. Наряду со множеством открытых им симптомов в клинической гемостазиологии его имя связывают с «феноменом Труссо» — тромбофлебитами (*phlegmasia alba dolens*) в связи со злокачественными новообразованиями: Труссо связывал этот симптом в основном с раком желудка или висцеральной карциномой. По иронии судьбы, обнаружив у себя тромбофлебит левой ноги в 1867 г., он предопределил прогноз своего заболевания.

Впервые существование генетических факторов риска развития тромбоза было доказано в 1965 г., когда Egeberg впервые указал на снижение уровня антитромбина III у членов норвежской семьи, у которых в молодом возрасте возникали тромбозы. Однако дефицит антитромбина III лишь менее чем в 1% случаев выявляется у пациентов с первым эпизодом тромбоза и, следовательно, далеко не всегда может объяснить причину тромбоза.

Дальнейший прогресс в понимании проблемы был сделан в 1980-х годах, когда John Griffin и Charles Esmon доказали, что дефицит протеинов С и S — наследственные факторы риска тромбоэмболий. Тем не менее в большинстве случаев причина тромбозов, особенно т.н. *идиопатических,* возникающих без видимых факторов риска, оставалась неизвестной. В 1993 г. Bjorn Dahlback заметил связь между резистентностью к антикоагулянтному эффекту протеина С и развитием венозных тромбозов. Через год Rogier Bertina показал, что резистентность к активированному протеину С связана с миссенс-мутацией фактора V, что приводит к нарушению инактивации этого фактора свертывания под действием APC. Мутация по месту открытия была названа FV Leiden. Она обнаруживается приблизительно у 20% пациентов с тромбозами и у 3% лиц в общей популяции. В 1996 г. R. Bertina и его коллеги снова сделали важное сообщение — они выявили мутацию протромбина, которая, сочетаясь с FV Leiden, значительно увеличивает риск тромбозов. В совокупности эти мутации встречаются в 60–70% случаев у молодых пациентов с рецидивирующими тромбозами. В дальнейшем последовали открытия целого ряда других генетическим форм тромбофилии: мутации ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), тканевого активатора плазминогена, фибриногена и др. Также огромный вклад в понимание патогенеза тромбозов внесли Hughes (в 1987 г. ввел понятие антифосфолипидного синдрома) и Ronald Asherson (в 2002 г. описал катастрофический антифосфолипидный синдром).

Конец XX и начало XXI века знаменуется множеством открытий в области клинической и лабораторной гемостазиологии. Однако они произошли не только благодаря технологическому прогрессу и достижениям молекулярной биологии, биохимии, биофизики. Основные открытия заложены в фундаменте тех знаний, которые были накоплены в мире к сегодняшнему дню выдающимися учеными предыдущих столетий, чьи имена входят в названия многих симптомов, синдромов и болезней (т.н. *эпонимические термины*).

28.2. Факторы риска тромботических осложнений

Артериальные и венозные тромбозы, а также тромбоэмболические осложнения считаются одними из наиболее опасных для жизни осложнений различных заболеваний. Они продолжают оставаться в то же время и важнейшей причиной материнской заболеваемости и смертности. В экономически развитых странах, где в последние 30 лет удалось снизить материнскую смертность от геморрагий, эклампсии и сепсиса, тромбоэмболия легочной артерии на сегодняшний день — ведущая причина материнской смертности в акушерской практике. По обобщенным данным мировой литературы, частота тромбоэмболических осложнений во время беременности колеблется в пределах 2–5 на 1 тыс. родов.

Сама беременность представляет собой состояние, в 5–6 раз увеличивающее риск ВТ, что связано с наличием таких предрасполагающих факторов, как тенденция к стазу в результате гормональных и механических причин, состояние физиологической гиперкоагуляции в результате повышения уровня факторов свертывания в крови и ингибиции фибринолиза (табл. 28.1). Таким образом, физиологической беременности практически присуща *триада Вирхова,* предрасполагающая при неблагоприятных условиях к развитию тромбозов и тромбоэмболий. При осложненном течении беременности, родов и послеродового периода степень выраженности триады Вирхова возрастает. Так, у беременных и родильниц с экстрагенитальной патологией (ревматические пороки сердца, оперированное сердце, искусственные клапаны сердца, заболевания почек, гипертензия, гнойно-септические заболевания и пр.), а также у беременных с гестозом и родильниц с послеродовыми гнойно-септическими заболеваниями возникает ДВС-синдром, который определяет основной патологический фактор риска возникновения тромбоэмболии.

Важнейшая роль в возникновении артериальных и ВТ и тромбоэмболий принадлежит приобретенным и генетически обусловленным причинам тромбофилии, к которым относятся АФС и генетические мутации факторов свертывания или генетически обусловленные дефициты ингибиторов свертывания: мутация фактора V Leiden, мутация протромбина, дефициты антитромбина III, протеинов С и S (PC и PS) и пр. Риск тромбоэмболических осложнений во время беременности при предсуществующей тромбофилии повышается в десятки и сотни раз.

К другим факторам риска развития тромбоэмболических осложнений в акушерской практике относятся традиционные факторы риска, такие как длительная иммобилизация, ожирение и пр. (табл. 28.2).

Метод родоразрешения также относится к важному фактору. Так, согласно обобщенным данным мировой литературы, частота симптоматичного ТГВ после

akusherstvo.ru

Таблица 28.1

Уровни прокоагулянтных факторов во время нормальной беременности

Фактор свертывания	Небеременные	Поздние сроки беременности
FI — фибриноген	2–4 г/л	4,0–6,5 г/л
FII — протромбин	70–120%	100–120%
FV — акцелератор-глобулин	70–120%	100–150%
FVII — проконвертин	70–120%	150–250%
FVIII — антигемофильный глобулин, антигемофильный глобулин А	70–150%	200–500%
FIX — Кристмас-фактор, антигемофильный фактор В	70–120%	100–150%
FX — фактор Стюарта–Прауэра	70–120%	150–250%
FXI — плазменный предшественник тромбопластина	70–120%	50–100%
FXII — фактор Хагемана	70–120%	100–200%
FXIII — фибринстабилизирующий фактор, фибриназа	70–120%	35–75%

Таблица 28.2

Основные факторы риска развития тромбоэмболических осложнений в акушерской практике

Фактор риска	Комментарий
Оперативное вмешательство	Кесарево сечение, операции на беременной матке, наложение акушерских щипцов
Осложненное течение беременности, родов и послеродового периода, обусловленное заболеваниями, протекающими с ДВС-синдромом	Ревматические пороки сердца, застойная сердечная недостаточность, искусственные клапаны сердца, заболевания почек, артериальная гипертензия, гестоз, гнойно-септические заболевания
Возраст беременных старше 35 лет, а также многорожавшие	
Ожирение	
Длительные госпитализация и иммобилизация	Например, при длительном токолизе
Подавление лактации с применением эстрогенов	
Тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия в анамнезе	В т.ч. в связи с беременностью или приемом оральных контрацептивов
Антифосфолипидный синдром	
Генетически обусловленная тромбофилия	

родов через естественные родовые пути составляет в среднем 0,08–1,2%, после кесарева сечения возрастает до 2,2–3,0%. При этом экстренное кесарево сечение в большей степени увеличивает риск тромботических осложнений.

Высочайшую группу риска по развитию тромбоэмболических осложнений составляют беременные с эпизодами тромбоэмболий или тромбозов в предыдущую беременность, беременные с мультигенными формами наследственной тромбофилии (при сочетании нескольких генетических нарушений), приобретенной формы тромбофилии (АФС и пр.), а также с комбинированными формами тромбофилии (АФС + генетика).

Особо следует подчеркнуть: тот факт, что в предыдущую беременность у женщины с тромбофилией не было манифестирующего тромбоэмболизма, не исключает риск его развития в последующую беременность. При этом риск ВТЭ часто зависит от типа тромбофилии и наличия дополнительных факторов риска. Наиболее «тромбогенным» среди генетических дефектов гемостаза считается дефицит АТ III. Частота дефицита АТ III в общей популяции колеблется от 0,02 до 0,17% и выше у пациентов с ВТЭ (1,1%). Риск тромбоэмболизма у беременных с дефицитом АТ III, не получающих антикоагулянтную терапию, составляет почти 50%.

Нарушения в системах PC и PS встречаются в среднем у 0,14–0,5% в общей популяции и у 3,2% пациентов с тромбозами. Во время беременности риск развития тромбоза составляет 3–10% для пациенток

с дефицитом PC, а с PS — 0–6% (что значительно меньше, чем у пациенток с дефицитом AT III). В послеродовом же периоде риск тромбозов у женщин с дефицитом PC повышается до 7–19%, а с PS — до 7–22%. В этой связи хотелось бы заметить, что если антигенный и функциональный уровень PC во время беременности остаются практически без изменений, то показатель PS значительно снижается (свободный или функциональный PS). Уровень PS часто снижается на 25% у здоровых беременных в I, на 60% — во II и на 83–100% — в III триместрах. Следовательно, если имеются подозрения на наследственный дефицит PS во время беременности, относительно достоверные результаты об его уровне можно получить только при исследовании в течение первого месяца беременности. Одним из альтернативных вариантов может быть обследование родителей пациентки на предмет дефицита PC.

Резистентность к APC (APC-R) встречается в среднем у 3–7% населения кавказской (европейской) расы и у 20–30% пациентов с тромбозами. В большинстве случаев к причине APC-R относится мутация FV Leiden. Однако феномен APC-R может иметь место и при других мутациях FV (FV Hong-Kong, FV Cambridge; HRII-гаплотип), а также в условиях циркуляции антифосфолипидных антител и, что немаловажно, может сопровождать физиологическое течение беременности в отсутствие генетических форм тромбофилии или АФА. APC-R, по данным M. Hallak и соавт., обнаруживается у 78% женщин, перенесших ВТ при беременности, в то же время генотип FV Leiden — лишь в 46% случаев.

Недавние исследования Gerhar и соавт. по тромбофилии показали превалирование у женщин с эпизодами ВТЭ во время беременности мутации FV Leiden (43,7%), однако в контрольной группе эта мутация была обнаружена только у 7,7%. Мутация протромбина G20210A была выявлена у 16,9% женщин с ВТЭ по сравнению с 1,3% в контрольной группе. Частота комбинированных дефектов (сочетание FV Leiden + + FII G20210A) составила 9,3%, в то время как в контрольной группе — 0%. Наличие одновременно двух мутаций и более повышает риск развития тромбоза почти в 100 раз. Наличие таких дополнительных факторов риска, как дефициты AT III, PC или PS, было выявлено у 25% женщин с ВТЭ в анамнезе (по сравнению с 11% в контрольной группе).

Весьма интересны более поздние работы Hunt и соавт., в которых они изучали риск развития тромбозов во время беременности у «асимптоматичных» женщин с мутацией FV Leiden. Были обследованы 43 женщины из «симптоматичных» семей. Тромбоз во время беременности развился у 14%, при этом было сделано заключение, что риск развития тромбозов выше в послеродовом периоде.

McColl и соавт. определили, что риск развития ВТЭ во время беременности составляет для FV Leiden — 1:437, дефицита PC — 1:113, для количественного (тип 1) и функционального (тип 2) дефицита AT III — 1:28 и 1:42 соответственно.

Как уже рассматривалось ранее, состояние APC-R во время беременности обусловлено не только мутацией FV Leiden, но и другими генетическими дефектами молекулы FV, в т.ч. циркуляцией АФА. Приобретенная APC-R также может возникать в отсутствие каких-либо генетических дефектов FV или АФА, во II–III триместрах беременности в результате значительного повышения уровней FV и FVIII и снижения уровня PS, играющего, как известно, важную роль в антикоагулянтном пути PC. Точный механизм такой «физиологической» APC-R еще не полностью изучен, однако известно, что риск как ВТЭ, так и акушерских осложнений повышается.

Мутация протромбина G20210A (PtG20210A) ассоциируется с повышением уровня протромбина (активность FII достигает 130% и выше) и присутствует у 2–5% здорового населения. Эта мутация в среднем в 3 раза повышает риск ВТЭ. Риск ВТЭ во время беременности (прежде всего осложненного течения гестационного процесса) и при приеме оральных контрацептивов значительно выше. Gerhardt и соавт. в своих исследованиях показали, что как мутация FV Leiden, так и мутация протромбина G20210A относятся к самостоятельным факторам риска ВТЭ во время беременности и в пуэрперии. При сочетании же этих двух мутаций риск становится непропорционально более высоким, чем при наличии одного из этих факторов. Так, согласно предварительным данным, в западной популяции при наличии мутации FV Leiden риск ВТЭ во время беременности составляет 1:500, для мутации PtG20210A — 1:200, при сочетании же этих двух мутаций — 4,6:100!

Гипергомоцистеинемия часто является результатом гомозиготной мутации MTHFR C677T и встречается в среднем у 8–20% здорового населения. При физиологическом течении беременности уровень гомоцистеина, как правило, идет вниз. Хотя до сих пор механизм такого снижения не ясен, с нашей точки зрения, этот феномен сродни уменьшению гомоцистеина на фоне ЗГТ: повышение продукции естествен-

ных эстрогенов как во время беременности, так и ЗГТ, возможно, относится к причинам снижения уровня гомоцистеина. Хотя ряд авторов не считают мутацию MTHFR C677T фактором повышенного риска ВТЭ во время беременности, следует отметить, что эти исследователи изучали риск тромбозов при MTHFR C677T у женщин экономически развитых западных стран, где беременные уже с ранних сроков беременности получают фолиевую кислоту в качестве витаминной добавки, что способствует, в свою очередь, снижению уровня гомоцистеина. Здесь следует акцентировать также внимание на характере питания и в целом образе жизни. Наши данные свидетельствуют о повышении риска не только гестозов и синдрома потери плода, ПОНРП, но и ВТЭ. Прежде всего мы связываем такие разноречивые данные с более высокой морбидностью нашего населения, отсутствием концепции «здорового образа жизни» и, соответственно, дефицитом в пищевом рационе необходимых витаминов, антиоксидантов и в первую очередь непосредственно фолиевой кислоты.

Хотя долгое время считалось, что тромбозы и тромбоэмболические осложнения более характерны для послеродового периода, согласно последним данным, частота их почти одинакова в антепартальном и постпартальном периодах. Согласно данным S. Rutherford и соавт., среди 170 беременных без тромбоэмболических проявлений 75% ТГВ развились *ante patrum* и 50% из них — с 15 нед. беременности. В то же время риск возникновения ТЭЛА в послеоперационном периоде (после кесарева сечения) наиболее высок в первые 4–8 ч.

Относительно риска тромбоэмболических осложнений следует признать, что приобретенные факторы риска так же серьезны, как и генетические. Скрининг на наследственную и приобретенную тромбофилию должно четко ограничиваться женщинами с персональной или семейной историей тромбозов, с рано начавшимся и повторным гестозом, повторными потерями плода и мертворождениями. Последние связывают с ролью тромбофилии в патогенезе этих акушерских осложнений.

Однако, к сожалению, скрининг на приобретенную и тем более наследственную тромбофилию не всегда возможен, поскольку это требует наличия специализированной лаборатории, а с другой стороны, в редких случаях возможно развитие тромбоэмболических осложнений и у беременных, которые не входили в группу риска по тромбоэмболическим осложнениям. В таких ситуациях для своевременного предупреждения и лечения ТЭЛА необходима ранняя диагностика, а также знание клинических проявлений тромбозов, являющихся в большинстве случаев источником ТЭЛА, а также клинической симптоматики непосредственно ТЭЛА.

28.3. Клинические проявления тромбозов

Во время беременности и в послеродовом (послеоперационном) периоде существуют некоторые отличия в течении тромбозов. Так, тромбозы беременных обладают склонностью к затяжному течению, вероятно, из-за постоянного присутствия факторов риска тромбоза, в то время как в послеродовом периоде они могут лизироваться в течение нескольких дней. Половина тромбозов беременных рецидивирует в послеродовом периоде. Эмболии во время беременности наблюдаются реже, чем в послеродовом периоде, однако летальность их выше. В то же время тромбозов в послеродовом и послеоперационном периодах следует опасаться в связи с высокой частотой возникновения эмболий.

Клинические проявления ТГВ многочисленны и разнообразны, однако на основе общих симптомов можно поставить чаще только предположительный диагноз.

Все симптомы, характерные для тромбоза и тромбоэмболии, независимо от их локализации, можно условно подразделить на общие, функциональные, болевые и симптомы застоя (табл. 28.3).

Тромбоз. Учитывая, что в послеродовом периоде вегетативная симптоматика протекает в виде упорядоченной реакции восстановления, любое отклонение в этом процессе может быть признаком патологической нагрузки, в т.ч. и тромбоза.

Так, существуют классические вегетативные *общие* симптомы тромбоза — это субъективное ощущение болезни, плохого самочувствия, беспокойства, неровный высокий пульс. Особенно типична «двугорбая» постпартальная температурная реакция: после падения повышенной температуры, обусловленной родами, наступает отчетливо выраженный второй подъем температуры, вызванный тромбозом.

На наличие внутрисосудистых свертков могут указывать *функциональные* симптомы, возникающие в случаях, когда органы в области тромботических событий вследствие коллатеральных рефлексов больше не функционируют нормально.

Так, при тромбозе тазовых вен не редко выявляют субилеус, перитонизм, обстипацию, метеоризм, задержку мочи, остаточную мочу.

akusher-lib.ru

Таблица 28.3

Симптоматология тромбоэмболизма

Тромбоэмболизм	Симптомы			
	общие	функциональные	болевые	застойные
ТГВ ног и таза	«Внезапность» изменений состояния, беспокойство, страх [Scherf, 1937] Чувство стесненности Внезапное учащение пульса Подъем температуры Бледность, нарушения психики Холодный пот Головокружение, обморок Апатия Страх смерти «Вагусная» гипертония [Schwiegh, 1935] Падение артериального давления Коллапс Остановка сердца	Субилеус, илеус [Ducuing, 1929] Симптомы раздражения брюшины (перитонеальные симптомы) Метеоризм, обстипация [Lyboss, 1924] Локальное повышение температуры кожи в области флебита Исчезновение рефлексов *mm. errectores pilorum* при пробе с холодной водой Нарушение вегетативной регуляции, влажная кожа Спазмы артериальных сосудов, холодная кожа [Dabasse, 1910] Повышение венозного давления [Burch, 1943] Повышение свода стопы [Konig, Ipsen, 1931]	Боли в боках Боли при пальпации матки и при ее смещении (при влагалищном осмотре) Боли в прямой кишке, геморроидальные боли Боли в области половых губ, мочевого пузыря Боли в паху Боли в аддукторном канале [Guilhem] Боли при наложении манжеты на бедро (150 мм рт. ст.) [Lodenberg, 1954] Парестезии «Тяжесть» в ногах Боли в подколенной ямке Мышечные судороги, «рвущие» боли в икроножных мышцах [Fischer, 1952] 3 болевые точки Мейера (вдоль медиальной поверхности голени — *v. tibialis posterior*), 1939 5 болевых точек Путцера (*v. tib. post.*), 1939 Боли при наложении манжеты в нижней трети голени с нагнетанием давления 150 мм рт. ст. [Lodenberg, 1954] Боли в подошве ноги Боли при движениях пальцев ног	Отеки в области поясницы «Уплотнение» консистенции параметриев при ректовагинальном исследовании [Jeannin, 1912] «Уплотнение» консистенции прямой кишки [Niinnberger, 1934] Отек половых губ [Guilhem] Отек бедер Цианотичная окраска кожи [Sperling, 1893] Выраженный рисунок поверхностных вен [Pratt, 1950] Гидрартроз [Bridnean] «Блестящая» кожа вдоль тибиальной кости [Tschmarke] Отек голеней Уплотнение тканей [Tschmarke] «Баллотирование» икр Боли в икрах Отеки в области щиколоток Отеки тыла стопы «Голубоватый» оттенок ногтей пальцев ног
ТЭЛА	Недомогание, беспокойство [Heidemann, 1901] «Скачущий» пульс [Mahler, 1895] Подъем температуры [Michaelis, 1911] Лихорадка («двугорбый» тип) [Koller, 1954] Озноб [Conner, 1913] Высокий пульс [Merz, 1954]	Кашель Одностороннее ослабление дыхания Ослабление дыхательных шумов Шум трения плевры (25%) Инфильтраты в легких Выпот в плевральную полость (50%)	Боли в плечах, ключицах Боли в лопатках Боли при дыхании Колющие боли в груди Загрудинные боли Иррадиация болей в область сердца	Субиктеричность склер глаз (поздний симптом) Кровохарканье Цианоз Диспноэ Тахипноэ Акцент II тона над легочной артерией Острое *cor pulmonale* на ЭКГ

Примечание: ТГВ — тромбоз глубоких вен; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Тромбозы вен нижних конечностей (ног) вызывают локальное повышение температуры кожи в области флебита, исчезновение рефлексов (*mm. errectores pilorum* при пробе с холодной водой), а также вегетативные нарушения регуляции, такие как влажная кожа (чаще в области голени); спазмы артериальных сосудов (и локально, как следствие — холодная кожа), характерны повышенные температура свода стопы и, естественно, венозное давление.

Болевые симптомы возникают в случае, если наличие тромба в качестве инородного (альтерирующего) тела ведет к реактивному флебиту. Боль в боках, боли в области матки при пальпации и смещении во время влагалищного исследования наблюдаются при тромбозах тазовых вен. Характерны также геморроидальные боли, а также боли в области прямой кишки, половых губ, мочевого пузыря и в паху.

Боль вдоль вен нижних конечностей — явный признак тромбофлебита: это боли в канале аддукторов, при наложении манжеты с нагнетанием давления до 150 мм рт. ст. на нижнюю треть бедра и дистальную часть голени, ощущение «ползанья мурашек по коже» — парестезии; ощущение тяжести в ногах, боли в подколеннике, «рвущие боли» и мышечные судороги (чаще в области голеней), 3 болевые точки Мейера (вдоль медиальной поверхности голени) и 5 болевых точек Путцера (вдоль *v. tibialis posterior*), появление боли в икроножных мышцах при тыльном сгибании стопы (симптом Хоманса).

Также могут присутствовать боли при надавливании на сухожилие стопы, боли в подошве ноги и при движении пальцев ног.

Вообще следует отметить, что если появилась боль, можно предположить начало организации тромба. Внезапное усиление или рецидив болей и отека являются весьма настораживающим признаком, так как рецидивы тромбоза из-за полной облитерации венозных сосудов могут привести как к некрозам стопы, так и эмболии, в т.ч. фатальной.

Застойные симптомы — типичные поздние явления, относящиеся к показателю облитерации всех венозных оттоков. Отек боков, половых губ, бедер, в паховой области, а также уплотнение параметриев, стенки прямой кишки — все это следствие тромбоза тазовых вен.

Отек бедра, цианотическая окраска кожи, выступание поверхностных вен, блестящая кожа над тибией, отек голени и усиленный венозный рисунок на икрах встречаются при тромбозе вен нижних конечностей. Другими проявлениями этого процесса могут быть гидрартроз, уплотнение тканей ног, пассивная подвижность икры и боли в ней, отеки щиколотки, тыла стопы, а также голубоватый оттенок ногтей на ногах.

ТЭЛА. Как уже указывалось, тромбоэмболия в результате отрыва венозного тромба ведет к обструкции (полной или частичной) легочных артерий с развитием гемодинамических и респираторных расстройств, появлению неперфузируемого в результате обструкции участка легкого с формированием «мертвого пространства» и артериальной гипоксемии.

При тромбоэмболии сосудов крупного калибра развиваются гипертензия в малом круге кровообращения (в результате уменьшения емкости легочного артериального русла) и острая правосердечная недостаточность. Существенную роль при этом играет вазоконстрикция, обусловленная выбросом биологически активных веществ (тромбоксана, серотонина, гистамина) в результате рефлекторных реакций со стороны клеток крови (тромбоциты, тучные клетки и пр.).

Наиболее тяжело протекает ТЭЛА у беременных с заболеваниями сердца и легких, при застойной сердечной недостаточности. В таких случаях наиболее часто развивается инфаркт легкого. У подавляющего большинства выживших больных легочный тромбоэмбол подвергается лизису благодаря эндогенной системе фибринолиза и, конечно, антитромботической терапии. Результатом этого процесса является отсутствие симптомов и значительных осложнений. У меньшинства пациентов разрешение не происходит и эмбол подвергается фиброваскулярной организации, что вызывает нарушение тока крови в легких. Результатом этого может стать состояние, известное как хроническая легочная тромбоэмболическая гипертензия (ХЛТГ). У таких больных развиваются симптомы прогрессирующей правожелудочковой недостаточности и гипоксия. Следует отметить, что в прошлом больные с ХЛТГ получали лишь терапию по поводу вторичной легочной гипертензии и имели плохой прогноз. В настоящее время стало известно, что ХЛТГ поддается хирургическому лечению — тромбэндартериэктомии, давая больным хороший шанс на выживание.

Клинические проявления ТЭЛА. При тромбоэмболии легочной артерии, как было отмечено ранее, также можно выделить общие, функциональные, болевые и застойные симптомы (см. табл. 28.3). *К основным клиническим проявлениям ТЭЛА относятся:*

- одышка (чаще инспираторная), громкий звук на выдохе;

- сухой кашель;
- возбуждение, вплоть до реактивного состояния, может сменяться апатией;
- боли в грудной клетке;
- возможно кровохарканье;
- возможен глубокий обморок;
- чувство «страха смерти»;
- цианоз губ;
- тахипноэ;
- тахикардия;
- аускультативно хрипы в легких;
- лихорадка;
- потливость.

Возникновение ТЭЛА сопровождается такими *общими* симптомами, как внезапное изменение общего состояния, беспокойство, страх смерти, чувство стеснения в груди, внезапное ускорение пульса, холодный пот, бледный, изможденный вид. Возможны головокружения, обморок, падение артериального давления, вплоть до коллапса и остановки сердца. Больные могут быть апатичны. Артериальная гипотензия — характерный признак ТЭЛА, обусловлена эмболической блокадой легочного кровотока, приводящей к резкому уменьшению притока крови к левому сердцу.

Что касается *функциональных* симптомов, то к одним из важнейших и наиболее характерным относятся внезапно возникающая инспираторная одышка, позывы к кашлю, бывает кровохарканье, обусловленное инфарктом легких; при аускультации возможны ослабление дыхательного шума, одностороннее отсутствие проведения дыхательного шума, а также шум трения плевры и хрипы в легких.

Болевые симптомы проявляются в виде острых болей в груди, обусловленных чаще инфарктом легкого и заинтересованностью плевры и поэтому усиливающихся при дыхании, кашле.

Боли могут быть обусловлены и раздражением эмболом нервных окончаний в стенке легочной артерии; локализуясь загрудинно, они носят нестерпимый характер.

Чувство сдавления в области сердца нередко схоже с таковым при стенокардии и вызвано обычно уменьшением коронарного кровотока в результате снижения ударного и минутного объема сердца. Нередки боли в плечах, лопатках, а также ощущение «пробирания мороза в теле в направлении сердца».

Застойные симптомы возникают в результате развития обструкции легочной артерии и/или ее ветвей и, как следствие, гипертензии в малом круге кровообращения и острой правожелудочковой недостаточности. К ним относятся диспноэ и тахипноэ, набухание шейных вен, патологическая пульсация в эпигастральной области, а также такие проявления, как гемоптоз, цианоз и субиктеричность (поздний синдром при распаде эритроцитов). Могут наблюдаться редкие боли в правом подреберье, сочетающиеся с парезом кишечника, икотой, симптомами раздражения брюшины в связи с острым набуханием печени при правожелудочковой недостаточности и систолический шум, ритм галопа над мечевидным отростком. Характерны акцент II тона во II межреберье, на ЭКГ — картина острого *cor pulmonale*.

Конечно, степень проявления и тяжесть течения ТЭЛА в первую очередь зависят от калибра обтурированных легочных сосудов и, как следствие, уровня вызываемых расстройств гемодинамики.

Так, при тяжелых расстройствах гемодинамики возможны такие периферические проявления, как острая почечная недостаточность, церебральные нарушения в форме гипоксемии и характерной в таких случаях симптоматикой в виде судорог, обмороков, комы и др.

Не следует забывать, что подобные церебральные проявления характерны и для другого грозного осложнения беременности и послеродового периода — тромбоза мозговых сосудов, когда наблюдается весь спектр церебральной симптоматики от головной боли до менингизма, затемнения сознания, спастических парезов, вялых параличей, очаговых симптомов, вплоть до глубокой комы. Однако характернейшим начальным симптомом тромбоза церебральных сосудов выделяют эпилептический припадок, хотя и головные боли, и кома, и параличи могут проявляться мгновенно в виде первых симптомов.

Таким образом, среди *основных клинических проявлений тромбоза сосудов мозга выделяют:*

- внезапную головную боль;
- помрачнение сознания;
- спастические парезы;
- вялые параличи;
- очаговую симптоматику (гемиплегии);
- мозговую кому;
- кратковременную потерю сознания;
- эпилептические припадки.

Послеродовый тромбоз мозговых сосудов обычно возникает (50–60%) на 2-ю неделю после родов. Однако нередко первые признаки заметны уже через несколько часов *post patrum* или лишь на 4-ю неделю. В большинстве случаев ($^2/_3$) такие тромбозы протекают очень тяжело. Как правило, если тромбоз цереб-

ральных сосудов имел место во время предыдущей беременности и родов, то вероятность его при последующей беременности и родах весьма велика. Характерная особенность тромбоза церебральных сосудов — большая его склонность к рецидивам (20–60%) и инвалидизации (остаточная инвалидность — 60%).

Тромбозы мозговых вен во время беременности и в послеродовом периоде встречаются чаще, чем у небеременных женщин и у мужчин. Часто эту патологию путают с эпилепсией, апоплексией, опухолью мозга, абсцессом, энцефалитом, менингитом и т.д. При церебральных симптомах во время беременности, родов и послеродового периода всегда в первую очередь следует думать о мозговом тромбозе.

28.4. Диагностика ТГВ и ТЭЛА во время беременности

Установить диагноз тромбоз вен и ТЭЛА не всегда возможно, так как клинические признаки часто имеют стертый характер, в то же время, если они достаточно выражены, необходима дифференциальная диагностика с другими возможными причинами подобной симптоматики.

Клинический диагноз тромбоза подвздошных или илиофеморальных вен редко бывает неправильным, так как при этом имеют место внезапный отек всей ноги, цианоз, ощущение распирания, болезненности по ходу бедренной вены. Тем не менее и в таких случаях диагноз подтверждается лишь у 50% больных с болью, отеком и чувством распирания в ноге.

В то же время диагноз ТГВ голеней клинически поставить практически невозможно, поэтому его подтверждение — основа правильного и своевременного лечения.

При диагностике ТГВ следует проводить дифференциальный диагноз и исключить другие возможные причины обнаруженных клинических проявлений: кисту Беккера (дивертикул синовиальной мембраны коленного сустава, который выдается через подколенную ямку), опухоль (в т.ч. костную), первичную венозную недостаточность, поверхностный тромбофлебит, целлюлит, гемартроз, сердечную недостаточность при заболеваниях сердца.

Если подозрение на ТГВ остается, необходимо проведение подтверждающих объективных тестов. Следует сразу оговорить возможность применения радиологических исследований во время беременности и эффектов радиации на плод. Относительный риск побочных эффектов на плод незначительно увеличивается при тотальном уровне радиации, которому подвергается беременная (до 5 рад). Поэтому при подозрении на ТГВ или ТЭЛА допускается применение таких радиологических методов, где плод получает радиацию меньше 0,5 рад (табл. 28.4).

Таблица 28.4

Значения получаемой плодом радиации при различных диагностических процедурах

Процедура	Уровень радиации, получаемой плодом, рад
Билатеральная венография без защиты живота	0,628
Унилатеральная венография без защиты живота	0,314
Ограниченная (локальная) венография	< 0,050
Пульмоангиография через бедренный доступ	0,221–0,374
Пульмоангиография через плечевой доступ	< 0,050
Перфузионная сцинтиграфия легких с использованием ^{99}Tc-MAA	0,018
Вентиляционная сцинтиграфия легких с использованием ^{133}Xe ^{99}Tc-DTPA ^{99}TcSC	0,004–0,019 0,007–0,035 0,001–0,005
Радиоизотопная венография с использованием ^{99}Tc	0,001–0,005
Сканирование ног с использованием ^{125}I-фибриногена	2,000
Рентгенологическое исследование легких	< 0,001

Примечание.
^{99}Tc-MAA — макроагрегаты альбумина, меченные технецием.
^{99}Tc-DTPA — диэтилентриаминпентацетиловая кислота, меченная технецием.
^{99}TcSC — коллоидная сера, меченная технецием.
^{133}Xe — Ксенон 133 (самостоятельный изотоп, газ).

Во время беременности наиболее приемлемыми для диагностики ТГВ считаются *импедансная плетизмография* (*ИПГ*), компрессионная ультрасонография и контрастная венография. Согласно исследованиям последних лет, ИПГ считается высокочувствительным тестом определения проксимальных ТГВ, хотя два недавних исследования в Университете Макмастера показали гораздо меньшую чувствительность ИПГ для проксимальных ТГВ. Это понятно, если учесть, что

ИПГ результативна, когда тромб препятствует оттоку крови. Мелкие тромбы, не облитерирующие отдельные икроножные вены, или тромбы вне крупных венозных сосудов могут не быть выявленными. Однако при наличии клинически выраженных и наиболее частых в перипортальный период тромбозов в илеофеморальной области этот метод высокоинформативен.

Как и компрессионная ультрасонография, ИПГ считается неинвазивным способом исследования. Метод основан на изменении отклонения электрического импеданса в результате изменения объема крови в конечности. Поскольку, как уже рассматривалось ранее, ИПГ не чувствительна к некоторым неокклюзирующим проксимальным ТГВ и тромбозам в икроножных венах, необходимо проведение серийных тестов ИПГ в течение 7–14 дней, если результаты первого теста отрицательные. Это важно для исключения восходящего тромбоза или возможного обнаружения неокклюзирующего проксимального ТГВ. Если при повторных ИПГ результат окажется положительным, этого достаточно для диагноза ТГВ. Следует отметить, что аномальные результаты ИПГ могут быть однозначно расценены как признак ТГВ только в первые два триместра беременности, так как в последнем триместре беременности увеличенная матка вызывает компрессию сосудов таза, возможны ложноположительные результаты ИПГ. Поэтому при положительном результате ИПГ в III триместре тест должен быть повторен в положении пациентки лежа на боку в течение 20–30 мин. Если тест остается аномальным, необходимо произвести ограниченную (локальную) венографию с целью дифференциации проксимального ТГВ и компрессии тазовых сосудов беременной маткой. Если результат ограниченной венографии отрицателен, проводят полную (расширенную) венографию с целью выявления илиофеморального тромбоза.

Компрессионная ультрасонография позволяет непосредственно визуализировать глубокие вены и дифференцировать их от обструкции наружных (поверхностных) вен. Обнаружение не подвергнувшихся компрессии венозных сегментов свидетельствует с высокой степенью вероятности о ТГВ. Следует отметить, что в отличие от ИПГ компрессионная ультрасонография является чувствительным и специфичным тестом для диагностики проксимальных ТГВ, но малоинформативна при выявлении изолированных тромбов подвздошных вен, которые во время беременности развиваются гораздо чаще, а также при выявлении тромбов в венах икроножных мышц. Поэтому, если компрессионная ультрасонография показывает не подвергшийся компрессии венозный сегмент, ставится диагноз ТГВ. Однако если тромб не выявлен, а изолированный тромбоз подвздошной вены не исключен, то имеет смысл провести мониторинг таких пациенток с серийной компрессионной ультрасонографией с целью исключения восходящего тромба из икроножной вены. Изолированный тромбоз подвздошной вены необходимо исключать, если беременные жалуются на боли и отек в одной ноге с вовлечением бедра и/или низа живота, боли в области ягодиц. Для исключения этого диагноза необходимо проведение двойной ультрасонографии, позволяющей оценить состояние общей подвздошной вены, пульс-доплер или ИПГ.

Таким образом, ИПГ и компрессионная ультрасонография — скринирующие и часто взаимодополняющие тесты при выявлении ТГВ. Тем не менее, если данные неинвазивных тестов противоречивы или нет возможности проведения серийных исследований, следует выполнить восходящую контрастную венографию. Ограниченная венография с защитой таза и живота значительно редуцирует лучевую нагрузку плода, но не позволяет визуализировать подвздошные вены. Таким образом, для исключения тромбоза подвздошных вен необходима полная венография. На схеме 28.1 представлен алгоритм выявления ТГВ во время беременности.

Диагностика ТЭЛА. Клиническая картина и течение ТЭЛА в значительной степени зависят от числа и калибра обтурированных легочных сосудов. Поэтому подозрение на ТЭЛА может возникнуть не только при ярких (когда обтурируются сосуды крупного калибра), но и при минимальных (тахипноэ, тахикардия, инспираторная одышка, ощущение дискомфорта) симптомах, возникающих при тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии.

Объективные методы исследования, применяемые при подозрении на ТЭЛА, включают рутинные методы исследования — ЭКГ и рентгенологическое исследование, а также наиболее информативные способы — вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких и легочную ангиографию. Помимо этого используются и неинвазивные методы диагностики ТГВ (компрессионная ультрасонография и ИПГ), поскольку ТГВ часто обнаруживается при ТЭЛА. Поэтому при подозрении на ТЭЛА выявление ТГВ позволяет ставить диагноз ТЭЛА и начинать антикоагулянтную терапию без выполнения последующих тестов. Однако нормальные результаты ИПГ и компрессионной

ультрасонографии не исключают наличие ТЭЛА. Поэтому при подозрении на это заболевание необходимо далее продолжить диагностику, применяя, в частности, и легочную сцинтиграфию.

Исследования больных с возможной ТЭЛА (наряду с анамнезом и осмотром) начинаются с таких методов, как ЭКГ и рентген. Последние не столько специфичны для ТЭЛА, сколько могут подтвердить альтернативный диагноз и тем самым исключить ТЭЛА. Дифференциальный диагноз ТЭЛА следует проводить с пневмонией, плевритом, плевродинией, застойной сердечной недостаточностью, пневмотораксом, мышечно-скелетными болями и инфарктом миокарда.

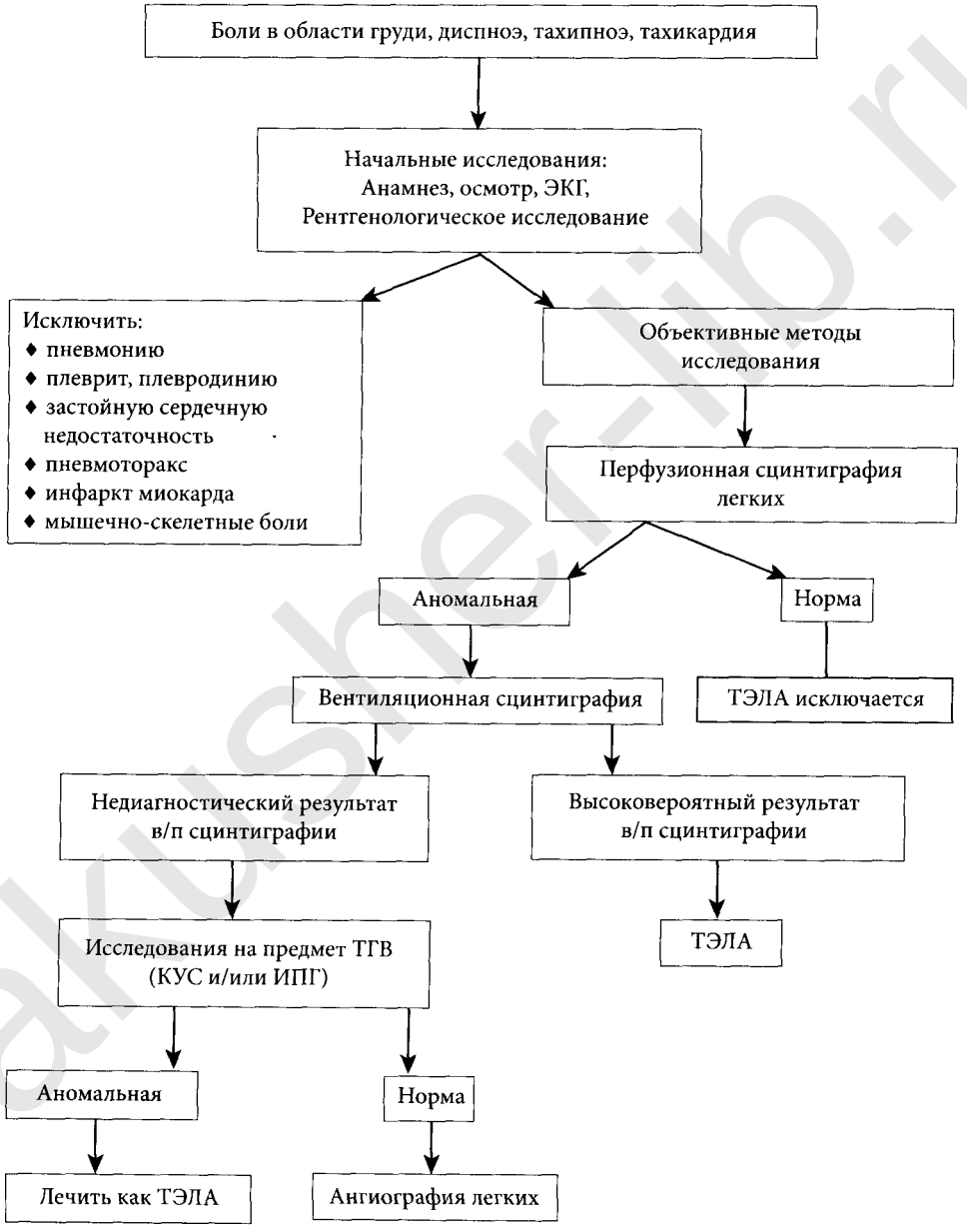


Схема 28.1. Алгоритм диагностики ТЭЛА у беременных

akusher-lib.ru

Изменения ЭКГ при ТЭЛА демонстрируют перегрузку правых отделов сердца и ишемию миокарда, при этом обнаруживаются глубокий зубец S_I, патологический зубец Q_{III} и инверсия зубца T_{III}, инверсия зубцов T в правых грудных отведениях, блокада правой ножки пучка Гиса, Р-пульмонале, тахикардия, возможны экстрасистолии, мерцание и трепетание предсердий. Эти признаки часто выявляются при массивных тромбоэмболиях.

Рентгенологическое исследование при подозрении на ТЭЛА также малоспецифично. После эмболии без инфаркта рентгенограмма обычно нормальная, в основном описываемые признаки (проксимальная дилатация основных легочных артерий, фокальная олигемия дистальнее эмболии) нередко носят весьма субъективный характер. Чаще обнаруживаются нарушения после инфаркта легкого, но и они неспецифичны, особенно у послеоперационных больных или при наличии заболеваний сердца и/или легких.

К наиболее ярким рентгенологическим проявлениям ТЭЛА с инфарктом легкого относятся следующие: выбухание легочного конуса и расширение тени сердца вправо за счет правого предсердия, резкое расширение корня легкого, картина «ампутации ветвей легочной артерии», снижение прозрачности ишемизированного легкого, локальное просветление легочного поля на ограниченном участке (симптом Вестермарка), наличие треугольной тени инфаркта (основанием — к периферии, а верхушкой — к корню легкого); «приподнятая» диафрагма на пораженной стороне, часто наличие плеврального выпота.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия считается методом выбора, поскольку относится к неинвазивным способам. В некоторых крупных исследовательских центрах именно в качестве начального теста используется перфузионная сцинтиграфия. Последняя имеет преимущество в том, что если ее результаты нормальные, то диагноз ТЭЛА исключается без дополнительного проведения уже вентиляционной сцинтиграфии, при аномальных ее результатах (дефекты наполнения изотопа сегментарного или долевого характера) необходима вентиляционная сцинтиграфия.

При сопоставлении данных перфузионной и вентиляционной сцинтиграфии возможны следующие результаты:

- уменьшенная перфузия, нормальная вентиляция;
- уменьшены и перфузия, и вентиляция;
- вентиляционно-перфузионное соответствие и несоответствие в разных областях.

Теоретически дефекты перфузии из-за эмболии могут сочетаться с нормальной или почти нормальной вентиляцией, а при заболеваниях паренхимы или воздухоносных путей должны быть снижение вентиляции и задержка вымывания изотопа. Опыт показывает, что это справедливо для дефектов перфузии при нормальной рентгенограмме, а вентиляционное сканирование бесполезно, когда дефекты перфузии сочетаются с нарушениями на рентгенограмме. В последнем случае уменьшаются перфузия и вентиляция независимо от причины — инфаркт легкого, пневмония и т.д.

Вероятность эмболии высокая (более 80%) у пациенток с нормальной рентгенограммой при крупных (долевых) дефектах перфузии или множественных сегментарных дефектах перфузии при нормальной вентиляции (вентиляционно-перфузионное несоответствие). Множественные субсегментарные дефекты перфузии при нормальной вентиляции также могут указывать на эмболию при поражении более 25% сегмента, так что определение субсегментарных дефектов имеет важное значение. Вентиляционное сканирование не помогает в ситуации со снижением перфузии и вентиляции при инфаркте легкого, но у небольшого числа пациенток, когда дефект перфузии значительно больше дефектов на рентгенограмме, вентиляционно-перфузионное несоответствие подтверждает диагноз эмболии.

Наиболее информативна вентиляционная сцинтиграфия для подтверждения ТЭЛА у больных с дефектами сегментарной перфузии и менее показательна в плане наличия или исключения ТЭЛА у пациенток с дефектами субсегментарной перфузии. В сомнительных случаях необходимо дальнейшее исследование: в частности, проведение легочной ангиографии, которая остается эталонным методом диагностики ТЭЛА, хотя метод инвазивен и лучевая нагрузка на плод при этом способе значительно выше, чем при перфузионно-вентиляционной сцинтиграфии легких. Отсюда пульмонография показана, лишь когда резервы всех неинвазивных методов исчерпаны и неинформативны.

С целью минимизации лучевой нагрузки на плод при проведении пульмонографии желателен брахиальный путь введения контрастного вещества и обязательная защита области живота свинцовым фартуком.

28.5. Ведение беременных с тромбофилией: профилактика и лечение

Ведение беременных с тромбофилией подразумевает *первичную* тромбопрофилактику у «асимптоматичных» пациенток, *вторичную* профилактику возвратных тромбозов у женщин с «тромбофилическим» анамнезом и *лечение* острых тромботических эпизодов.

Хотя гепарин все еще считается препаратом выбора для профилактики и лечения ВТЭ у беременных, в последние годы он все больше уступает позиции фракционированным или низкомолекулярным гепаринам, о чем речь пойдет немного позже. Так, при лечении венозных тромбозов, развившихся во время беременности, необходима полная доза гепарина в виде внутривенных инфузий 5–10 дней с последующим переходом на подкожное введение гепарина 2 р./день в полной дозе до родов. Конечно же, в такой ситуации желательно заменить НФГ на НМГ ввиду высокого риска остеопении при длительном применении высоких доз гепарина. Последний должен отменяться немедленно перед родами. В послеродовом периоде назначаются гепарин и варфарин одновременно. Лишь при достижении терапевтического значения INR гепарин отменяется, а варфаринотерапия продлевается как минимум в течение 6 нед.

У «асимптоматичных» пациенток с известным генетическим дефектом, предрасполагающим к тромбозам (дефицит протеина С, FV Leiden или мутация PtG20210A), в мировой практике придерживаются мнения о необходимости применения гепарина или НМГ только в последнем триместре и в пуэрперии в течение 2–6 нед. В I и II триместрах рекомендуется динамическое наблюдение.

Однако мы считаем, что поскольку такая скрытая форма тромбофилии является не только фактором риска ВТЭ, но и патологического течения беременности («основа» его закладывается уже с ранних сроков), оправданна терапия низкими дозами гепарина (5000 ЕД × 2 р./сут п/к) или, что предпочтительнее, НМГ уже с начала беременности.

Вторичная профилактика, как уже рассматривалось ранее, осуществляется у всех пациенток с личным и/или семейным тромботическим анамнезом и подразумевает применение гепарина или НМГ как во время беременности, так и в пуэрперии с дальнейшим переходом на варфарин в дозе, поддерживающей МНО в пределах 2,0–3,0, в течение 6 нед.

В мировой практике существует два подхода к ведению беременных с тромбозами в анамнезе — активная профилактика гепарином или НМГ и клиническое динамическое наблюдение. Мы стоим на позиции активной антикоагулянтной профилактики у беременных с тромбозами в анамнезе, тем более если присутствуют такие дополнительные факторы риска, как рвота, ожирение, иммобилизация, хирургическое вмешательство, или имеют место гестоз или другие конкурентные патологические состояния, связанные с тромбозом, как то нефротический синдром, сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника, инфекция (в т.ч. хламидийная, герпесвирусная) и пр. Ведение этих беременных подразумевает вторичную профилактику тромбозов. Здесь хотелось бы отметить, что все пациентки с личным или семейным анамнезом еще до планирования беременности (в крайнем случае как можно раньше во время беременности) должны скринироваться на генетическую тромбофилию или приобретенную (АФА) и получать антенатальную противотромботическую профилактику. Вторым важным аргументом в пользу антитромботической профилактики во время беременности является влияние на перинатальные факторы. Известно, что тромбофилия является одним из основных факторов таких осложнений беременности, как гестозы, СЗРП, антенатальная гибель плода, ПОНРП, преждевременные роды.

Вышеназванные специфические методы могут сочетаться с *неспецифической профилактикой* — бинтованием ног, плантарным массажем и пр.

В группах наибольшего риска (генетические формы тромбофилии, АФС, тромбозы в анамнезе, рецидивирующие тромбозы) антикоагулянтная профилактика показана на протяжении всего гестационного процесса. Ввиду необходимости длительного назначения антикоагулянтов предпочтение следует отдавать НМГ, так как при этом риск побочных эффектов (остеопороза, алопеции и пр.) значительно ниже, и кроме того его доза ограничивается 1 инъекцией в сутки.

Профилактика тромбоэмболических осложнений и репродуктивных потерь у беременных с циркуляцией АФА и АФС имеет свои особенности. Так, наличие АФА и множественные потери плода в анамнезе служат показанием для назначения гепарина в сочетании с аспирином. Как правило, применяют гепарин в дозе 10 000 ЕД/сут, которая вводится в виде двух подкожных инъекций с интервалом в 12 ч, и низкие дозы аспирина (50–80 мг) 1 р./сут. Терапия продолжается на протяжении всей беременности, а также

в послеродовом периоде. Вплоть до 6-й недели послеродового периода также необходима антикоагуляция, которая может осуществляться с применением варфарина. Учитывая же, что гепарин применяется длительное время в течение беременности, с целью уменьшения риска остеопении предпочтительно в послеродовом периоде использовать варфарин.

С нашей точки зрения, препаратом выбора при ведении беременных с АФС является НМГ. Мы применяли НМГ (фраксипарин) у беременных с АФС в течение всего гестационного процесса в профилактических дозах (150 ICU/кг 1 р./сут п/к). При этом наблюдалась нормализация функции тромбоцитов, которая, как правило, была повышена у всех беременных с АФС. В силу указанного обстоятельства аспирин дополнительно к фраксипарину не назначался. Подробнее принципы ведения беременных с АФС изложены в разделе 5.7.

Многочисленные мультицентровые исследования показали, что применение малых доз гепарина снижает частоту нефатальной ТЭЛА.

Наблюдения последних лет, в т.ч. и наш опыт, свидетельствуют о более высокой эффективности НМГ (мы изучали фраксипарин) в профилактике тромбоэмболических осложнений и их рецидивов у больных с комбинированными формами тромбофилии (АФС и генетические дефекты).

При применении антикоагулянтов во время беременности нежелательно использовать лекарственные препараты, потенцирующие их эффект, ввиду опасности геморрагических осложнений, особенно накануне родов или операции кесарева сечения (спазмолитики, непрямые антикоагулянты, антиагреганты, седативные препараты, декстраны).

Терапия ***тромбоза глубоких вен*** у беременных подразумевает применение лечебных доз гепарина в течение 5–7 дней внутривенно. Доза считается адекватной при удлинении АЧТВ и $r + k$ тромбоэластограммы в 2 раза и снижении индекса тромбодинамического потенциала (ИТП) до 5–7 ЕД. Определение продуктов деградации фибриногена и фибрина при этом не имеет столь важного значения в связи с возможностью лизиса тромба.

В дальнейшем в зависимости от клинической ситуации терапию гепарином необходимо продолжить в течение 3 мес. в режиме подкожного введения гепарина и регулирования его дозы под контролем АЧТВ. В послеродовом и послеоперационном периодах антикоагулянтная терапия должна быть возобновлена ввиду высокого риска развития тромбоэмболических осложнений. Спустя 7–10 дней применения гепарина или НМГ возможен переход на непрямые антикоагулянты в течение 4–6 нед. Учитывая отсроченный антикоагулянтный эффект непрямых антикоагулянтов следует в течение первых 2–3 дней начала терапии не прерывать введение гепарина. По достижении терапевтического значения INR (International Normalized Ratio) 2,0–3,0 введение гепарина прекращается. Терапия непрямыми антикоагулянтами продолжается по меньшей мере 4–6 нед.

Терапия ТЭЛА подразумевает

1. Поддержание оксигенации и сердечного выброса.
2. Стимуляцию лизиса тромба.
3. Предотвращение нарастания тромба и рецидивов тромбоза.

Лечебные мероприятия при этом включают

1. Незамедлительное начало терапии, не дожидаясь окончания всех диагностических процедур.
2. Оксигенотерапию с помощью маски (6 л/мин).
3. Гепарин 5–10 000 ЕД/ч в/в, далее 1–2000 ЕД/ч в/в.
4. Уточнение дозы гепарина под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (удлинение в 2–2,5 раза).
5. Поддержание такого режима антикоагуляции в течение 7–10 дней.
6. Далее подкожно введение гепарина 7,5–10 000 ЕД 2–3 р./сут (на протяжении всей беременности и в течение 6 нед. после родов. В послеродовом периоде возможна замена гепарина на 6 мес. непрямыми антикоагулянтами).

При тяжелой эмболии легких с шоком, острой недостаточностью правого сердца и значительном понижении артериального кислородного насыщения успех может принести только активное удаление эмбола. При этом, когда позволяют условия, идеальной представляется эмболэктомия. Если все это не получается организовать за короткий срок, можно попытаться растворить тромб при помощи инъекции непосредственно в область тромба высокой дозы стрептокиназы (в течение нескольких минут) или урокиназы. При тяжелой, но менее угрожающей легочной эмболии вне беременности фибринолитики по сравнению с введением антикоагулянтов вызывают значительно более быстрое растворение эмбола.

Бактериальная легочная эмболия. При анализе каждого случая тромбоэмболии легочной артерии не следует забывать о возможной бактериальной ее природе. Бактериальные легочные эмболии представ-

ляют состояния, при котором сгусток, фибриновый матрикс или другое специфическое вещество, соединяющееся с микроорганизмами, оседает в легочной артериальной сети, вызывая инфаркт, нагноение или другие осложнения.

Бактериальная легочная эмболия встречается достаточно редко, и часто остается нераспознанной. Ее источник — это чаще всего гнойные процессы и тромбофлебиты в области малого таза, а также нагноительные процессы в области шеи, головы, длительная катетеризация сосудов; риск возникновения бактериальной тромбоэмболии также чрезвычайно высок у наркоманов, о чем не следует забывать при поиске возможного источника эмболии.

Бактериальная легочная эмболия сопровождает или может обусловливать вторичный эндокардит, поражающий трикуспидальный или легочный клапаны. Далее следует распространение в легочную циркуляцию.

Первичный эндокардит правой половины сердца встречается достаточно редко. Обычно имеет место поражение клапанов; врожденные дефекты или шунт из левой половины сердца в правую поддерживает бактериальный (септический) процесс.

Вторичный эндокардит правой половины сердца встречается чаще и может стать главной (после воздействующей причины) причиной, индуцирующей персистенцию очага пиемии.

Очевидно, что недренирующиеся и неадекватно леченные гнойные очаги при соприкосновении с крупными венами и венозными сплетениями могут служить источниками бактериальной легочной эмболии. В последние годы увеличился удельный вес ятрогенных причин бактериальной эмболии. Широкое распространение внутривенной инфузионной терапии и особенно внутривенного парентерального питания служит важным фактором, индуцирующим бактериальную эмболию.

Послеродовый тромбофлебит овариальных вен также может быть причиной бактериальной тромбоэмболии легких.

Наряду с асептическим тромбозом вен яичников, наблюдаемым в некоторых случаях во время беременности, но редко — в послеродовый период, послеродовый тромбофлебит овариальных вен, сопровождающийся лихорадкой (септический тромбофлебит тазовых вен), представляет особую форму тромбоэмболических заболеваний. Его развитию способствуют осложненные роды, бактериальные инфекции и эндометрит (1 случай на 200 родов). Ведущие симптомы: боли внизу живота (распространяющиеся в пах), боли при надавливании на область яичников, лихорадка. В 90% случаев тромбофлебит овариальных вен наблюдается с правой стороны. Смертность (эмболия легких и некорригируемый септический процесс) — около 6%. Клинический диагноз удается поставить лишь во время или после операции, что составляет 15% случаев. Пока не ясно, можно ли улучшить диагностику при помощи флебографии, сонографии или компьютерно-томографических методов. Наряду с антикоагуляцией необходима адекватная антибиотикотерапия, достаточная в ¾ случаев. Если эти методы не дают результата, необходима хирургическая санация очага сепсиса.

Септические процессы после родов при отсутствии классических симптомов эндометрита, сальпингита или пельвиоперитонита подозрительны в отношении тромбофлебита овариальных вен. При любом септическом процессе в послеродовый период, который сразу не поддается лечению антибиотиками, необходимо предположить тромбоз овариальных сосудов и попытаться добиться при помощи таких неинвазивных методов, как ультразвук и компьютерная томография, подтверждения диагноза в целях как можно более раннего начала лечения антикоагулянтами и предупреждения ТЭЛА.

Клинические проявления бактериальной легочной эмболии схожи с таковыми при небактериальной тромбоэмболии легких. Тем не менее имеются значительные отличия.

При бактериальной легочной эмболии обычно характерны потрясающие ознобы и высокая лихорадка, которые не отмечаются при стертой легочной эмболии. Ознобы и лихорадка в основном появляются при эмболии за несколько часов или дней. Культура крови на этом этапе часто позитивна. У других пациентов токсический и септический шок могут иметь место при мало- или бессимптомном процессе в грудной клетке.

Случаи лекарственной наркомании должны вызывать настороженность в отношении бактериальных легочных эмболий. При госпитализации больных, находящихся на инфузионной внутривенной терапии или требующих применения постоянных катетеров, соответствующие места должны быть исследованы, катетеризацию не производят при наличии меток на коже, в случае раздражающего действия катетера последний извлекается.

Полное физикальное исследование, включающее в себя влагалищное и ректальное, крайне необходимо для исключения других причин или установления

показаний к дальнейшим объективным методам диагностики.

При правостороннем эндокардите аускультативные данные, специфичные для него, обычно отсутствуют. Может иметь место желтуха. Отмечаются выраженный лейкоцитоз и сопровождающая его анемия. Бактериурия или пиурия должны настораживать в смысле возможного наличия инфицированных тромбов в венах, дренирующих участки нагноения в почках.

Легочный абсцесс и сепсис — две главные причины смерти при бактериальной легочной эмболии при отсутствии быстро начатой терапии. Легочный абсцесс может персистировать в плевру, вызывая эмпиему, бронхоплевральный свищ и пневмоторакс. Далее не исключены дыхательная недостаточность и смерть. К закономерному следствию прогрессирования заболевания относят метастазирующий системный абсцесс при бактериальном эндокардите, септический шок и смерть.

Основа терапии состоит в лечении начального бактериального процесса. Это может быть дренирование абсцессов, удаление венозных канюль или, в некоторых случаях, проксимальное лигирование и тотальное иссечение сегмента, пораженного флебитом. В случае тромбофлебита тазовых вен необходимо лигирование нижней полой вены и обоих яичниковых вен. При правостороннем эндокардите может стать необходимой вальвэктомия трикуспидального клапана. Многолетние исследования показали эффективность и безопасность комбинации гепарина и антибиотиков при бактериальной эмболии. Поддержание дыхательной функции (легочный кислород, а в ряде случаев ИВЛ), водного и электролитного баланса и соответствующее лечение осложнений в равной степени важно использовать в период кризиса заболевания.

* * *

Таким образом, независимо от механизма тромбофилии, будь то генетические дефекты гемостаза, циркуляция АФА или АФС и пр., противотромботическая терапия занимает основополагающее место в профилактике и лечении тромбоэмболических осложнений во время беременности.

Как ранее уже указывалось, степень риска развития тромботических осложнений во время беременности, родов, операции кесарева сечения и в послеродовом периоде может быть различной. Группу «высокого риска» классически составляют беременные с:

- генетической или приобретенной формами тромбофилии и одним случаем предшествующего ТГВ/ТЭЛА;
- повторными выкидышами в связи с АФС;
- предшествующими рецидивирующими тромбозами/ТЭЛА;
- тромбозами/ТЭЛА в течении настоящей беременности;
- с искусственными клапанами сердца.

В этой группе беременных показана противотромботическая терапия во время беременности, а также в родах и послеродовом периоде.

Группу «низкого риска» составляют беременные с одним случаем предшествующего тромбоза в отсутствие внешних факторов риска, а также беременные без тромбоэмболических осложнений в анамнезе, но с *дополнительными факторами риска,* к которым относятся родоразрешение путем кесарева сечения, ожирение, длительный постельный режим или ограниченная подвижность, возраст более 35 лет.

Эти женщины нуждаются в профилактике противотромботическими препаратами в родах и послеродовом периоде не менее 5 дней, а также в наблюдении и гемостазиологическом мониторинге во время беременности.

28.6. Противотромботические препараты и беременность

Противотромботические препараты, используемые при беременности, помимо эффективности, должны быть безопасны для матери и плода. В настоящее время лекарственные средства, доступные для профилактики тромбоэмболических осложнений, несмотря на огромный прогресс в фармакологии и появление новых противотромботических препаратов, представлены гепарином и гепариноподобными смесями (НФГ, НМГ, гепариноиды), дериватами кумарина и аспирином. Учитывая все это, целесообразно в первую очередь остановиться на возможных побочных эффектах применяемых препаратов.

28.6.1. Осложнения антикоагулянтной терапии во время беременности со стороны плода и у матери

Осложнения со стороны плода. При антикоагулянтной терапии у матери возможны два основных осложнения со стороны плода: тератогенные и геморрагические. Гепарин и НМГ не пересекают плаценту и потому не становятся причиной тератогенных и геморрагических осложнений у плода. В противоположность гепарину, дериваты кумарина пересекают

плаценту и могут вызывать вышеназванные осложнения. Дериваты кумарина являются причиной эмбриопатии, а именно назальной гипоплазии и/или зернистости эпифизов при применении оральных антикоагулянтов (ОАК) в I триместре беременности, а также аномалий ЦНС. Однако, согласно новым данным, дериваты кумарина не оказывают вреда на плод в первые 6 нед. гестации, хотя риск возникновения эмбриопатии присутствует в сроки 6–12 нед. беременности. «Безопасным» периодом для применения ОАК считается лишь II триместр беременности. Поскольку ОАК обладают выраженным антикоагулянтным эффектом и на плод, их назначение не показано после середины III триместра вследствие высокого риска неонатальных кровотечений при родоразрешении и родовой травме.

Осложнения со стороны матери. К основным осложнениям относятся геморрагии. Кроме того, при длительном изменении НФГ возможны остеопороз, алопеция, а также тяжелое ятрогенное осложнение — гепарин-индуцированные тромбоцитопения и тромбоз.

Одна из основных проблем в ряде случаев при антикоагулянтной терапии у беременных — необходимость ургентного родоразрешения пациентки, находящейся в состоянии полной антикоагуляции в результате следующих обстоятельств:

- гепаринотерапия недавнего ТГВ;
- передозировка профилактического гепарина;
- терапия оральными антикоагулянтами — производными кумарина — в сроки от 16 до 36 нед.

Таким образом, назначение антикоагулянтной терапии во время беременности требует оценки клинической ситуации в конкретном случае и исключения ряда мероприятий, которые могут оказаться смертельно опасными для пациентки (в частности, эпидуральная анестезия при полной антикоагуляции (см. далее)).

Безопасность применения аспирина во время беременности. К потенциальным осложнениям аспирина при беременности долгое время относили дефекты плода, кровотечения у плода и матери. Однако результаты последних метаанализов и большого (более 9 тыс. больных) рандомизированного исследования показали, что терапия аспирином во II–III триместрах беременности в низких дозах (60–150 мг/день) безопасны для матери и плода.

Антикоагулянтная терапия у кормящей матери. Гепарин и НМГ не проникают в материнское молоко, и назначение их кормящей матери безопасно. Долгое время производные кумарина были противопоказаны кормящим матерям из-за риска геморрагических осложнений у детей. Однако в последнее время появились сообщения о безопасности назначения варфарина кормящим матерям, так как при этом не индуцируется антикоагулянтный эффект у детей. Следует все же учитывать, что эти данные получены только для варфарина, который, к сожалению, у нас в стране еще мало используется, в то время как для ряда других ОАК существуют ограничения, и в первую очередь это касается фениндиона (другой дериват кумарина). Применение фениндиона (фенилина) кормящей матерью приводит к тяжелым кровотечениям у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании.

Гепарин все еще остается препаратом выбора для профилактики и терапии тромбоэмболических осложнений во время беременности, родов и послеродового периода во всех группах риска.

Результаты больших рандомизированных исследований небеременных женщин показали, что внутривенное введение гепарина в полной дозе с последующим переходом на режим подкожного введения дважды в сутки в дозах, пролонгирующих АЧТВ в терапевтическом интервале, эффективно и безопасно. Это позволило использовать гепарин в таком режиме у беременных с ТГВ и ТЭЛА. У беременных с тромбозами в анамнезе риск возвратных (рекуррентных) тромбозов повышен.

В настоящее время предложены два основных подхода к ведению беременных с предшествующим ВТЭ:

1) активная профилактика гепарином или НМГ;
2) клиническое наблюдение с регулярным контролем с использованием неинвазивных тестов, таких как венозная компрессионная ультрасонография или ИПГ.

Подкожное применение гепарина в дозе 5000 ЕД 2 р./день эффективно и безопасно для профилактики ВТЭ во время беременности. Однако при этом следует учитывать, что у беременных с высоким риском такая доза может быть недостаточной. Отсюда необходим контроль эффективности проводимой терапии. Наиболее значимыми тестами являются ранние маркеры тромбофилии — комплекс тромбин—антитромбин и фрагменты 1+2 протромбина. Имеются также данные, что риск рецидивирующих тромбозов значительно снижается при более интенсивной терапии гепарином в дозах, создающих в плазме уровень 0,1–0,2 МЕ/мл (измеряется как фактор анти-Ха-активность). Хотя преимущество этого подхода состоит в обеспечении достаточного антикоагулянтного эффекта при

беременности, следует учитывать, что при таком режиме вероятно повышение риска кровотечения и остеопороза; кроме того, необходим постоянный лабораторный мониторинг терапии.

Для беременных с предшествующими тромбозами, которые по каким-либо причинам не могут применять (эпизод ГИТ II в анамнезе и пр.) или отвергают лечение гепарином, альтернативой может быть клиническое наблюдение с регулярной ИПГ и компрессионной ультрасонографией.

При кратковременном назначении (исключительно на период родов и в послеродовом/послеоперационном периоде) риск остеопении не нуждается в обсуждении, однако при длительном (на протяжении всего гестационного процесса) применении гепарина риск развития остеопороза значительно выше. Поэтому НМГ предпочтителен при длительной профилактике ВТЭ: он практически не вызывает остеопении и, кроме того, гораздо реже становится причиной ГИТ II, чем НФГ. В некоторых случаях необходимо ургентное родоразрешение на фоне лечения недавнего ТГВ/ТЭЛА терапевтическими дозами гепарина. Биологический период полужизни НФГ при внутривенном введении чрезвычайно короток и прекращение инфузии приводит к быстрому снижению антитромбиновой активности в циркуляции через 30–60 мин. Поэтому протамина сульфат применяется в редчайших случаях, когда необходима более быстрая элиминация антикоагулянтного эффекта гепарина.

Терапевтическая доза гепарина должна снижаться, если будет плановое родоразрешение. Если роды начались самопроизвольно, внутривенное введение гепарина прекращается, либо применяется протамина сульфат.

Следует учитывать, что если профилактика ВТЭ проводится путем подкожного введения гепарина, биологическая активность его продлевается, особенно это относится к НМГ. Беременным, получающим профилактически гепарин длительно подкожно 2 р./сут, накануне родов при переводе в родблок или перед проведением эпидуральной анестезии необходимо провести скрининговые коагуляционные исследования. В последних также определяют тромбиновое время, чтобы по меньшей мере исключить опасность антитромбиновой «геморрагической» активности больших молекул НФГ и удостовериться, не приближается ли она к терапевтическому уровню. Маловероятно, что при приемлемом АЧТВ или нормальном тромбиновом времени анти-Ха-активность будет чрезмерной. Однако следует учитывать, что при назначении гепарина пиковая концентрация его в плазме определяется в первые 2 ч, после чего снижается до желаемого (профилактического или терапевтического) уровня. Исходя из этого любых травматических вмешательств следует избегать в течение этих 2 ч после введения гепарина.

К сожалению, не существует простых скрининговых тестов, которые позволили бы быстро (особенно в нерабочие часы) определить активность НМГ. Известно, что выраженная биоактивность НМГ длится 22–24 ч после подкожного назначения при условии 1 инъекции в день. При этом довольно высокие концентрации НМГ и, следовательно, анти-Ха-активность не вызывают изменений стандартных коагуляционных тестов (АЧТВ, тромбиновое время). АЧТВ будет нормальным при концентрации НМГ, приводящей к высокому уровню анти-Ха-активности (1,0 ЕД/мл или более). Вероятно, с этим связаны первые случаи повышенной кровоточивости во время хирургических операций (в т.ч. кесарева сечения) при предшествующем длительном применении НМГ в высоких профилактических дозах.

Для беременных с низким риском ВТЭ, получающих профилактику только в родах, а также для обеспечения оперативного родоразрешения эти сложности значения не имеют. Единственно, возникает дилемма: не противопоказана ли эпидуральная анестезия? В случае приемлемости эпидуральной анестезии необходимо определить временной режим подкожного введения препарата относительно начала региональной анестезии.

Согласно нашему опыту применения НМГ у беременных с высоким риском ВТЭ, длительная тромбопрофилактика НМГ (фраксипарином) ни в одном случае не осложнялась повышенной кровоточивостью в родах. Фраксипарин назначался в профилактический дозе 150 ICU/кг (в основном по 0,3 мл) 1 р./сут п/к.

Тем не менее при оперативном родоразрешении в некоторых случаях возможна повышенная кровоточивость. Вероятно, это связано с тем, что *не учитывается:*

- потенцирующий эффект других препаратов, назначаемых накануне и во время операции (седативные препараты, низкомолекулярные декстраны, вводимые в/в капельно во время операции, и пр.);
- возможный эффект НМГ (особенно фраксипарина) на функцию тромбоцитов, которая на фоне длительной профилактики уменьшается, вероятно, как в результате снижения уровня

akusherstvo.ru

образуемого тромбина (который является агонистом тромбоцитов, так и в результате усиления эффектов простациклина);
- уровень анти-Ха-активности и его влияния на кровоточивость при хирургических вмешательствах.

Исходя из собственного опыта мы считаем, что при длительной тромбопрофилактике при терапии НМГ необходимо учитывать вышеперечисленные возможные причины повышенной кровоточивости во время хирургического вмешательства. С этой целью желательно выполнять исследования анти-Ха-активности (что, к сожалению, не во всех лабораториях возможно) накануне оперативного родоразрешения, а также избегать применения препаратов, потенцирующих эффект НМГ. Как правило, эти исследования проводят после набора группы проб, что отдаляет их результаты на неделю и более. В связи с этим имеет смысл отменять НМГ за сутки до планируемой операции кесарева сечения, снижая дозу последней инъекции НМГ до операции.

28.6.2. Ведение беременных с протезированными клапанами сердца: гепаринотерапия

Ведение беременных с механическими клапанами сердца весьма проблематично, так как как они традиционно составляют группу высочайшего риска по развитию тромбоэмболических осложнений. Следует учитывать, что и вне беременности искусственные клапаны — прямое показание к пожизненной антикоагулянтной терапии. Однако если вне беременности антикоагуляция обеспечивается ОАК — производными кумарина (в основном это варфарин в большинстве стран), то во время беременности — гепарином.

В мировой практике все еще недостаточно данных об адекватной, безопасной и эффективной антитромботической терапии у женщин с искусственными клапанами сердца во время беременности. Согласно последним данным, считается, что гепарин ассоциируется с бóльшим количеством тромбоэмболий, чем варфарин. Также появились сообщения о безопасности применения варфарина во время беременности, в т.ч. и в I триместре, поскольку он не ассоциируется с эмбриопатиями. Тем не менее риск геморрагических осложнений у плода и влияние на ЦНС не отвергается.

Сообщения о высоком уровне тромбоэмболизма на фоне терапии гепарином у беременных с искусственными клапанами сердца, по сравнению с варфарином, могут объясняться неадекватностью дозы гепарина. Следует учитывать, что беременные с искусственными клапанами сердца не чувствительны к средним дозам гепарина. Поэтому ведение таких беременных требует особого внимания, поскольку недостаточная доза гепарина ассоциируется с неудачами в лечении. Чтобы избежать тромбоэмболических осложнений, необходимы адекватная первоначальная гепаринизация и тщательный мониторинг терапии. Хотя терапевтическая доза гепарина подразумевает удлинение АЧТВ в 1,5 раза от контрольного времени, она считается недостаточной для обеспечения антитромботического эффекта у беременных с искусственными клапанами сердца, и потому необходимо добиться удлинения АЧТВ по меньшей мере в 2 раза от контрольного времени. Доказано, что длительно применяющийся 2 р./день подкожно гепарин в дозах, достаточных для поддержания терапевтического уровня в крови, также эффективен, как и длительно применяющийся варфарин (INR 2,5–4,9) для лечения острого венозного тромбоза. Однако такие дозы гепарина могут быть менее эффективны, чем варфарин для предупреждения артериального тромбоза у беременных с искусственными клапанами сердца. В связи с этим разумно рекомендовать наряду с гепарином аспирин в низких дозах (80–100 мг/день) на протяжении беременности.

В связи с рассмотренным ранее *возможны два подхода к ведению беременных с искусственными клапанами сердца,* в которых гепарин используется:

1) на протяжении всей беременности 2 р./день п/к в дозе, достаточной для достижения терапевтического значения АЧТВ (в 2 раза больше, чем контрольное);
2) до 13 нед., с последующей заменой его на варфарин до середины III триместра, после чего вновь назначается гепарин до родов.

Несмотря на то что второй подход позволяет избежать варфариновой эмбриопатии, другие фетопатии (например, аномалии ЦНС) все же возможны.

Хотя в некоторых странах (в т.ч. и в Англии) еще остались приверженцы второго подхода, мы считаем, что все же предпочтение следует отдавать терапии гепарином на протяжении всей беременности. Помимо того что при варфаринотерапии риск аномалий ЦНС остается, беременные в III триместре с адекватной антикоагуляцией варфарином могут дать катастрофические кровотечения при неотложной акушерской ситуации, такой как отслойка плаценты, или при ургентном кесаревом сечении, а также при наложении

щипцов. Варфарин имеет пролонгированный эффект, который нельзя быстро реверсировать. При назначении витамина К реверс достигается в течение 24 ч.

Единственный быстрый метод лечения при кровотечении — переливание свежезамороженной плазмы, которая восполняет недостаток витамин-К-зависимых факторов немедленно. Однако такое лечение не будет эффективно для большого дефицита витамин-К-зависимых факторов у плода. Это объясняется тем, что уровень витамин-К-зависимых факторов возвращается к нормальному только через 7–9 дней после того, как мать прекратила принимать варфарин. Учитывая это важное обстоятельство, необходимо произвести родоразрешение наименее травматичным способом во избежание внутренних кровотечений у плода. В экстремальных случаях витамин К вводят плоду трансамниотическим путем.

В послеродовом периоде родильницы вновь могут принимать варфарин, даже если кормят грудью. Значительная секреция варфарина в грудное молоко отсутствует, а обнаруживаемые метаболиты варфарина не вызывают антикоагуляцию у новорожденного. Как уже указывалось, то же нельзя отнести к фениндиону (фенилину): применение его кормящей матерью считается причиной тяжелых кровотечений у новорожденного, находящегося на грудном вскармливании.

Для женщин с искусственными клапанами сердца, принимающих гепарин длительно антенатально, желательно не применять гепарин в послеродовом периоде более 6 нед. и переходить как можно раньше на варфарин из-за высокого риска развития осложнений (остеопороз, алопеция, снижение антитромбина III). Первые 2 нед. — 1 мес. необходим тщательный мониторинг дозы варфарина с установлением терапевтического интервала INR в пределах 2,5–3,5.

Начальная доза гепарина в антенатальном периоде, как правило, составляет 17 500–20 000 ЕД каждые 12 ч п/к с достижением через 6 ч после инъекции терапевтического уровня АЧТВ.

НМГ имеют ряд преимуществ по сравнению с НФГ для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца в антенатальном периоде. Это объясняется прежде всего снижением риска кровотечения и остеопороза, в т.ч. отсутствием негативных эффектов на плод. Согласно нашему опыту, терапевтическая доза НМГ (фраксипарина) 250 ICU/кг 1 р./сут п/к эффективно предотвращает развитие тромбоэмболических осложнений у беременных с искусственными клапанами сердца, а также не вызывает повышенной кровопотери при родоразрешении.

28.7. Беременность, роды и послеродовый период. Наблюдение после операции

28.7.1. Антитромботическая терапия и спинальная или эпидуральная анестезия во время беременности

В последние годы спинальная и эпидуральная анестезия стали революцией в контроле боли в родах, при кесаревом сечении и послеродовом периоде. Данное обезболивание часто выбирают в случаях, когда общая анестезия противопоказана. Кроме того, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о пользе именно этого вида анестезии для плода и матери (при грамотном проведении процедуры), поскольку частота тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде также ниже по сравнению с общей анестезией. Однако у беременных, получающих или нуждающихся в антитромботической терапии, впоследствии возникают определенные проблемы при вступлении в роды. При проведении эпидуральной и/или спинальной анестезии появляются и технические препятствия при беременности, связанные с расширением кровеносных сосудов и повышенным экстрадуральным венозным давлением, которое классически сопровождает потуги во II периоде родов. .

Другая большая проблема — необходимость в эпидуральной анестезии на фоне антитромботической терапии. Главный вопрос в дилемме «применять или не применять» эпидуральную анестезию заключается в повышенном риске эпидуральной или субарахноидальной гематомы у больных, получающих антикоагулянтную терапию. Если обсуждать «за и против» использования эпидуральной анестезии при нарушении системы гемостаза, следует признать, что объективных, статистически достоверных опубликованных доказательств недостаточно, как для общей хирургии, так и акушерства особенно.

Независимо от того, получала пациентка антикоагулянты или нет, при применении региональной анестезии необходим обязательный тщательный неврологический мониторинг (двигательная функция боли, недержание мочи и кала, мышечная слабость), поскольку немедленная диагностика и устранение возможной интраспинальной гематомы повысит шансы на выздоровление. В то же время среди важного фактора, связанного с эпидуральной анестезией, выделяют травматичную пункцию, вне зависимости от того, применялся антикоагулянт или нет.

Так, существуют данные о 27 тыс. пациентах, у которых проводилась центральная блокада при больших хирургических операциях на фоне антикоагулянтов. При этом не описано ни одного случая осложнения в виде спинальной гематомы. В то же время в другом исследовании из 509 пациентов, которым были сделаны диагностические люмбальные пункции на фоне системной антикоагуляции, у 8 отметили наличие спинальной гематомы. Частота осложнений повышалась, если пункция была травматичной. Эти и другие данные в мировой практике свидетельствуют, что определенно имеется связь между развитием эпидуральной и спинальной гематомы, антикоагуляцией и дуральной пункцией, но нет ясности относительно низких доз гепарина. Не следует забывать, что последствия эпидуральной гематомы у молодых матерей разрушительны, и надо избегать их любой ценой.

Если речь идет о низких дозах гепарина в связи с эпидуральной анестезией, лабораторные данные должны подтверждать состоятельность системы гемостаза. В идеале анестезиологу необходим простой тест: быстро проводимый и который бы показал безопасность введения катетера при применении антитромботических препаратов или при других нарушениях системы гемостаза. Хотя *in vitro* скрининговые тесты довольно грубы, при неотложных состояниях они дают быстрый ответ, при условии, что НМГ не применялся. Если АЧТВ, протромбиновый индекс (ПИ), тромбопластиновое время (ТВ) в пределах нормы, уровень циркулирующего в крови гепарина значения для геморрагии не имеет и введение эпидурального катетера безопасно. Если есть возможность и запас времени, желательно сделать анализ на анти-Ха-активность, что даст ясный ответ и в отношении НМГ. Уровень гепарина для безопасной эпидуральной пункции должен быть меньше 0,2 ЕД/мл.

Для многих акушерских больных, нуждающихся в ургентной эпидуральной анестезии и определении компетентности гемостаза, следует проводить следующие доступные скрининговые тесты.

1. Подсчет числа тромбоцитов. Нижним безопасным пределом считается 100 тыс./мкл.
2. Время кровотечения, которое не должно быть больше 10 мин. При этом возможно выявить клинически значимые нарушения функции тромбоцитов, особенно на фоне приема аспирина или других неспецифических противовоспалительных препаратов.
3. Коагуляционные скрининговые тесты — АЧТВ, ПИ, ТВ — должны быть в пределах нормы. У больных, получающих НМГ, следует использовать свежий анализ на анти-Ха-активность, если нет возможности сделать срочно.

Гепарин в терапевтической дозировке (концентрация в плазме 0,4–1,0 ЕД/мл) абсолютно противопоказан для проведения хирургических процедур. Однако использование профилактических доз НФГ 5000 ЕД или 1000 ЕД при беременности создает концентрацию его в плазме 0,1–0,2 ЕД/мл и ниже и не удлиняет скрининговые тесты.

В большинстве публикаций, появившихся относительно недавно, о применении эпидуральной анестезии у беременных, получающих НМГ, указывается на успешное ее применение без развития компрессионной медуллярной гематомы и неврологических осложнений. Schwander и Bachmann (1991) опубликовали результаты клинических преимуществ НМГ у 9 тыс. пациентов, подвергшихся спинальной или эпидуральной анестезии.

При проведении эпидуральной анестезии необходимо избегать временного промежутка, когда обнаруживаются пиковые концентрации НМГ, т.е. последняя инъекция НМГ должна назначаться по меньшей мере за 4 ч до операции или эпидуральной анестезии. Также и при удалении эпидурального или арахноидального катетера должно пройти 4–6 ч после последней инъекции НМГ.

Учитывая все же, что нет единых рекомендаций по применению эпидуральной анестезии на фоне антитромботической терапии, наиболее разумным мы считаем предварительное проведение скрининговых тестов, определяющих компетентность гемостаза (а в ряде случаев анти-Ха-активность) и индивидуальный подход в каждой конкретной ситуации.

28.7.2. Основная стратегия ведения беременных с риском тромбоэмболических осложнений

Относительно идеальной профилактики ВТЭ в антенатальном периоде в ряде случаев существуют противоречивые мнения, однако практически ни у кого не вызывает сомнений необходимость послеродовой антитромботической профилактики (минимум 6 нед.) у рожениц и родильниц с высоким риском тромбоэмболических осложнений. Одним из основных условий для успешной тромбопрофилактики без нежелательных побочных эффектов является, конечно же, знание фармакокинетики использующихся антитромботических препаратов, а также максимально бережное, малотравматичное родоразрешение.

akusher.ru

Чтобы выбрать наиболее эффективный и безопасный метод антитромботической профилактики или терапии, следует учитывать разные группы риска (высокого, низкого и дополнительного).

Группа высокого риска. К *факторам риска* этой группы относятся:

- генетическая тромбофилия (дефициты AT III, PC и PS; APC-R/FV Leiden);
- антифосфолипидный синдром (беременные с АФС наряду с гепарином должны получать низкие дозы аспирина — 50–80 мг/сут): волчаночный антикоагулянт и/или высокие титры АФА и антител к кофакорам (β_2-GPI, протромбин, аннексин и пр.);
- рецидивирующие тромбозы в анамнезе;
- тромбоэмболические осложнения в течение настоящей беременности.

Пациентки высокой группы риска будут вступать в роды, получая антенатальную профилактику в том или ином виде: она должна продолжаться в родах и/или при оперативном родоразрешении в следующих дозах:

- НФГ 10 000 ЕД/сут п/к (2 р./день);
- НМГ: фраксипарин 150 ICU/кг (0,3 мл) 1 р./сут п/к; эноксапарин 40 мг ежедневно; фрагмин 5000 ЕД ежедневно

Продолжать терапию гепарином или переходить на варфарин на 1-й неделе после родов, продолжать антикоагулянтную терапию все 6 нед. послеродового периода.

Терапия в родах не служит абсолютным противопоказанием для региональной анестезии. Введение эпидурального катетера или спинального анестетика надо проводить не менее чем 4–6 ч спустя после очередной подкожной инъекции.

Лабораторные тесты должны быть следующими: все показатели времени коагуляции (АЧТВ, ПИ, ТВ) — в пределах нормы, анализ на анти-Ха-активность гепарина — менее 0,2 МЕ/мл в течение предшествующих родам/операции кесарева сечения 2 нед., если нет возможности провести этот тест ургентно.

К *группе высокого риска* также относятся:

- беременные с искусственными клапанами сердца. Профилактика тромбоэмболических осложнений у них осуществляется назначением НФГ подкожно каждые 12 ч в дозе, пролонгирующей АЧТВ через 6 ч после инъекции в 2 раза (терапевтический режим) в течение всего антенатального периода. Как альтернатива, возможно применение варфарина (INR 2,5–3,0) во II и до середины III триместра, с последующим переходом вновь на гепарин. Наряду с гепарином применяется аспирин в низких дозах (80–100 мг/сут). Возможно проведение профилактики НМГ фраксипарином в дозе 250 ICU/кг 1 р./сут п/к в течение всего антенатального периода. В послеродовом периоде в течение 1 нед. гепарин/НМГ замещается варфарином;
- беременные с острым тромбозом или ТЭЛА. В качестве профилактики в течение настоящей беременности пациентки должны получать НФГ в полной дозе в течение 5–10 дней в/в, с последующим переходом на п/к инъекции (с удлинением АЧТВ через 6 ч после инъекции в 1,5 раза), вплоть до родов. Предпочтительно применение НМГ. В послеродовом периоде назначается варфарин в течение 6 нед.

Группа низкого риска. В нее включают пациенток с одним эпизодом тромбоэмболизма в анамнезе, но при следующих условиях: 1) дополнительные факторы риска отсутствуют; 2) нет семейного анамнеза.

Эти беременные могут получать 75 мг аспирина в день в антенатальном периоде во II и вплоть до середины III триместра.

В родах или перед кесаревым сечением назначают гепарин 75 000 ЕД, *или* фраксипарин 150 ICU/кг 1 р./сут п/к, *или* эноксапарин 40 мг/день, *или* фрагмин 5000 ЕД/день.

Эпидуральную или спинальную анестезию осуществляют за 2 ч до начала введения гепарина или как можно позже после первой подкожной инъекции, при этом:

- нет необходимости анализа анти-Ха-активности;
- коагуляционные скрининговые тесты желательны;
- время кровотечения (менее 10 мин) должно определяться анестезиологом для того, чтобы убедиться в нормальном взаимодействии тромбоцит/сосуд. Обычно эта процедура не требуется, поэтому и не проводится.

Антикоагулянтная терапия продолжается в течение 6 нед. послеродового периода. Перевод на варфарин осуществляется в течение 1-й недели.

Группа дополнительного риска. Эту группу составляют женщины без семейного/личного анамнеза ВТЭ, но у которых присутствуют следующие *факторы риска:* кесарево сечение, возраст более 35 лет, продолжительная иммобилизация по разным причинам (токолиз и пр.), тяжелый гестоз.

akusher.ru

Этим женщинам, когда они вступают в роды или перед элективным родоразрешением, назначается НФГ 7500 ЕД, *или* фраксипарин 0,3 мл, *или* эноксапарин 40 мг/день, *или* фрагмин 5000 ЕД/день,

Если используются эпидуральная или спинальная анестезия, то откладывают или инъекцию антикоагулянта (минимум на 2 ч после введения катетера), или введение эпидурального катетера (на 4–6 ч после инъекции гепарина, чтобы избежать пика активности гепарина). Тромбопрофилактика должна продолжаться не менее 5 дней (оптимально 7–10 дней) или по меньшей мере пока родильница не сможет самостоятельно полноценно двигаться в послеоперационном периоде.

Выявление состояния тромбофилии в перипортальный период у пациенток с генетическими дефектами гемостаза (предрасполагающими к тромбофилии) и АФС служит показанием к антикоагулянтной профилактике.

На основании нашего опыта ведения пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС можно сделать ряд выводов.

1. Послеродовый и послеоперационный период после операции кесарева сечения у родильниц с АФС и/или наличием одного или нескольких скрытых дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозу, представляет повышенный риск развития тромбоэмболических осложнений в виду интенсификации внутрисосудистого свертывания крови.
2. У родильниц с АФС и/или генетическими формами тромбофилии патогенетически обоснованное применение НМГ (фраксипарина) позволяет предотвратить развитие тромбоэмболических осложнений.
3. Дородовое и дооперационное определение маркеров тромбофилии (ТАТ, F1+2, D-димер) позволяет как в случаях приобретенной тромбофилии (АФС), так и генетических форм тромбофилии оценить истинный тромбогенный потенциал при отсутствии клинических его ориентиров, что способствует дифференцированному подходу к послеродовому/послеоперационному назначению НМГ (фраксипарина).
4. У пациенток, получавших терапию НМГ фраксипарином в течение всей беременности, отмена препарата за сутки до предполагаемой операции кесарева сечения, а также оценка состояния системы гемостаза с целью выявления либо коагулопатии потребления, либо гипокоагуляции, обусловленной передозировкой фраксипарина, позволяют избежать интраоперационных геморрагических осложнений.
5. У беременных с АФС, получавших длительную терапию кортикостероидами во время беременности с целью ее пролонгирования, накануне родоразрешения наблюдаются достоверно более выраженные нарушения в системе гемостаза: повышение концентрации ТАТ, F1+2, D-димера — у 100%, декомпенсация гемостаза и возникновение коагулопатии потребления — у 20%.
6. Дородовое дооперационное выявление признаков коагулопатии или тромбоцитопатии потребления у больных с гестозами, привычным невынашиванием в сочетании с АФС или генетической формой тромбофилии является противопоказанием для дородового или дооперационного назначения фраксипарина и эффективной профилактики интраоперационных геморрагических осложнений.
7. Важнейшим условием профилактики послеродовых/послеоперационных тромбоэмболических осложнений у родильниц с АФС и/или генетическими формами тромбофилии является дородовое/дооперационное исследование системы гемостаза с определением маркеров тромбофилии: ТАТ, D-димер, растворимого фибрина, позволяющих оценить тромбогенный потенциал.
8. Назначение препаратов, потенцирующих эффект НМГ фраксипарина (антиагреганты, декстраны, седативные препараты, но-шпа и др.), накануне родов или кесарева сечения может стать причиной геморрагических осложнений.
9. В случаях, когда НМГ (фраксипарин) применялся в течение всей беременности, необходима его отмена за сутки до планового кесарева сечения или с началом родовой деятельности с возобновлением профилактики тромбоэмболических осложнений в послеродовом/послеоперационном периодах спустя 6–8 ч в дозе 150 ICU/кг (0,3–0,6 мл) в течение 10–14 дней.
10. Одновременно показано исследование системы гемостаза с целью выявления признаков коагулопатии потребления накануне родоразрешения, особенно у пациентов с АФС, получавших во время беременности длительную кортикостероидную терапию с целью пролонгирования беременности. При выявлении коагулопатии

потребления показана заместительная терапия свежезамороженной плазмой, а антикоагулянтная профилактика НМГ фраксипарином — только в послеродовом/послеоперационном периодах.

11. У родильниц с сочетанными формами тромбофилии (АФС и генетические формы, предрасполагающие к тромбозу, или мультигенные формы) показана длительная противотромботическая профилактика НМГ фраксипарином в течение 3 нед. с последующим переходом на длительное применение антивитамина К, варфарина в дозе, поддерживающей МНО в пределах 2,0–3,0.

Наследственный дефицит АТ III — одно из состояний, при которых имеется семейная тенденция к тромбозам, и при нем необходима рутинная заместительная терапия дефицита естественных антикоагулянтов в родах и послеродовом периоде.

При неосложненной беременности в антенатальный период не происходит значительного снижения уровня АТ III, однако имеет место некоторое уменьшение концентрации АТ III при родоразрешении, а затем повышение в 1-ю неделю послеродового периода.

Для профилактики тромбоэмболии антенатально НМГ считается антикоагулянтом выбора. Его использование предпочтительнее, чем НФГ, поскольку антитромботический потенциал НМГ в меньшей степени зависит от АТ III и лучше обеспечивается маленькими молекулами фракционированного гепарина с преимущественно анти-Ха-активностью и влиянием на эндотелий (индукция экспрессии ингибитора пути тканевого фактора, простациклина) в условиях дефицита АТ III. Хотя в литературе появились единичные сообщения об усиленной антикоагуляции НМГ при наследственном дефиците АТ III, с поддержанием анти-Ха-активности в пределах 0,05–0,2 ЕД/мл.

В настоящее время рекомендуется использование концентрата АТ III («Кибернин», Behringwerke, Germany) с заместительной целью.

1. В день планируемого родоразрешения вводят концентрат АТ III, достигая пикового уровня 1,4 ЕД/мл.
2. Необходимо дважды в день определять уровень активности и вводить концентрат АТ с целью поддержания постоянного уровня АТ.
3. Терапия концентратом АТ должна продолжаться в течение 3 дней послеродового периода. Одновременно назначается варфарин, который применяется в течение двух последующих месяцев с интервалом INR 2,0–3,0.
4. В случае отсутствия концентрата АТ III следует использовать СЗП.

Некоторые осложнения противотромботической терапии у беременных. *Декстран.* В последнее время декстран (в/в) стал довольно часто использоваться для «прикрытия» родов и кесарева сечения из соображений меньшего риска, чем профилактика гепарином, а также вследствие возможности применения анестезии.

Тем не менее доказано, что декстран снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов и, вполне вероятно, тем самым повышает риск кровотечений при эпидуральной анестезии в большей степени, чем гепаринопрофилактика. Риск кровотечения во много раз выше при одновременном применении декстрана вместе с варфарином или НГ/НМГ.

Помимо указанных гемостазиологических проблем, имеются и другие отрицательные стороны применения декстрана в акушерстве. Так, он создает помехи при тестировании крови на совместимость, кроме того, он может быть причиной анафилаксии. Поэтому назначение декстрана избегают у беременных с кардиальными или ренальными проблемами или аллергическими реакциями в анамнезе. Анафилактическая реакция может ассоциироваться с острым дистрессом плода в результате маточного гипертонуса в течение нескольких минут после начала инфузии, а также она приводит к тяжелой брадикардии плода с последующей смертью или тяжелыми неврологическими осложнениями.

Согласно отчету Royal College о профилактике тромбоэмболизма, риск побочных эффектов при лечении декстраном у беременных превышает риск тромбоэмболизма, и его применение возможно, по меньшей мере, лишь после рождения ребенка.

Варфарин. В очень редких случаях женщины вступают в роды на фоне терапии полной дозой ОАК — производными кумарина (фенилин, варфарин и пр.). В таких случаях немедленно переливается (струйно) СЗП для возмещений истощенных факторов коагуляции так, чтобы протромбиновое время, ПИ или INR пришли к норме. Нужно учитывать, что возмещение с помощью СЗП факторов свертывания у матери не корригирует их у плода. Поэтому необходимо проводить родоразрешение наименее травматичным способом и контролировать внутреннее кровотечение у плода. В/в витамин К и СЗП назначаются новорожденному немедленно.

akusher-lib.ru

Пуэрперий и 6 нед. послеродового периода у матери «прикрываются» гепарином и варфарином, как было описано выше.

Гепарин. Если женщина вступает в роды или нуждается в ургентном родоразрешении на фоне в/в гепарина, то инфузия прекращается немедленно. Гепариновая активность падает до нормального уровня в течение часа. Если требуется более быстрое снижение активности гепаринов крови, то вводится протамина сульфат. Следует помнить, что СЗП бесполезна в такой ситуации, так как циркулирующий в крови гепарин предотвращает образование тромбина, независимо от уровня коагулянтов. В то же время при назначении протамина сульфата надо учитывать, что его передозировка может привести к внутрисосудистому свертыванию крови, имитируя ДВС-синдром или протамин-сульфатный тест, но не *in vitro*, а *in vivo*.

***Простая формула* для расчета нейтрализующей дозы протамина сульфата следующая:**

протамина сульфат, необходимый для нейтрализации гепарина (в мг) = концентрация гепарина плазмы × объем плазмы × 0,01 МЕ/мл.

Пример. Объем плазмы при беременности может составить 50 мл/кг массы тела. Женщине весом 65 кг с концентрацией гепарина плазмы 0,8 МЕ/мл требуется:

$0{,}8 \times (65 \times 50) \times 0{,}01 = 26$ мг протамина сульфата.

Учитывая потенциальную опасность передозировки протамина сульфатом, в настоящее время разрабатываются альтернативные антидоты и сорбенты гепарина.

Хотя наиболее частым осложнением гепаринотерапии считают кровотечение, однако к самым тяжелым, опасным для жизни (но, к счастью, не таким частым) относят иммунные ГИТ и тромбоз.

Литература

Балуда В.П., Балуда М.В., Гольдберг А.П. и др. Предтромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика. — М.: Зеркало-М, 1999. — 297 с.

Баркаган З.С. и др. Применение низкомолекулярных гепаринов при беременности (Международное многоцентровое исследование) // Клин. фарм. и тер. — 1998. — № 7. — С. 21–24.

Баркаган З.С. Очерки антитромботической профилактики и терапии. — М., 2000. — 141 с.

Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 296 с.

Бицадзе В.О., Макацария А.Д. Патогенетическое обоснование и возможности применения низкомолекулярных гепаринов в акушерской практике // Акуш. и гинек. — 1999. — № 2. — С. 37–41.

Бицадзе В.О., Макацария А.Д. Патофизиологическое обоснование и возможности применения низкомолекулярных гепаринов в акушерской практике // Акуш. и гинек. — 1999. — № 3. — С 37–40.

Доброхотова Ю.Э., Аллахвердиев С.А. Проблема венозных тромбоэмболизмов в гинекологической практике // Вестн. РУДН. — 2008. — № 5. — С. 368–376.

Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Степанян М.Л. и др. Тромбофилии в акушерской практике: Учебн.-метод. пособ. / Под ред. Э.К. Айламазяна. — СПб.: Издво «Н-Л», 2005. — 45 с.

Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. — Казань: Фэн, 2000. — 364 с.

Капанадзе М.Ю. Принципы дифференцированной профилактики тромбоэмболических осложнений после операции кесарево сечение в группах высокого риска: Дис. … канд. мед. наук. — М., 1998. — 156 с.

Карпов Н.Ю., Баранов А.А., Шилкина Н.П. и др. Антитела к кардиолипину при беременности высокого риска // Клин. мед. — 1999. — № 4. — С. 19–22.

Каюлова Н.А. Критерии выделения групп риска у беременных // Акуш. и гинек. — 1992. — № 1. — С. 5–8.

Кириенко А.К. Лечение венозного тромбоза и легочной эмболии. Точка зрения хирурга // Клин. фарм. и тер. — 2001. — № 10. — С. 82–86.

Лосев Р.З., Львович В.Л., Зинатуллин Х.К. Современные подходы к лечению тромбозов глубоких вен нижних конечностей. — Саратов: Саратов. мед. ун-т., 2003.

Макаров О.В., Озолиня Л.А. Венозные тромбозы в акушерстве и гинекологии. — М.: Медицина, 2001.

Макацария А.Д. Тромбофилии и беременность // Рос. вестн. ассоциации акуш.-гин. — 1994. — № 1. — С. 76–85.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у больных с антифосфолипидным синдромом // Акуш. и гинек. — 1999. — № 2. — С. 13–17.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбоэмболические состояния в акушерской практике. — М.: Медицина, 2001.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических

akusher-lib.ru

осложнений: Рук. для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 1064 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. и др. Антифосфолипидный синдром — иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. — М., 2007. — 456 с.

Макацария А.Д., Саидова Р.А., Бицадзе В.О. и др. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния. — М.: Триада-Х, 2004. — 240 с.

Озолиня Л.А. Прогнозирование и профилактика тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999. — 307 с.

Озолиня Л.А., Мищенко А.Л., Пархоменко Т.В. и др. Коррекция изменений в системе гемостаза у беременных группы риска тромбоэмболических осложнений // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. — 1998. — № 4. — С. 93–97.

Сидорова И.С. Лечение и профилактика нарушений в системе гемостаза в акушерско-гинекологической практике // Гинекология. — 2005. — № 2. — С. 93–96.

Турлупова Т.И., Артеменко К.В., Геляхова З.А. Некоторые вопросы ведения беременности при тромбозе глубоких вен нижних конечностей // Фундаментальные исследования. — 2008. — № 1. — С. 40–44.

Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. — 2008. — V. 133 (6). — P. 844–886.

Biiller H., Gallus A., Ginsberg J. et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism // New Engl. J. Med. — 1997. — V. 337. — P. 657–662.

Boekholdt S.M., Kramer M.H. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia // Semin. Thromb. Hemost. — 2007. — V. 33 (6). — P. 588–596.

Carlin A.J., Farquharson R.G., Quenby S.M. et al. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control // Hum. Reprod. — 2004. — V. 19 (5). — P. 1211–1214.

Chan W.S. Venous thromboembolism in pregnancy // Exp. Rev. Cardiovasc. Ther. — 2010. — V. 8 (12). — P. 1731–1740.

Clark P., Greer I.A. Prevention and treatment of arterial thrombosis in pregnancy // Semin. Thromb. Hemost. — 2003. —V. 29 (2). — P. 155–164.

Coomarasamy A., Honest H., Papaioannou S. et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review // Obstet. Gynecol. — 2003. — V. 101 (6). — P. 1319–1332.

Coppola A., Tufano A., Cerbone A.M. et al. Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism // Semin. Thromb. Hemost. — 2009. — V. 35 (7). — P. 683–694.

Finn S., McDonnell M., Martin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group // Ann. Intern. Med. — 1993. — V. 118. — P. 511–520.

Ginsberg J.S. Thromboembolism and pregnancy // Throm. Hemosc. — 1999. — V. 82 (2). — P. 620–625.

Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy // Blood. — 2005. — V. 106 (2). — P. 401–407.

Hills F.A., Abrahams V.M., González-Timón B. et al. Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast // Mol. Hum. Reprod. — 2006. — V. 12 (4). — P. 237–243.

Makatsariya A., Bitsadze V., Baimuradova S. et al. Fetal thrombophilia and obstetrics complications. Pathophysiology of haemostasis and thrombosis // Proceeding and abstracts from the 19th International Congress on Thrombosis: Tel-Aviv, May. — Israel, 2006. — V. 140 (18). — P. 10.

Meissner M., Manro R., Bergelin R. Venous diametr and compliance afte DVT // Throm. Haemost. — 1994. — V. 72. — P. 327–376.

Mello G., Parretti E., Fatini C. et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women // Hypertension. — 2005. — V. 45 (1). — P. 86–91.

Pinter B. Continuation and compliance of contraceptive use // Europ. J. Contracept. Reprod. Health. Care. — 2002. — V. 7 (3). — P. 178–183.

Raj R. Obstetric managment of APS // J. Autoummunity. — 2000. — V. 15. — P. 145–151.

Raskov G., Landefeld C. Hemorrahig complications of long-term antithrombotic treatment // Cardiovascular Thrombosis. — 1998. — V. 50. — P. 831–841.

Rauch J. Apoptosis and APS // J. Autoimmunity. — 2000. — V. 15. — P. 230–235.

RCOG Working Party Report on prophylaxis against thromboembolism in gynaecology and obstetrics. — London, 1995. — P. 75.

Simioni P., Tormene D., Spiezia L. et al. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism // Semin. Thromb. Hemost. — 2006. — V. 32 (7). — P. 700–708.

ГЛАВА 29 ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФОРМ ТРОМБОФИЛИИ

29.1. Понятие о патогенезе тромбофилии

Огромный прогресс в понимании причин и патогенетических механизмов возникновения тромботических осложнений был сделан благодаря открытию и изучению тромбофилий. Под **тромбофилией** понимают наследственные или приобретенные аномалии в системе гемостаза, предполагающие к развитию тромбозов.

На протяжении существования научного акушерства патология гемостаза и, как ее следствие, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови всегда рассматривались как вторичные по отношению к основным патологическим синдромам: гестозам, септическому шоку, ПОНРП. Парадоксально, но при том, что большинство открытий в гемостазиологии связаны с акушерством (ДВС-синдром, септический шок как аналог феномена Санарелли—Швартцмана, антифосфолипидный синдром), долгое время в акушерстве они игнорировались и внедрялись с большим опозданием по сравнению с другими клиническими дисциплинами.

Со времени открытия Egeberg дефицита антитромбина III взгляды на патогенез тромбозов и тромбоэмболических осложнений претерпели значительные изменения. Описание в конце XX в. (1987) АФС и целого ряда ранее неизвестных, но наиболее распространенных форм генетических дефектов системы гемостаза, предрасполагающих к разнообразным тромботическим осложнениям: мутация FV Leiden, мутация протромбина G20210A, мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T), полиморфизм гена активатора плазминогена-1 (PAI-1 «4G/5G»), полиморфизм тромбоцитарных рецепторов (1993–2000), как основных причин приобретенной и генетической тромбофилий, позволило с принципиально новых позиций оценить патогенез различных осложнений как в общеклинической, так и в акушерско-гинекологической практике. Исследования, посвященные роли тромбофилий, в частности АФС, мутации фактора V Leiden, протромбина G20210A и MTHFR C677T, которые проводились нами с начала 90-х годов, показали крайне высокую частоту их не только у пациенток с различными тромбоэмболическими, но и типично акушерскими осложнениями (привычные выкидыши, тяжелые гестозы, ПОНРП, синдром задержки внутриутробного роста плода, антенатальная гибель плода и др.).

Так, до 1994 г. считалось, что тромбофилии относятся к причине тромботических осложнений у 10% пациентов с тромбозами. На тот момент было известно лишь о таких генетически обусловленных аномалиях гемостаза, как дефицит PC и PS и AT III. Однако взгляд на роль тромбофилий в патогенезе тромботических осложнений существенно изменился после открытия мутации FV Leiden, протромбина и АФС. В настоящее время установлено, что генетические аномалии гемостаза ответственны за развитие тромбозов в 80–90% случаев. Так, мутация FV Leiden выявляется у 20% пациентов с тромботическими осложнениями, другие дефекты антикоагулянтной сис-

oksher-lip.ru

темы (дефицит AT III, PS, PC) — в 20% наблюдений, синдром липких тромбоцитов — в 14% случаев, а АФС — в 25% [Kitchens K.S. et al., 2002].

На настоящее время накоплены значительные клинические данные и проведен анализ результатов многоцентровых исследований, позволяющий выделить наследственные тромбофилии в самостоятельную группу причин невынашивания беременности. Если ранее роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности рассматривалась только с точки зрения процессов микротромбирования сосудов плацентарного ложа, то в настоящее время взгляды на патогенетическое влияние тромбофилии значительно расширились. Это связано с изучением роли системы гемостаза и нетромботических эффектов тромбофилии еще на этапах имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта.

По обобщенным данным мировой литературы, среди причин привычного невынашивания выявляют хромосомные аномалии (около 7%), анатомические (около 10%) и гормональные (около 15%) причины. Примерно 6% привычных невынашиваний составляют невынашивание неясного генеза и около 55–62% обусловлены дефектами коагуляционных протеинов или тромбоцитов [Kitchens K.S. et al., 2002; Bick R.L. et al., 2002].

Огромное значения для понимания патогенеза тромботических осложнений имело изучение механизмов воспаления и их тесной взаимосвязи с процессами коагуляции. Это позволило установить еще один механизм влияния тромбофилий на тромбообразование. Так, стало известно, что компоненты системы гемостаза участвуют не только в регуляции свертывания крови, но и представляют собой медиаторы воспаления. Естественно, генетически обусловленные и приобретенные нарушения гемостаза не могут не отразиться на регуляции процессов воспаления.

Сегодня значение тромбофилии матери в патогенезе осложнений беременности является общепризнанным. При тромбофилиях создаются условия для нарушения процессов имплантации, плацентации, роста плода, развивается системная эндотелиальная дисфункция, активируется провоспалительный ответ и формируется прокоагуляционный потенциал свертывающей системы крови.

Если ранее обсуждалась лишь роль материнской тромбофилии в патогенезе акушерских осложнений,

Схема 29.1. Тромбофилия как ключевое звено в патогенезе осложнений в акушерстве и гинекологии

akusherlib.ru

то на сегодняшний день появились данные о роли плодовой тромбофилии в генезе репродуктивных потерь.

Таким образом, с современных позиций тромбофилия представляется интегральным этиопатогенетическим фактором широкого спектра осложнений в общеклинической практике: в акушерстве, гинекологии, обусловливая осложнения гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии, бесплодие и неудачи ЭКО, ранние

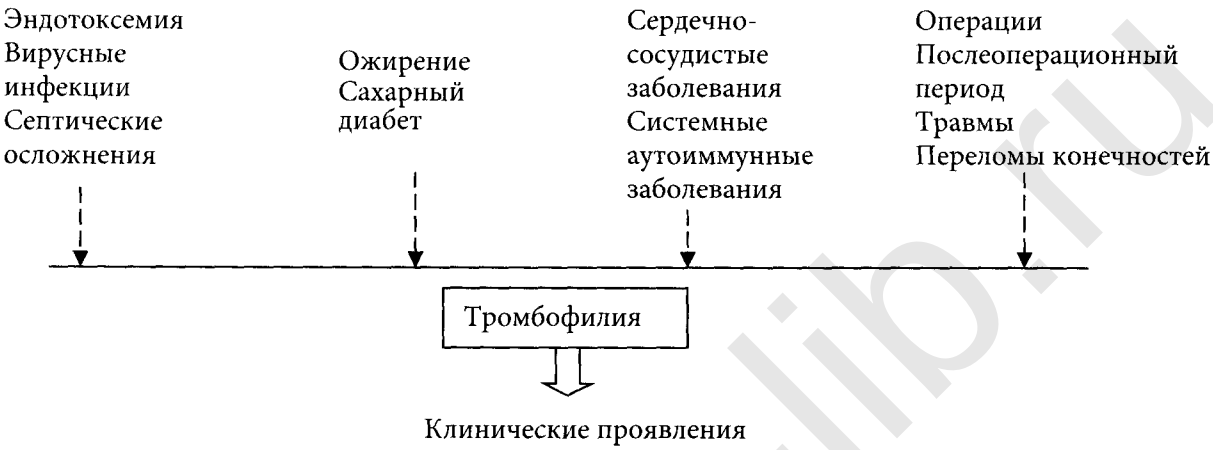


Схема 29.2. Дополнительные факторы, потенцирующие клинические эффекты тромбофилии у беременных

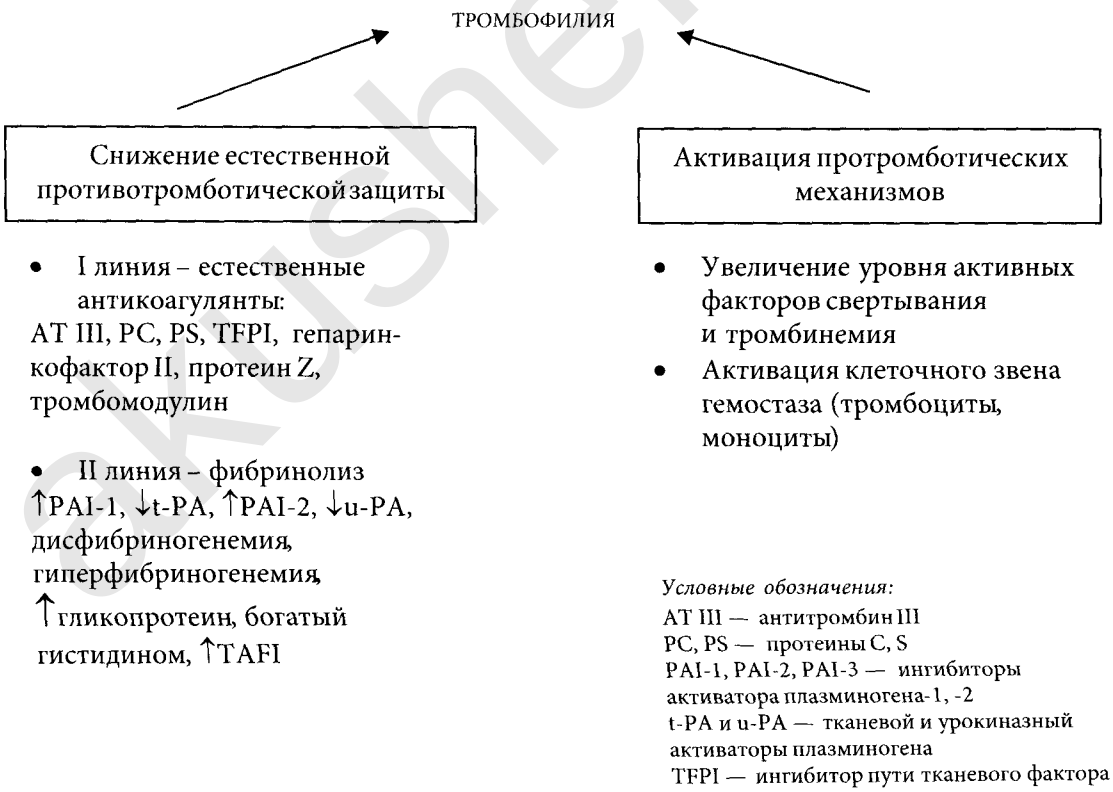
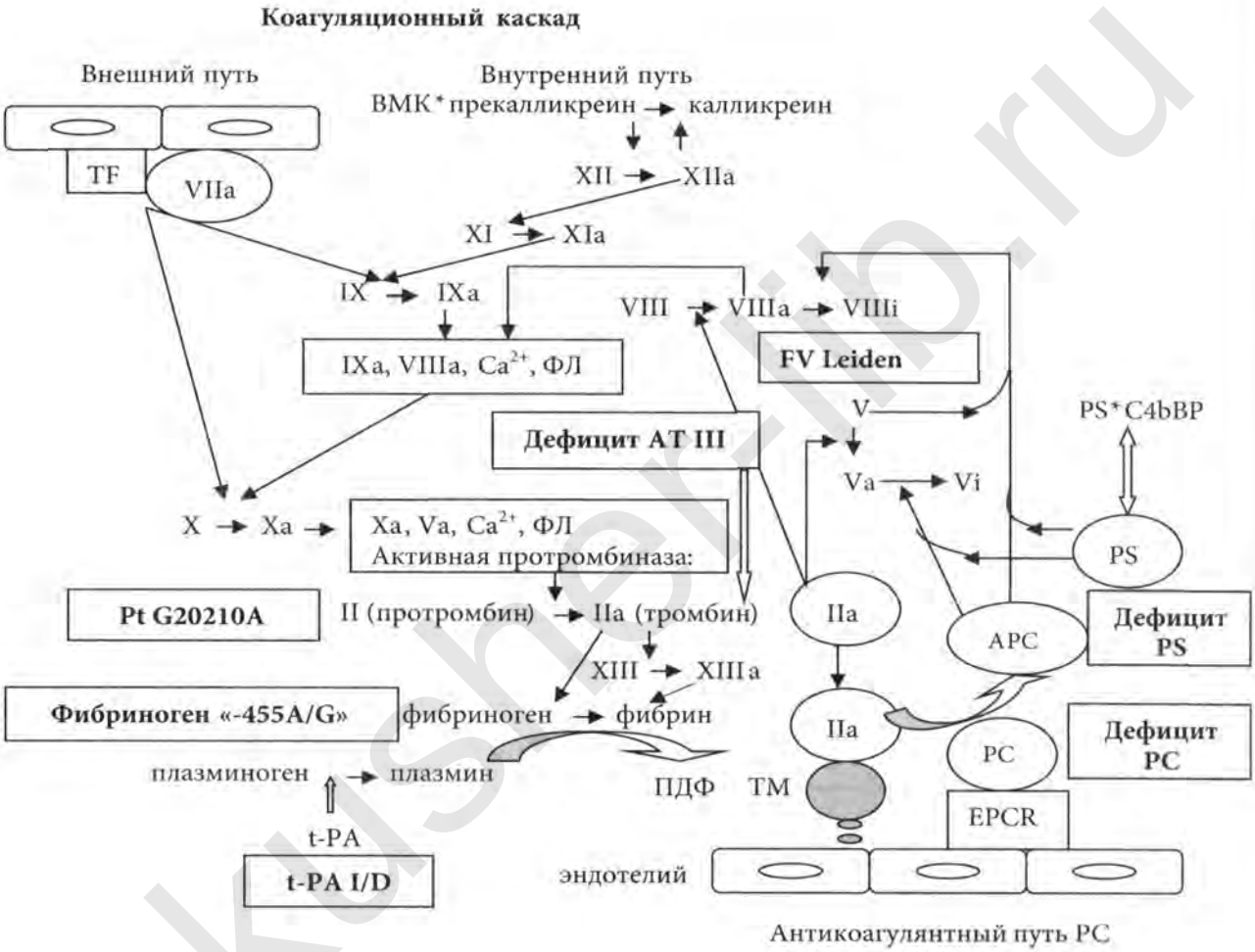


Схема 29.3. Основные механизмы развития тромбофилии

akusher-lib.ru

преэмбрионические потери, в онкологии, относясь не только к фактору риска тромботических осложнений, но и к существенному фактору роста и метастазирования опухоли (схема 29.1). Также важно, что, согласно популяционным исследованиям, распространенность генетических форм тромбофилии и АФС в мире очень велика и достигает 15–20% [Bick R.L. et al., 2002].

Стоит отметить, что беременность представляет собой состояние, которое можно назвать своеобраз-



Условные обозначения:

AT III — антитромбин III

ПДФ — продукты деградации фибриногена и фибрина

TM — тромбомодулин

PC — протеин C

PS — протеин S

APC — активированный PC

C4bBP — белок, связывающий компонент комплемента c4b

EPCR — эндотелиальный рецептор PC

ВМК — высокомолекулярный кининоген

TF — тканевой фактор

ФЛ — фосфолипиды

t-PA — тканевой активатор плазминогена

Pt — протромбин

Схема 29.4. Влияние основных форм тромбофилии на различные звенья системы гемостаза

akusherlib.ru

ным «экзаменом» на наличие скрытой приобретенной (АФС) или генетической тромбофилии, поскольку она сама сопровождается физиологической гиперкоагуляцией и способствует реализации ранее бессимптомной тромбофилии не только в форме тромбозов и тромбофилий, но и типично акушерских осложнений. Наличие же дополнительных факторов риска может потенцировать эффекты тромбофилии у беременных; к таковым относятся сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и др. (схема 29.2).

Возвращаясь к роли различных форм тромбофилии в патогенезе акушерских осложнений и в частности привычного невынашивания, наиболее важным представляется многофакторный генез и полиморфизм генетических форм тромбофилии. Суть заключается в том, что тромбофилия как конечный результат может быть следствием следующих причин: 1) дефектов различных компонентов системы гемостаза; 2) различных дефектов (различных точечных мутаций) одного и того же

Схема 29.5. Основные формы тромбофилии

akusher-ip.ru

компонента; 3) варьировать по степени выраженности в зависимости от гетеро- или гомозиготной формы мутации; 4) сочетаться с другими генетическими или приобретенными дефектами и/или факторами риска.

В целом же тромбофилия является результатом снижения естественной противотромботической защиты, активации протромботических механизмов или сочетания этих факторов (схемы 29.3–29.4).

Какими бы ни были инициальные причины тромбофилии, результат во многом зависит от синергизма эффектов на систему гемостаза (схема 29.5).

29.2. Генетические тромбофилии, ответственные за нарушения в антикоагулянтном звене гемостаза

29.2.1. Резистентность к активированному протеину С и мутация фактора V Leiden

Резистентность к APC и мутация фактора V Leiden в настоящее время считаются наиболее частой генетически обусловленной причиной тромбофилии. В европейской популяции мутация FV Leiden выявляется у 2–7% в общей популяции и у 50% пациентов с тромбозами. У гетерозиготных носителей риск тромбозов возрастает по сравнению с общей популяции в 3–8 раз, а у гомозигот — в 50–80 раз [Bick R.L., 2002]. Гомозиготная форма мутации FV Leiden в общей популяции встречается с частотой 1 на 1 тыс. человек [Goodnight S.H. et al., 2001].

Впервые FVa был выделен из бычьей крови в 1979 г. Esmon. Вскоре B. Dahlback (1980) открыл человеческий фактор V и показал, что его активация происходит под действием тромбина. Важность FV для жизнедеятельности он определил в опытах на мышах: мыши, гомозиготные по FV, умирали в эмбриональном периоде (предположительно вследствие аномалий формирования желточного мешка) или сразу после рождения в связи с массивными геморрагиями [Cui J. et al., 1996]. В плазме в свободном состоянии 80% циркулирует FV, тогда как 20% содержится в α-гранулах тромбоцитов в комплексе с белком мультимерином. При активации тромбоцитов происходят дегрануляция α-гранул и экспрессия FV на тромбоцитарной мембране. Циркулирующий фактор V активируется путем отщепления специфических пептидных последовательностей как в легкой, так и в тяжелой цепи. Активированный FVa выполняет роль кофактора для FXa, увеличивая в 1 тыс. раз его способность к активации протромбина.

Впервые резистентность к APC как причина наследственной тромбофилии была описана в трех разных семьях B. Dahlback и соавт. в 1993 г. В условиях резистентности к APC добавление APC к плазме не вызывало ожидаемого удлинения времени свертывания. В первой семье, где была обнаружена резистентность к APC, у 14 из 19 членов семьи (4 из них имели эпизоды венозных тромбозов в анамнезе) отмечался «недостаточный» антикоагулянтный ответ на введение в плазму APC. В других семьях также были получены аналогичные результаты. На основе дальнейших наблюдений была выдвинута гипотеза, что дефект наследуется аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью.

B. Dahlback связал феномен резистентности к APC с дефектом одного из кофакторов APC. В процессе выявления этого кофактора были исключены такие возможные причины, как наличие аутоантител к PC, протеазного ингибитора PC быстрого действия, дефицит PS и мутация гена, кодирующего фактор VIII и фактор фон Виллебранда. Добавление нормальной плазмы к плазме пациентов с резистентностью к APC корригировало недостаточный антикоагулянтный ответ. B. Dahlback и B. Hildebrand (1994) обнаружили, что искомым кофактором APC, ответственным за феномен резистентности к APC, является фак-

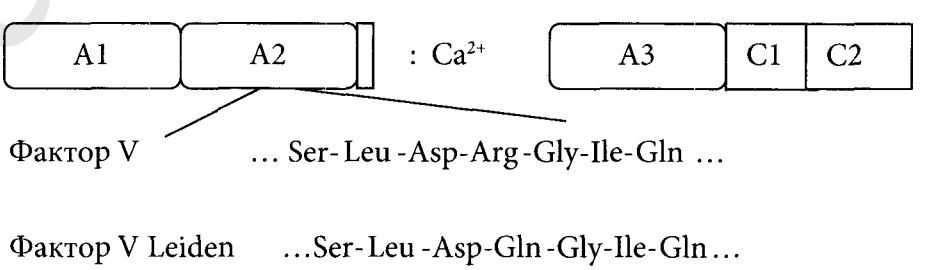


Схема 29.6. Мутация фактора V Leiden.
В домене A2 фактора V в положении 506 при мутации FV Leiden происходит замена аминокислоты аргинин (Arg) на глутамин (Gln)

akusherstvo.ru

тор V. Поскольку уровень фактора V у пациентов с резистентностью к APC был нормальным, была выдвинута гипотеза о наличии у фактора V, помимо прокоагулянтной активности, специфической антикоагулянтной функции, которая нарушалась при данном генетическом дефекте.

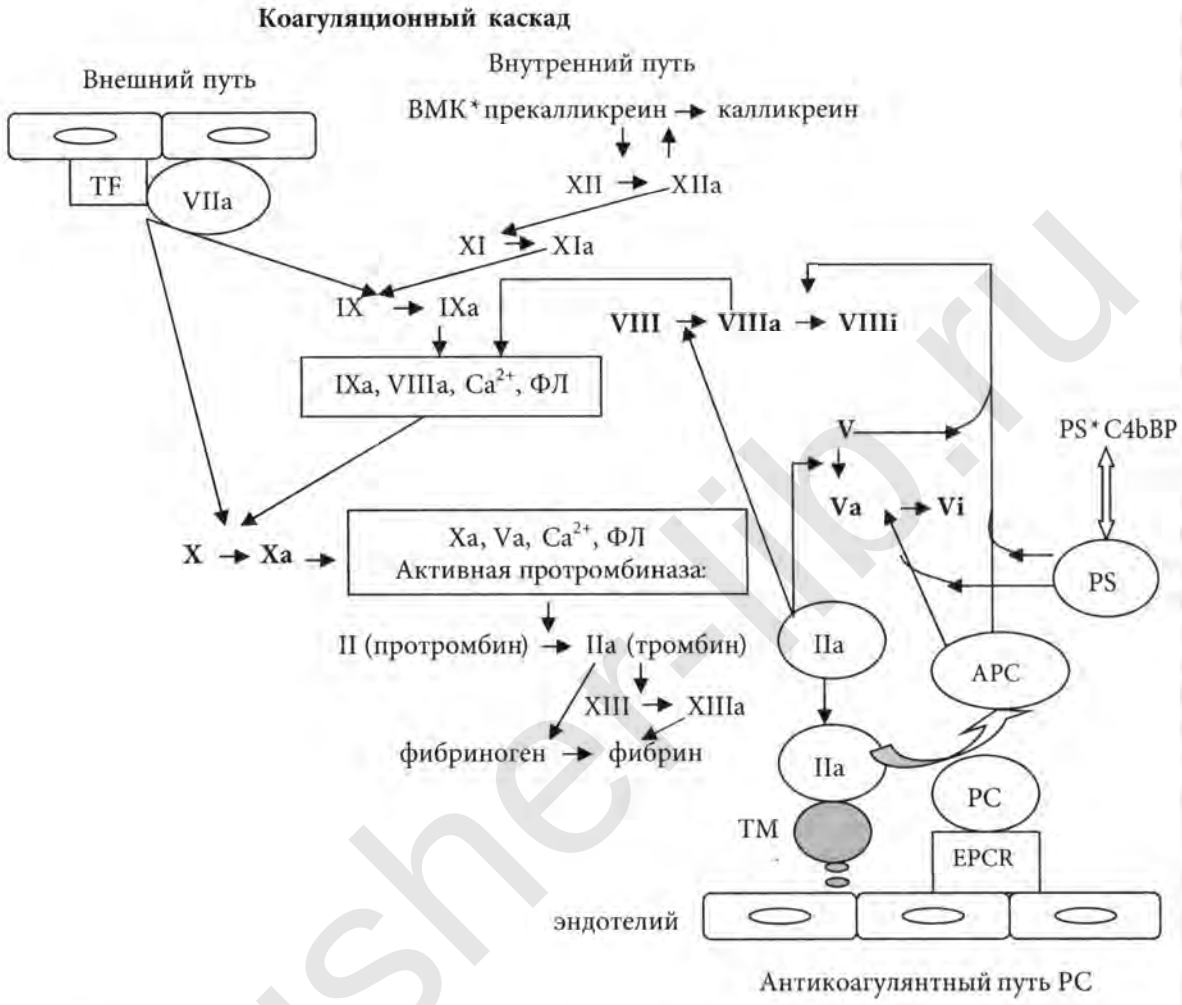
R.M. Bertina и соавт. (1994) провели серию экспериментов с целью идентификации дефекта, ответственного за развитие резистентности к APC. Они обнаружили, что к причине специфического дефекта фактора V относится дефект гена, кодирующего фактор V. Одновременно связь между внутригенным полиморфизмом гена, кодирующего фактор V, и резистентностью к APC выявили B. Dahlback (1994) и B. Zoller. Исследователь R. Bertina (1999) независимо от B. Dahlback открыл и дефект гена, кодирующего фактор V: была описана точечная мутация — замена G—>A в позиции 1691 гена FV, что приводит к замене аргинина на глутамин в позиции 506 фактора V (схема 29.6). Обнаруженная точечная мутация была названа мутацией фактора V Leiden (FV:Q506; FVR506Q:R; R и Q — однобуквенные коды для Arg и Gln соответственно).

29.2.1.1. Механизмы APC-резистентности

Следствием мутации FV Leiden считаются нарушения функционирования системы PC, представляющей важнейший естественный антикоагулянтный путь. В норме APC ингибирует коагуляцию путем расщепления пептидных связей в FV/Va и VIII/VIIIa. APC-зависимое расщепление FVa стимулируется PS, тогда как для инактивации FVIIIa необходимо синергичное взаимодействие APC, PS и протеолитически модифицированного под действием APC фактора V (схема 29.7). FVa в 50 раз увеличивает активацию PC под действием *комплекса тромбомодулин—тромбин*. Таким образом, в норме FV опосредует две противоположные функции: прокоагулянтную — после превращения из неактивной формы V в активную форму Va под действием FXa и тромбина, и антикоагулянтную — после кливажа под действием APC. Кроме того, FVa одновременно активирует коагуляцию и образование важнейшего антикоагулянта APC, который, в свою очередь, способствует деградации FVa. Такой механизм регуляции путем отрицательных обратных связей между компонентами прокоагулянтной и антикоагулянтной системы служит для ограничения распространения процессов тромбообразования.

APC связывается с фактором V в области серинпротеиназного домена «311–325». Связанный с мембраной фактор Va (находящийся в протромбиназном комплексе) расщепляется APC в трех местах: Arg306, Arg506 и Arg679. Расщепление FV начинается в положении Apr506, что предшествует расщеплению в участках Arg306 и Arg679. Существует два объяснения последовательному расщеплению в Arg503, Arg306 и Arg679. Согласно одному из них, расщепление в положении Arg506 облегчает последующий протеолиз в положении Arg306 и Arg679. Согласно другому объяснению, расщепление по Arg506 кинетически предпочтительнее, чем Arg306 и Arg679, хотя расщепления происходят независимо друг от друга. После расщепления в области Arg506 проявляется 40% кофакторная активность FVa в тротромбин-активирующей системе, которая содержит высокие концентрации FXa, но кофакторная активность при низких концентрациях FXa практически отсутствует. Таким образом, FVa, который расщепляется в Arg506, частично утрачивает свою способность взаимодействовать с FXa. Полная инактивация FVa происходит только после расщепления в Arg306. При активации фактора V под действием тромбина расщепляется фактор V в участках Arg707, Arg1018 и Arg1445. При расщеплении связи Arg1455 происходит оцепление B-домена легкой цепи фактора V, что приводит к полной потере его антикоагулянтной активности. При расщеплении связей Arg707 и Arg1018 уменьшения антикоагулянтной активности фактора V не происходит.

Деградация FVa, который является частью протромбиназного комплекса, отличается от таковой свободного FVa по причине защиты Arg506 фактором Xa от деградации APC. В свободно циркулирующем FV не требуется первоначального расщепления участка Arg506, и участок Arg306 сразу доступен для протеолиза. Возможно, FXa и PS конкурируют за сайт связывания с FVa, что обусловливает способность PS противодействовать защитному эффекту FXa относительно действия APC на FVa. Расщепление Arg306 более важно для регуляции активности FVa в протромбиназном комплексе. Эффективность расщепления этого участка увеличивается под влиянием PS, который выступает как кофактор APC прежде всего при расщеплении Arg306, а не Arg506. Возможным объяснением такого выборочного механизма активации расщепления FVa в участке Arg306 под действием PS является следующее. Взаимодействуя с APC на мембранной поверхности, PS в 10 раз увеличивает



Под воздействием тромбина активируется фактор V, который входит в состав протромбиназного комплекса и участвует в активации тромбина (прокоагулянтная функция).

Под действием APC и его кофактора PS происходит расщепление фактора V в участках Arg506, Arg306 и Arg679. При расщеплении в участке Arg506 FVa частично теряет прокоагулянтную активность и приобретает антикоагулянтные свойства. Протеолитически модифицированный фактор V совместно с APC и PS инактивирует фактор VIIIa.

Условные обозначения:	C4bBP — белок, связывающий компонент комплемента c4b
TM — тромбомодулин	EPCR — эндотелиальный рецептор протеина C
PC — протеин C	ВМК — высокомолекулярный кининоген
PS — протеин S	TF — тканевой фактор
APC — активированный протеин C	ФЛ — фосфолипиды

Схема 29.7. Прокоагулянтная и антикоагулянтная функция фактора V

arusher-lib.ru

сродство APC к участку мембраны. Взаимодействие между PS и APC влияет на ориентацию активного участка APC, что может являться структурным объяснением специфичности стимуляции PS расщепления участка Arg306. Так, PS ускоряет расщепление FVa под действием APC в области Arg306 в 20 раз и только в 5 раз в области Arg506. Поэтому в присутствии PS регуляция активности протромбиназного комплекса, содержащего нормальный или мутантный FVa, значительно не отличается.

APC-зависимые расщепления FV плазменного и тромбоцитарного происхождения значительно отличаются. Так, APC не способен полностью инактивировать FV тромбоцитов, что, возможно, объясняется различиями в пострансляционной модификации FV тромбоцитарного происхождения и свободного FV.

APC расщепляет также три пептидные связи в тяжелых цепях FVIIIa в области Arg336, Arg562 и Arg740. Участок Arg562 защищен в теназном комплексе фактором IXa, аналогично защите участка Arg506 в факторе Va фактором Xa в протромбиназном комплексе. В отличие от FV, где PS селективно катализирует расщепление участка Arg306, в случае с FVIII PS неселективно катализирует расщепление под действием APC всех трех участков. Расщепление интактного фактора VIII под действием APC *in vivo* играет незначительную роль, так как FVIII циркулирует в комплексе с vWF, который защищает фактор VIII от действия APC.

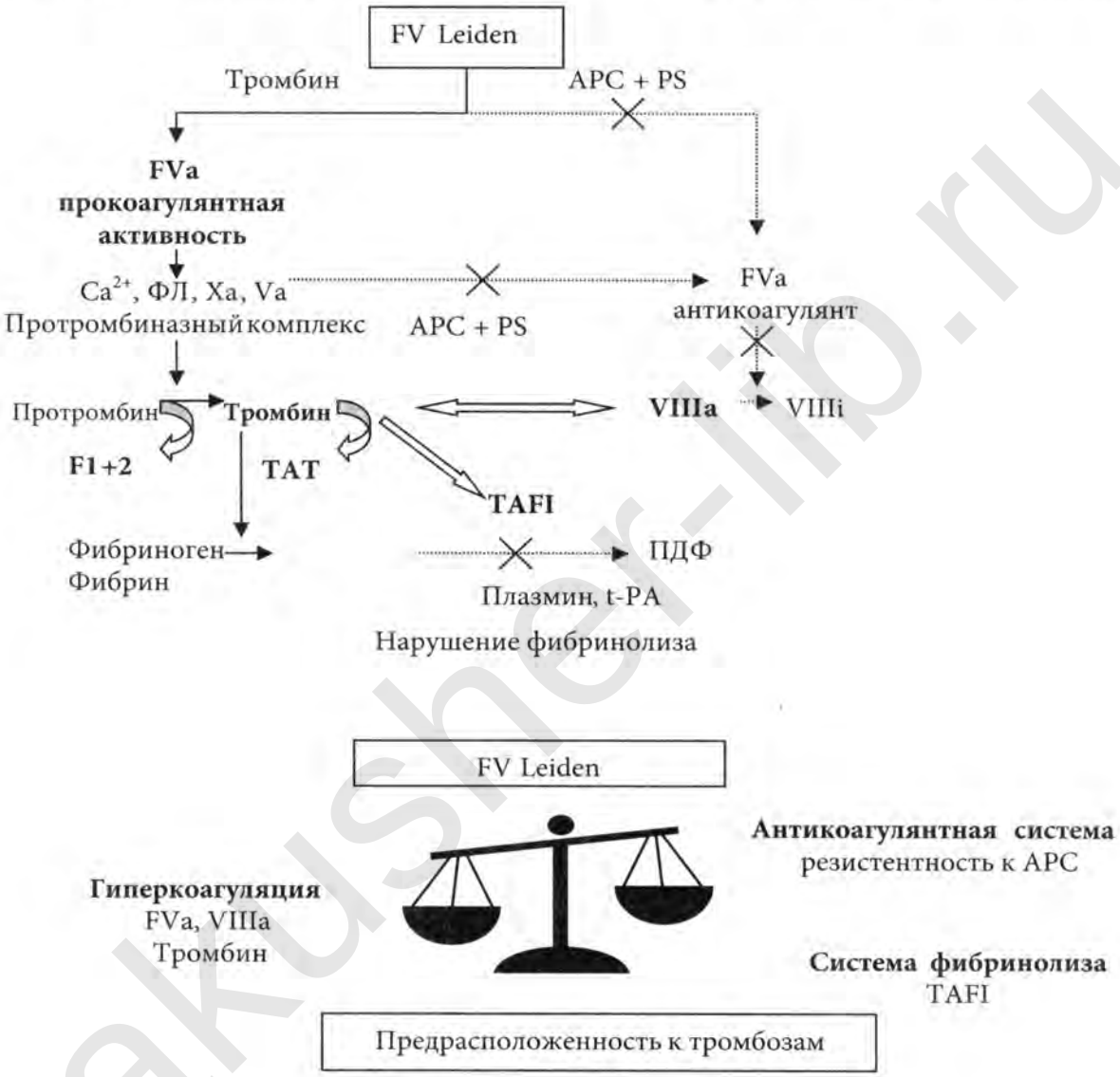
Мутация FV Leiden имеет двойной эффект: она является не только причиной нарушения деградации фактора Va с помощью APC, но и деградации фактора VIIIa. FVIIIa, находящийся с FIXa в теназном комплексе, защищен от деградации APC. Даже PS не способен повлиять на активность FVIIIa. Только совместное действие APC, PS и FV приводит к эффективному контролю теназного комплекса. Расщепление в Arg506 необходимо для возникновения APC-кофакторной активности FV. Тримолекулярный комплекс APC, PS и APC-расщепленного FV угнетает FVIIIa в теназном комплексе. Межбелковые взаимодействия, возникающие в результате APC-опосредованного разрыва в Arg506, до сих пор не ясны, но, вероятно, расщепление FV приводит к высвобождению участков связывания для PS и APC.

Установлено, что фактор V у APC-резистентных пациентов обладает нормальной прокоагулянтной активностью, проявляющейся как временем свертывания крови, так и методами, определяющими образование тромбина. Однако протеолиз тромбин-активированного, связанного с фосфолипидной поверхностью фактора V Leiden отличается от протеолиза нормальной молекулы. Расщепление в Arg506 в 10 раз быстрее, чем в Arg306 при физиологических концентрациях FV, а активность FVa:Q506 угнетается в 10 раз медленнее, чем FVa:R506 (при мутации FV Leiden). Как следствие, FVa, образующийся в результате активации тромбином FV, дольше персистирует на поверхности мембран, где он готов образовывать протромбиназные комплексы с FXa. В результате увеличивается образование тромбина, усиливается активация FV и FVIII, что приводит к гиперкоагуляции (схема 29.8). Отражением этого является увеличение уровня активации фрагментов 1+2 протромбина и *комплексов тромбин–антитромбин* в плазме у пациентов с наследственной APC-резистентностью. APC сохраняет способность расщеплять и мутантный FV, хотя и гораздо медленнее, чем в норме. Возможно, эта способность PC отчасти защищает носителей мутации FV Leiden от возникновения тромбозов.

Кроме влияния на кофакторную активность фактора V, мутация Leiden оказывает эффекты и на фибринолитические свойства фактора V, что проявляется замедлением процессов фибринолиза. В настоящее время хорошо известны профибринолитические свойства APC. Показано, что для укорочения времени лизиса сгустка, содержащего фактор V Leiden, от 140 до 50 мин требуется в 10 раз больше APC, чем для лизиса сгустка, имеющего нормальный фактор V [Cooper D.N. et al., 1997]. Тем не менее в отсутствие тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (TAFI) APC не влияет ни на лизис сгустка, имеющего фактор V Leiden, ни на лизис сгустка, содержащего нормальный фактор V. TAFI активируется под влиянием комплекса тромбомодулин–тромбин. TAFI, являющийся прокарбоксипептидазой B, отщепляет терминальные лизиловые остатки от фрагментов фибрина. Тем самым TAFI предотвращает связывание плазмина и тканевого активатора плазминогена (t-PA) с фибрином и уменьшает интенсивность процессов фибринолиза. Так, нарушение профибринолитического ответа на APC у пациентов с FV Leiden считается TAFI-зависимым. Этот феномен представляет один из немаловажных механизмов протромботической тенденции у пациентов с мутацией FV Leiden.

Таким образом, протромботический эффект резистентности к APC при мутации FV Leiden имеет по меньшей мере три объяснения:

1. Нарушение деградации FVa под действием APC, в то время как прокоагулянтный эффект мутировавшего FVa сохраняется.
2. Нарушение процесса деградации FVIIIa, поскольку нормальный кливаж FV в области Arg506 необходим для осуществления синер-



Условные обозначения:

ФЛ — фосфолипиды

ПДФ — продукты деградации фибриногена и фибрина

TAT — комплекс тромбин—антитромбин

PC — протеин C

PS — протеин S

APC — активированный протеин C

F1+2 — фрагменты 1+2 протромбина

t-PA — тканевой активатор плазминогена

Схема 29.8. Нарушение баланса в системе гемостаза при мутации FV Leiden

akusher-lib.ru

тичной APC-кофакторной активности FV наряду с PS в деградации фактора VIIIa.
3. TAFI-зависимое нарушение профибринолитического ответа.

Интересно, что у носителей FV Leiden более выражена склонность к развитию локальных тромбозов, нежели тромбоэмболий. Вероятно, это связано с нарушением процесса фибринолиза, который является необходимой предпосылкой для отрыва тромба от стенки сосуда и продвижения его по ходу тока крови.

При сохранении прокоагулянтной активности фактора V повреждается его антикоагулянтная функция. Вследствие APC-резистентности не происходит деградация факторов Va и VIIIa. Это приводит к увеличению образования тромбина и возникновению состояния гиперкоагуляции.

Связываясь с тромбомодулином на эндотелиальной поверхности, тромбин увеличивает синтез TAFI. TAFI ингибирует фибринолиз путем отщепления лизилового фрагмента от молекул фибрина, что предотвращает ее связывание с плазмином и t-PA.

Повышение F1+2 и комплексов TAT в плазме при резистентности к APC подтверждает смещение баланса системы гемостаза с формированием протромботического фенотипа.

29.2.1.2. Распространенность и клинические аспекты мутации фактора V Leiden

В последнее десятилетие было выполнено большое количество ретроспективных исследований пациентов, имеющих склонность к тромбозам. R. Bertina и соавт. (1994) обнаружили мутацию FV Leiden у 87% из 64 пациентов с APC-резистентностью, которая проявилась развитием тромбозов. Мутация FV Leiden была также выявлена у 4,7% из 64 здоровых добровольцев. Это исследование подтверждает не только значимость мутации FV Leiden в развитии тромботических осложнений, но и позволяет сделать вывод о широкой распространенности этой генетической аномалии в популяции.

F.R. Rosendaal и соавт. (1998) исследовали 471 пациента в возрасте до 70 лет, у которых был хотя был один эпизод венозного тромбоза, и выявили наличие мутации Leiden в 19,5%. Наиболее точная оценка распространенности мутации Leiden была получена в проспективном исследовании у врачей мужского пола (Physicans Health Study), выполненном P.M. Ridker и соавт. в 1997 г. Частота встречаемости FV Leiden у лиц с тромбозом глубоких вен или эмболией легочной артерии составляла 11,6% (n = 121). Соответственно, относительный риск развития тромбозов при мутации FV Leiden — 2,7, а при исследовании лиц старше 60 лет распространенность увеличивается до 26%, что соответствует относительному риску 7,0.

Распространенность мутации фактора V Leiden в значительной степени зависит и от расовых, и популяционных факторов. Вскоре после описания резистентность к APC стала довольно часто (20–60%) обнаруживаться среди пациентов с тромбозами в западном мире. Наоборот, не было слышно о ней в Азии. Причина оказалась в том, что аллель FV:Q506, вызывающий APC-резистентность, обнаруживается в европейских родословных (кавказская раса) и отсутствует у местного населения Азии, Африки, Америки и Австралии. Не встречается эта мутация и среди японцев и китайцев. В кавказской популяции резистентность к APC выявляется в 1–7% наблюдений, а гомозиготная мутация FV Leiden — в 0,09–0,5% случаев [Cooper D.N. et al., 1997].

Подобное неоднозначное распределение аллеля можно объяснить следующим образом. Предполагают, что единичная мутация гена, кодирующего фактор V, произошла около 30 тыс. лет назад, т.е. после миграции из Африки и после сегрегации азиатов от европейцев. Это объясняет более высокую частоту мутации в Европе и отсутствие ее в Японии и Китае, а также среди местного населения Азии, Африки и Америки.

Так почему же мутация Leiden так широко распространена в популяции? Выживаемость мутации в процессе эволюции отчасти связана с тем, что мутация FV Leiden наследуется аутосомно-доминантно. Высокая частота встречаемости данной мутации указывает на то, что существуют некие селективные преимущества у носителей данного гена. Незначительное усиление свертывания крови у носителей мутации FV Leiden может быть весьма полезно в некоторых ситуациях, таких как травматическое повреждение или беременность. Возможно, тенденция к уменьшению кровотечений после родов у женщин с данной мутацией долгое время определяла и высокую выживаемость аллеля FV:Q506. В то же время увеличение риска тромбозов не являлось фактором смертности в истории человечества, так как тромбоз обычно возникал в старшем возрасте и, значит, не влиял на фертильность. Кроме того, был показан протективный эффект мутации FV Leiden у пациентов с сепсисом.

akusherstvo.ru

Этот эффект, возможно, обусловлен увеличением продукции тромбина, который стимулирует образование APC. При этом, несмотря на резистентность к APC факторов Va и VIIIa, сохраняется противовоспалительная активность APC. Интересно, что протромботические мутации могут предотвращать развитие фенотипических проявлений при наличии помимо тромбофилической мутации еще и гемофилии. W. Nichols и соавт. (1996) установили, что у носителей мутации фактора V Leiden отмечается значительное улучшение клинической картины в случае одновременного присутствия мутации гена FVIII (гемофилии А). Таким образом, протромботический эффект тромбофилий уравновешивает и компенсирует склонность к кровотечениям при гемофилиях. Наиболее четко такая закономерность прослеживается у пациентов с гемофилиями и мутацией FV Leiden [Van Dijk K. et al., 2004]. Кроме того, наши предки не испытывали влияния других факторов риска тромбозов, таких как операции, прием оральных контрацептивов, курение и малоподвижный образ жизни. Все рассмотренное ранее способствовало закреплению мутации в процессе естественного отбора.

Клинические аспекты мутации фактора V Leiden. Значительная часть работ посвящена роли резистентности к APC в клинической практике. В исследовании A. Hillarp и соавт. (1995), которое было проведено на 308 членах из 50 шведских семей с наследственной резистентностью к APC, было выявлено 30% гетерозиготных форм мутации FV Leiden и 44% гомозиготных формы. У всех этих пациентов в анамнезе отмечались эпизоды тромбоэмболии. Средний возраст, которому соответствуют первые проявления тромбоза, составлял 36 лет для гетерозигот и 25 лет для гомозигот. К 33 годам тромбоэмболические состояния развивались у 20% гетерозигот, 40% гомозигот и 8% нормальных членов.

В ретроспективном исследовании, проведенном F. Rosendaal и соавт. (1998), риск развития тромботических состояний для гетеро- и гомозигот был соответственно в 8 и 80 раз выше, чем у нормальных членов семьи. В проспективном исследовании Physican's Health Study у 77 пациентов (из 22 071), перенесших ТГВ, риск развития ВТ при наличии мутации FV Leiden был в 4–5 раз больше по сравнению с группой контроля. Ежегодная заболеваемость венозным тромбоэмболизмом при мутации FV Leiden составляет 0,67% (в общей популяции — 0,1%). Таким образом, при наличии мутации FV Leiden риск тромбозов возрастает в 6,6 раза.

Эти данные свидетельствуют о необходимости скрининга на наличие мутации FV Leiden среди членов семьи пациентов с тромбоэмболическими осложнениями с целью выделения групп риска и разработки профилактики развития тромбозов. Стоит отметить, что постоянная профилактика при бессимптомном носительстве не требуется. Кровотечения при пожизненном применении непрямых антикоагулянтов ежегодно развиваются у 3–4% пациентов, в то время как риск тромбозов при мутации FV Leiden составляет, как уже было сказано, 0,67% в год. Тем не менее противотромботическая профилактика у таких пациентов необходима при выполнении оперативного вмешательства и беременности. Так, ВТЭ при травмах и операциях развивается у 28% пациентов с FV Leiden и у 7,6% при отсутствии этой мутации, а ВТЭ у беременных при наличии FV Leiden отмечается в 28% случаев [Kitches K.S. et al., 2002].

В широкомасштабном когортном исследовании, проведенном на датской популяции, было показано, что риск ТГВ выше у гетерозиготных (в 2,4 раза) носителей FV Leiden и гомозиготных (в 22 раза) по сравнению с общей популяцией, а риск ТЭЛА увеличивается соответственно в 3 и 11 раз [Juul K. et al., 2004]. Если у пациентов моложе 40 лет, некурящих, с ИМТ 25 кг/м^2 тромботические осложнения в течение 10 лет наблюдались у 0,7%, то у лиц старше 60 лет, курящих, с ИМТ > 25 кг/м^2 этот риск составил соответственно 10% для гетерозигот и 51% для гомозигот, что доказывает роль дополнительных факторов в возникновении тромботических осложнений при наличии мутации FV Leiden.

Риск рецидивов ВТЭ выше у пациентов с мутацией FV Leiden по сравнению с пациентами, у которых данная мутация отсутствует. Так, в проспективном исследовании P. Simioni и соавт. (1997) у 41 из 251 пациента с ТГВ обнаружили мутацию FV Leiden (в 16% случаев); через 8 лет рецидив ТГВ они выявили у 40% пациентов с мутацией FV Leiden и у 18% в контрольной группе. По данным C. Rintelen и соавт. (1996), частота рецидивов ВТЭ при гомозиготной мутации FV Leiden составляет 9,5% в год, при гетерозиготной форме — 5%.

На склонность к тромбозам влияют также и такие факторы, как пол, масса тела и возраст. J.P. Vandenbroucke и соавт. (1994) сообщили, что из 155 женщин, у которых наблюдался ТГВ, 23% являлись носителями фактора V Leiden, следовательно, у данной группы пациенток риск тромбозов при наличии мутации FV Leiden повышается в 8 раз: у мужчин с таким

генотипом риск тромбозов увеличивается в 2,7 раза [Ridker R.M. et al., 1997]. Из этих данных можно заключить, что риск тромботических осложнений у женщин в присутствии фактора V Leiden значительно выше, чем у мужчин.

Доказана роль мутации FV Leiden в патогенезе таких осложнений беременности, как синдром потери плода, гестозы, ПОНРП, внутриутробная задержка роста плода.

В основе патогенеза акушерских осложнений лежит обусловленный мутацией FV Leiden протромботический фенотип. Наиболее часто мутация FV Leiden проявляет себя именно во время беременности. В условиях естественного состояния гиперкоагуляции, связанного с беременностью, когда уже сам по себе риск ВТЭ возрастает в 5–6 раз, при наличии одновременно мутации FV Leiden создаются предпосылки для компенсации системы гемостаза. Это проявляется развитием системной эндотелиопатии, микротромбоза, инфарктами плаценты, нарушением маточно-плацентарного кровотока. Так, у женщин с мутацией FV Leiden чаще наблюдаются привычное невынашивание беременности (в 2 раза) и преждевременные роды (в 6 раз), а риск преждевременной отслойки плаценты повышается в 17 раз. По данным D. Dizon-Townson и соавт. (1996), при наличии мутации FV Leiden в 5 раз увеличивается риск развития тяжелых форм гестоза (эклампсии, HELLP-синдрома).

Интересно, что при исследовании абортивного материала в 8,6% случаев выявляется носительство мутации FV Leiden, что в 2 раза превышает частоту этой мутации в контрольной группе беременных женщин [Dizon-Towson D. et al., 1997]. При наличии более 10% инфарктов плаценты частота мутации FV Leiden у плода увеличивается в 10 раз (до 5% инфарктов в плаценте — вариант нормы). Эти данные могут подтверждать не только роль материнской, но и фетальной тромбофилии в патогенезе акушерских осложнений. Однако эта гипотеза требует подтверждений в дальнейших исследованиях.

При использовании оральных контрацептивов носителями фактора V Leiden риск тромботических осложнений увеличивается в 34 раза по сравнению с женщинами, у которых не наблюдается влияние этих двух факторов [Cooper D.N. et al., 1997]. Более того, гомозиготное состояние по FV Leiden до 80–100 раз увеличивает риск тромбозов у женщин, принимающих ОК.

В некоторых случаях тромбоза воротной вены, синдрома Бадда—Киари, тромбозов артерий вен сетчатки и вен головного мозга также необходимо думать о наличии аллеля FV Leiden. Тем не менее при тромбоэмболии легочной артерии и тромбозах поверхностных вен мутация FV Leiden выявляется не столь часто.

Риск ВТЭ при мутации FV Leiden особенно повышается у беременных. Если в среднем в общей популяции ВТЭ развивается у 0,2% беременных, то при мутации FV Leiden — до 8% случаев [Endler G. et al., 2003]. До 80% ВТЭ при беременности связано с наличием FV Leiden.

Установлена также связь между носительством мутации FV Leiden и артериальными тромбозами. Так, в недавнем исследовании K. Middendorf и соавт. (2004), включавшем 507 пациентов с инфарктом миокарда, было выявлено, что частота мутации FV Leiden у них значительно выше, чем в группе контроля (8,7 и 3,7% соответственно). При наличии мутации FV Leiden риск развития инфаркта миокарда повышается в 2,5 раза. Связь между FV Leiden и артериальными тромбозами подтверждена также данными недавнего метаанализа R.J. Kim и соавт. (2003), в котором выявлено увеличение риска артериальных тромбозов при наличии FV Leiden на 20%.

Особенное значение для развития артериальных тромбозов генетические факторы имеют у молодых людей. Так, мутация FV Leiden достоверно чаще выявляется у молодых пациентов с инфарктом миокарда, особенно у курящих женщин [Incalcaterra E. et al., 2004]. При этом для молодых пациентов (возраст до 55 лет) с мутацией FV Leiden отношение шансов артериального тромбоза по сравнению с контрольной группой составляет 1,5. По данным метаанализа J.P. Casas и соавт. (2004), риск инсульта при мутации FV Leiden повышается на 33%. Особенно четко эта связь прослеживается у молодых пациентов и детей.

Интересно, что у пациентов с инфарктом миокарда и мутацией FV Leiden обнаружена меньшая степень стеноза коронарных артерий [Doix S. et al., 2003]. Возможно, это объясняется тем, что при наличии гиперкоагуляции, обусловленной наличием FV Leiden, условия для тромбообразования создаются при значительно менее выраженном атеросклеротическом процессе. Одной из важнейших причин инфаркта миокарда при мутации FV Leiden считается вазоспазм. Весьма интересно, что мутация FV Leiden является одной из немногих известных причин инфаркта миокарда вазоспастического генеза.

Тромботические осложнения развиваются в среднем у 10% носителей мутации FV Leiden, у осталь-

akusherstvo.ru

ных 90% этот генетический дефект фенотипически не наблюдается. Тем не менее резистентность к APC при мутации FV Leiden, являясь генетически детерминированной, обусловливает пожизненный риск тромбозов. Однако для возникновения тромбоза необходимы дополнительные факторы, как правило, приобретенные, наиболее частые из которых — прием гормональных контрацептивов, беременность, операции, иммобилизация и др. Несмотря на то что у 60% пациенток с тромбозами, связанными с беременностью, выявляется резистентность к APC, у большинства женщин-носителей аллеля FV:Q506 при беременности тромбозы не развиваются. При сочетании нескольких генетических дефектов, предрасполагающих к тромбозу, или одновременном наличии АФС, а также ряда экстрагенитальных заболеваний (системная красная волчанка и др.) и патологических состояний (хроническое бактериовирусное носительство и др.) риск развития тромбоза многократно увеличивается. Последнее обусловливает соответственно дифференцированный подход к тромбопрофилактике в различных клинических ситуациях.

29.2.1.3. Другие причины резистентности к APC

В 10% случаев резистентность к APC обнаруживается среди пациентов с тромбозами, не имеющих мутации FV Leiden, что свидетельствует о наличии других генетических или приобретенных факторов формирования резистентности к APC.

Помимо самой распространенной мутации FV Arg506Gln (Leiden), известны еще три мутации фактора V, обусловливающие развитие резистентности к APC и, следовательно, предрасположенность к венозным и артериальным тромбозам.

HR2-гаплотип представляет собой замену шести оснований в экзоне 13 и 16 в гене фактора V, что приводит к замене двух аминокислот в молекуле FV. Этот гаплотип был открыт B. Lunghi в 1996. Гаплотип HR2 ассоциируется с нарушением деградации фактора VIIIa. В отличие от мутации FV Leiden, которая преимущественно встречается в европейской популяции, HR2-гаплотип в равной степени выявляется у европейцев негроидной расы (в 5–17% случаев). В сочетании с мутацией FV Leiden HR2-гаплотип характеризуется повышением риска ВТЭ в 4 раза по сравнению с носителями только FV Leiden, а при носительстве одновременно FV Leiden и гомозиготной формы гаплотипа HR2 — в 5,5 раза [Folsom A.R. et al., 2002]. Мутация FV Leiden и HR2 всегда локализуются в разных аллелях гена фактора V. Таким образом, при наличии одновременно этих двух мутаций у пациентов полностью отсутствует нормальный фактор V в крови. В общей популяции подобное конаследование выявляется у 3 человек на 1 тыс. населения и в 3 случаях из 100 у пациентов с тромбозами [Kitchens K.S. et al., 2002]. В мировой литературе данные относительно риска ВТЭ при наличии изолированного гаплотипа HR2 весьма противоречивы. Однако HR2 изолированно обладает слабым протромботическим эффектом и статистически значимо не влияет на риск развития ВТЭ [Castaman G. et al., 2003]. Однако значение гаплотипа HR2, в частности гомозиготной формы, должно явиться предметом дальнейших исследований. Остается также нерешенным вопрос о необходимости исследования пациентов с мутацией FV Leiden на наличие гаплотипа HR2.

Мутации **FV Cambridge** и **FV Hong-Kong** были открыты Williamson и Chan в 1998 г. Было исследовано 602 пациента с тромбозами. У 5% из них с APC-R не было обнаружено мутации FV Leiden, что послужило причиной для поиска других генетических причин резистентности к APC. Мутация FV Cambridge характеризуется заменой аргинина на треонин в позиции 306 (Arg306Thr). Мутация FV Hong-Kong была впервые выявлена у 2 из 43 пациентов с тромбозами и у 1 из 40 здоровых из контрольной группы в Гонконге. Было показано, что эта мутация представлена двумя различными генотипами: заменой Arg485 на Lys в экзоне 10 и заменой Arg306 на Gly в результате мутации A1090G в гене фактора V. Эти мутации получили соответственно названия FV Hong-Kong-1 и -2. В последующем было показано, что мутация FV Hong-Kong широко распространена в китайской популяции — у 4,7% населения.

Данные исследований о связи мутаций FV Cambridge и FV Hong-Kong с риском развития тромбозов весьма противоречивы. Установить эту связь тем более трудно, что к настоящему времени выявлены только гетерозиготные формы мутаций FV Cambridge и FV Hong-Kong и не обнаружены гомозиготные. В исследовании E. Nortstrom и соавт. (2002) было показано, что степень APC-резистентности сопоставима при мутациях FV Cambridge и FV Hong-Kong и занимает промежуточное значение между нормальным фенотипом и FV Leiden. APC-опосредованная инактивация факторов Va и VIIIa при этих мутациях замедлена, что может относиться к причине развития протромботического потенциала. В условиях повышения концентрации PS скорость расщепления APC

нормализуется, что, вероятно, связано с участием PS в расщеплении участка Arg 679 фактора V. Возможно, такая кофакторная функция PS и представляет собой причину отсутствия повышения риска тромбозов при наличии только мутаций FV Cambridge или FV Hong-Kong. Однако риск тромботических осложнений значительно возрастает при сочетании этих мутаций с другими генетическими тромбофилиями и/или приобретенными факторами риска тромбозов.

Недавно была обнаружена еще одна мутация фактора V — *миссенс-мутация Ile356Trp* (**FV Liverpool**). Впервые ее открыл *Jenney* у двух братьев с рецидивирующими тромбозами и псевдогемозиготной формой мутации фактора V: Glu119Stop и Ile359Thr. При этой мутации образуется еще один сайт гликозилирования в области Acn357. В результате нарушается протеолитическая деградация FV в области Arg306, а также инактивация фактора VIII [Steen M. et al., 2004].

При гомозиготном дефиците FV возможен фенотип резистентности к APC, что, вероятно, может быть результатом потери APC-кофакторной активности FV вследствие его низкой концентраций. Гетерозиготный дефицит FV в сочетании с аллелем FV:Q506 относится к причине псевдогомозиготной формы резистентности к APC, характеризующейся очень низким ответом APC. В этих условиях уровень циркулирующего FV составляет 50% от нормы, и весь циркулирующий фактор V проявляет резистентность к APC, так как происходит от аллеля FV:Q506.

Кроме того, резистентность к APC может быть связана не только с генетическими аномалиями, но и с такими экзогенными факторами, как прием ОК.

29.2.2. Наследственный дефицит протеина С

Первый случай врожденного дефицита PC как причины рецидивирующих тромбозов был описан Griffen в 1981 г. Дефицит PC наследуется аутосомно-доминантно. Позднее появились данные об аутосомно-рецессивном наследовании дефицита PC. После введения техники полимеразной цепной реакции (ПЦР) скрининг генетических дефектов гена PC значительно облегчился. В результате были идентифицированы различные мутации; в настоящее время обнаружено 160 разных независимых мутаций. Риск ВТ у гетерозигот по дефициту PC повышается в среднем в 7 раз. Гетерозиготный дефицит PC обнаруживается у 0,3% здоровых лиц (1/200–1/500).

Отмечено, что наследственный дефицит PC чаще может быть причиной тромбозов или тромбоэмболии, нежели дефицит AT III. В то время как врожденный дефицит AT III обнаруживается лишь у 3–8% пациентов с ТГВ или ТЭЛА, врожденный дефицит PC выявляется примерно у 10% пациентов с аналогичными клиническими проявлениями [Cooper D.N. et al., 1997].

Уровень PC плазмы в общей популяции неодинаков. У мужчин концентрация PC выше (в среднем 1,07 мкмоль/л, колебания в пределах 0,37–2,11 мкмоль/л), чем у женщин (в среднем 1,01 мкмоль/л, колебания в пределах 0,59–1,61 мкмоль/л). Уровень PC увеличивается с возрастом и у мужчин, и у женщин примерно на 4% в течение 10 лет [Kitchens K.S. et al., 2002]. У новорожденных он составляет 20–40% от нормы. Уровень PC при гетерозиготном дефиците — 30–65% от нормы, однако может колебаться от 22 до 88%, а активность PC изменяется в пределах 19–82%. Таким образом, если принимать 65% уровень PC за нижнюю границу нормы, у 15% гетерозигот уровень PC окажется выше этого уровня и у 5% здоровых людей будет выявляться дефицит PC.

Дефицит PC считается важнейшим фактором риска тромбозов. Так, по данным C. Henkens и соавт. (1993), ВТЭ развивается у 30% пациентов с гетерозиготным дефицитом PC и у 3% пациентов с его нормальным уровнем. В проспективном когортном исследовании I. Pabinger и соавт. (1994), включавшем 20 пациентов с асимптомным дефицитом PC, заболеваемость ВТЭ составила 2,5% в расчете на 1 пациента в год.

Таким образом, о гетерозиготном дефиците PC можно говорить при его концентрации менее 0,55 мкмоль/л [Goodnight S.H. et al., 2001]. Концентрация PC в пределах от 0,55 до 0,65 мкмоль/л может встречаться и у здоровых индивидуумов и быть признаком наследственно обусловленного дефицита PC. В таких случаях рекомендуется оценить уровень PC в динамике и обследовать родственников пациента на предмет наличия генетически обусловленного дефицита PC. Для гомозиготных или двойных гетерозиготных форм дефицита PC характерен крайне низкий уровень PC, что в большинстве случаев обусловливает выраженные ранние клинические проявления.

Рецидивирующие ТГВ и ТЭЛА типично манифестируют в возрасте 20–30 лет. Около 50% пациентов имеют тромбозы уже к 30 годам, а к 40 годам 80% пациентов имеют клинические симптомы дефицита PC [Pabinger I. et al., 1996]. Более чем у 75% пациентов с наследственным дефицитом PC возникает один или более эпизодов тромбоза. Распространенность дефицита PC существенно выше у молодых людей

akusherstvo.ru

с тромботическими осложнениями и у пациентов с рецидивами тромбозов. Первый эпизод ВТЭ развивается спонтанно в 50% случаев, а рецидив — в 65% [Allaart C.F. et al., 1993]. Среди наиболее частых клинических проявлений дефицита PC выделяют ТГВ (63%) и ТЭЛА (40%). Также для врожденного дефицита PC характерны рецидивирующие поверхностные тромбофлебиты. При беременности риск развития тромботических осложнений составляет 3–10% до родов и 7–19% в послеродовом периоде [Sugiura et al., 2005]. Кроме того, обнаружена связь дефицита PC и артериальных тромбозов. Так, в исследовании по типу случай–контроль было выявлено повышение риска развития инсульта у лиц молодого возраста в 6,5 раза при наличии дефицита PC [Haywood S. et al., 2005].

Уникальный синдром неонатальной фульминантной пурпуры был описан Seligsohn в 1984 г. у пациентов гомозиготных, дважды гомозиготных по типу 1 (количественный и функциональный дефицит PC) и типу 2 (качественный дефицит PC) дефицитов PC. Уровень PC в этих случаях составляет менее 2% от нормы. Синдром развивается в первые дни жизни и проявляется экхимозами в области головы, туловища и конечностей, часто сопровождающимися церебральными тромбозами и инфарктами. Кожные поражения включают множественные изъязвления и некрозы. Будучи чаще всего фатальным, синдром рефрактерен к терапии гепарином или антиагрегантами. Если у больного нет клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о необратимом повреждении головного мозга или органа зрения, то оптимальным лечением следует считать использование концентрата APC, PC или свежезамороженной плазмы в сочетании с гепарином. Весьма успешным может быть применение PC-содержащих концентратов протромбинового комплекса. Однако, вероятно, наиболее перспективным методом лечения у больных с гомозиготным дефицитом PC считается трансплантация печени.

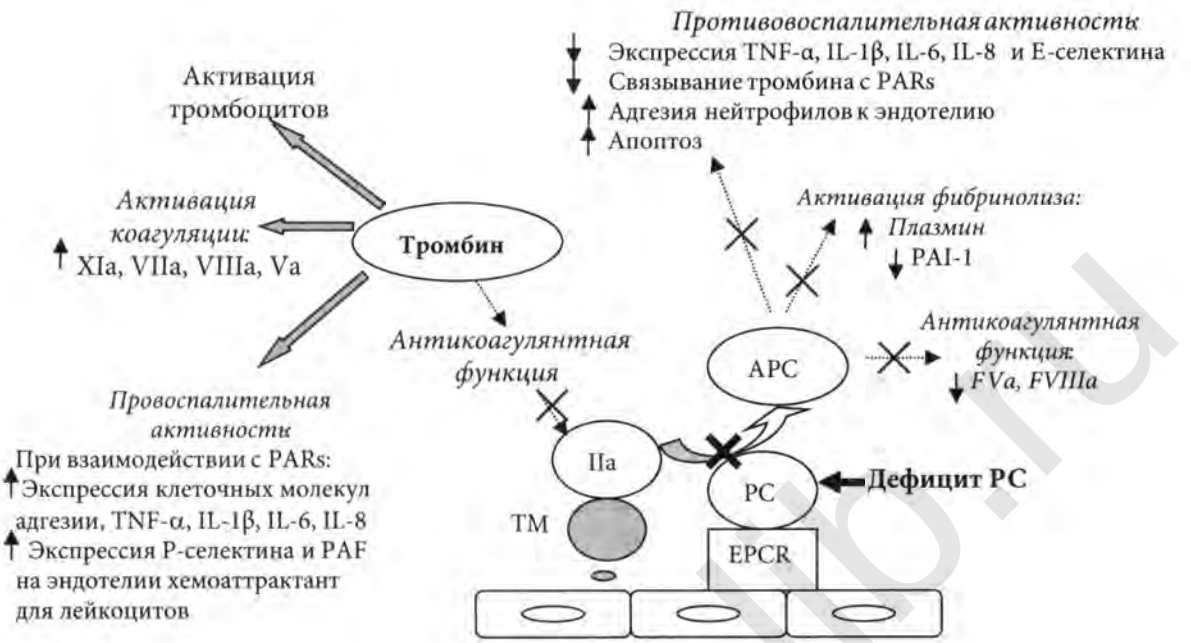
У пациентов с дефицитом PC возможно развитие некрозов кожи и подкожной жировой клетчатки на фоне терапии непрямыми антикоагулянтами. И этому феномену есть объяснение: непрямые антикоагулянты снижают не только уровень витамин-К-зависимых факторов свертывания, но и PC, уровень которого падает гораздо быстрее (время полужизни составляет 6 ч), чем факторов свертывания. Уровни PC и PS сразу же снижаются до 40–60% и достигают 70% от нормы через несколько недель терапии непрямыми антикоагулянтами [Bick R.L., 2002]. В условиях незначительного дефицита PC это вызывает практически полное его «выключение» из естественного антикоагулянтного механизма и развитие гиперкоагуляции. Поэтому, помимо влияния непрямых антикоагулянтов на уровень PC, необходимо учитывать и наличие других факторов, которые могут вызывать приобретенные дефициты PC, как ДВС-синдром, ТГВ и др.

У пациентов с дефицитом PC необходимо одновременно с варфарином применять низкомолекулярный гепарин. Начинать варфарин необходимо с малых доз (1–2 мг/день), постепенно увеличивая их в течение 2–3 дней для достижения терапевтического уровня. У пациентов с некрозами кожи на фоне терапии непрямыми антикоагулянтами в анамнезе рекомендуется применять СЗП и концентраты PC при возобновлении терапии варфарином.

На фоне терапии непрямыми антикоагулянтами бывает трудно оценить наличие генетически обусловленного дефицита PC. Было предложено сравнивать антигенный уровень PC и других К-зависимых протеинов (FII, FX). Однако с помощью этого метода нельзя выявить II тип дефицита PC. Возможно также проводить сравнительную оценку активности PC и показателей функциональных тестов фактора VII — К-зависимого протеина, имеющих период полужизни, как у PC. Однако предпочтительнее исследовать уровень и активность PC не ранее, чем через неделю после прекращения терапии непрямыми антикоагулянтами, или, при невозможности их отмены, при минимально возможной дозе непрямых антикоагулянтов [Kitchens K.S. et al., 2002].

29.2.2.1. Молекулярная генетика дефицита PC

Протеин С представляет собой плазменный белок (Mr 62 кДа, 462 ак) — витамин-К-зависимую сериновую протеиназу, гомологичную по структуре другим витамин-К-зависимым факторам свертывания (X, IX, VII, протромбин). PC синтезируется в гепатоцитах в виде предшественника — препропептида. В эндоплазматическом ретикулуме происходит его гликозилирование и γ-карбоксилирование под действием витамина К. Интересно, что карбоксигидратные группы играют роль в осуществлении противовоспалительной функции PC, ингибируя Е-селектинзависимую адгезию лейкоцитов к активированному эндотелию [Cooper B.N. et al., 1997]. PC активируется с образованием APC под действием тромбина. При этом наблюдается расщепление всего одной пептидной связи Arg169Leu в тяжелой цепи молекулы PC. Такая



Условные обозначения:

TM — тромбомодулин

PC — протеин C

APC — активированный протеин C

EPCR — эндотелиальный рецептор протеина C

PAI — ингибитор активатора плазминогена-1

PARs — рецепторы, активируемые протеазами

PAF — фактор активации тромбоцитов

TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа

Схема 29.9. Нарушение баланса в системе гемостаза при дефиците протеина C

akusher-lib.ru

антикоагулянтная активность тромбина усиливается в 20 тыс. раз при его взаимодействии с гликопротеином мембраны эндотелиоцитов тромбомодулином. Показано, что для наиболее эффективной активации PC необходимо образование тетрамерного *комплекса тромбомодулин—тромбин—EPCR—PC* на эндотелиальной мембране. В присутствии Ca^{2+} эта реакция ускоряется в 10–100 раз. Образовавшийся APC обладает антикоагулянтной активностью (разрушает FVa и VIIIa) и значительным профибринолитическим потенциалом. Так, считается, что процессы превращения протромбина в тромбин и плазминогена в плазмин взаимосвязаны. APC, ингибируя активацию протромбина, таким образом стимулирует образование плазмина. Кроме того, APC ингибирует функцию PAI-1.

APC обладает значительной противовоспалительной активностью (схема 29.9). APC непосредственно ингибирует адгезию и миграцию нейтрофилов через эндотелий. Противовоспалительный эффект APC объясняется его способностью ингибировать генерацию тромбина и его взаимодействием с рецепторами, активируемыми протеазами (PARs). Кроме того, APC конкурирует с тромбином за связывание с PARs.

Таким образом, APC препятствует реализации провоспалительных и прокоагулянтных эффектов тромбина. Противовоспалительное действие APC связано с его способностью ингибировать продукцию моноцитами TNF-α, IL-1β, -6, -8, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и E-селектин-опосредованную адгезию лейкоцитов к активированным эндотелиоцитам. Противовоспалительный эффект PC опосредован его связыванием с эндотелиальным рецептором протеина C/APC (EPCR). При взаимодействии с PC EPCR ингибирует транслокацию ядерного фактора kB (NF-kB) в ядро и, следовательно, предотвращает синтез цитокинов и молекул адгезии. APC также снижает экспрессию тканевого фактора и IL-1 на мононуклеарах при стимуляции эндотоксином. APC обладает антиапоптозным эффектом (подавляет активность каспазы-3 и нормализует уровень Bax/Bcl-2) и нейропротективными свойствами. Показано, что эти эффекты опосредованы связыванием APC с EPCR и рецептором, активируемым протеазами-1 (PAR-1). Однако каким образом реализуется различное влияние тромбина и APC на процессы коагуляции и воспаления при взаимодействии с одним и тем же рецептором PAR-1, остается до настоящего момента невыясненным.

При дефиците протеина С замедляется образование APC. Следовательно, замедляется деградация FVa и FVIIIa, что приводит к увеличению продукции тромбина. Его антикоагулянтные, провоспалительные и профибринолитические свойства оказываются недостаточными для компенсации прокоагулянтной, проагрегационной и провоспалительной активности тромбина. Таким образом, формируется провоспалительный и протромботический фенотип, обусловливающий склонность к развитию тромботических осложнений.

29.2.2.2. Молекулярные механизмы наследственного дефицита PC

Выделяют два типа дефицита PC. Наиболее часто встречающийся тип 1 характеризуется снижением как антигенного уровня, так и функциональной активности PC. Тип 1 может быть результатом дефицита или замены участка гена PC, а также точечной мутации. Тип 2 встречается гораздо реже и характеризуется нормальным антигенным уровнем PC, но сниженной функциональной активностью. Причина дефицита PC 2-го типа — синтез аномальной неактивной молекулы PC. Клинические проявления двух форм дефицита неотличимы друг от друга. Для дефицита PC характерно развитие ВТ, тромбоэмболий, а также тромбозов поверхностных вен. Частота тромбоэмболических осложнений и средний возраст, когда эти осложнения впервые развиваются, не отличаются у пациентов с 1-м и 2-м типом дефицита PC.

Мутации, ответственные за возникновение дефицита 1-го типа, в основном затрагивают структуру, транспорт и секрецию PC. Было описано несколько мутаций, при которых замена одной аминокислотой на другую вызывает дестабилизацию молекулы PC. У почти 10% пациентов с дефицитом PC наблюдаются функциональные нарушения PC, которые относятся к 2-му типу. По определению, мутационные изменения не затрагивают упаковку, секрецию или стабильность молекулы, однако значительно нарушают функцию белка. Различают два вида недостаточности PC 2-го типа. Тип 2a характеризуется отсутствием различий в результатах, полученных как при коагулометрическнх, так и хромогенных методов, в то время как тип 2b — несоответствием этих результатов. При типе 2b структура активных сайтов PC не нарушена и хромогенная активность сохраняется. Однако коагулометрические тесты свидетельствуют о снижении

активности PC, что, вероятно, связано с нарушением его взаимодействия с PS, тромбомодулином, фосфолипидами.

Анализ мутаций показал, что идентичные мутации в гене PC можно обнаружить как у симптоматичных больных из тромбофилических семей, так и у асимптоматичных протеин-С-дефицитных родственников, гомозиготных по дефициту PC пациентов. Однако нередко выявляемое несоответствие между уровнем PC и клинической картиной вызывало ряд противоречий. Так, в некоторых семьях с гомозиготным дефицитом PC, несмотря на тяжелейший дефицит этого антикоагулянта, тромботические осложнения не развиваются или проявляются в старшем возрасте. Установлено, что ряд мутаций приводит к тяжелому дефициту PC и ранним его клиническим проявлениям, тогда как при некоторых вариантах развития тромботических осложнений до сих пор не было описано. Так, мутации в области промотера гена PC приводят к значительному снижению уровня синтеза и активности PC. Одной из самых частых мутаций в области промотера гена PC считается полиморфизм «C141T» и «A128G». У гомозигот с гаплотипом «C...G» риск ВТЭ возрастает на 50–100%. Однако к определяющим для развития клинической симптоматики ВТЭ относится сочетание наследственно обусловленного дефицита PC с другими генетическими и экзогенными факторами, влияющими на систему гемостаза. *Среди данных причин возникновения приобретенного дефицита PC выделяют:*

- ДВС-синдром;
- ТГВ, ТЭЛА;
- тяжелый гестоз;
- заболевания печени;
- послеоперационный период;
- инфекцию, сепсис, ДВС-синдром при менингококковой инфекции;
- злокачественные новообразования;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- гемолитико-уремический синдром;
- тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру;
- прием ОК;
- уремию (нарушение активности PC при гемодиализе);
- нарушение синтеза PC;
- дефицит витамина К;
- терапию L-аспарагиназой, метотрексатом, 5-фторурацилом;
- терапию непрямыми антикоагулянтами.

Известные факторы риска тромбозов обнаруживаются у половины пациентов с дефицитом PC и тромбозами: при беременности — у 20%; операции — у 15%; иммобилизации — у 9%; прием ОК — у 7%. Однако у 50% пациентов с дефицитом PC первый тромботический эпизод происходит в отсутствие предрасполагающих факторов [Cooper D.N. et al., 1997].

Беременность также относится к фактору риска для пациенток с дефицитом PC без тромботического анамнеза (тромбоз развивается у 2,6% пациенток с дефицитом PC и у 0,3% при отсутствии дефицита PC), а также с эпизодами тромбоза в анамнезе (тромбоз развивается у 36% беременных). Весьма интересен тот факт, что риск высок несмотря на характерное для гестационного процесса физиологически обусловленное повышение уровня PC. Кроме того, по данным B. Sanson и соавт. (1996), у женщин с дефицитом PC в 2,5 раза выше риск мертворождений.

Оральные контрацептивы также могут увеличивать риск тромбозов, несмотря на повышение уровня антигена PC.

29.2.2.3. Конаследование APC-резистентности и дефицита PC

Сочетание двух генетических дефектов (фактора V и PC) может объяснить возникающее различие между семьями с асимтоматическим носительством мутаций гена PC и семьями, где наблюдается развернутая клиническая картина.

Конаследование мутации фактора V Leiden и гена PC приводит к увеличению риска тромбозов. B. Koeleman и соавт. (1994) установили, что из 48 пациентов с тромбозами и достоверно установленными мутациями PC у 19% наблюдается еще и мутация фактора V Leiden, тогда как в общей популяции сочетание этих мутаций было выявлено в 2% случаев. При семейном анализе авторы отметили, что тромботические эпизоды встречались у 73% лиц с сочетанным повреждением фактора V и PC. При этом только 31% лиц с мутациями в гене PC и 13% лиц с мутацией FV Leiden имели тромботические эпизоды [Zoller B. et al., 1999].

Следует отметить, что приведенные выше данные характерны не для всех популяций. Например, среди населения Великобритании частота встречаемости конаследования этих двух мутаций составляет только 0,06, в то время как в шведской и датской популяции — 0,15, т.е. в 2,5 раза выше.

P. Hallam (1995) установил, что конаследование мутации FV Leiden чаще встречается в сочетании со 2-м типом дефицита PC (в 2,8 раза чаще, чем у лиц

с 1-м типом). Объяснение этому факту состоит в том, что PC, PS и FV образуют макромолекулярный комплекс в стехиометрическом соотношении 1:1:1. Мутация фактора V Leiden приводит к снижению уровня этого комплекса. В плазме пациентов при мутации FV Leiden резко увеличена продукция тромбина из-за избытка фактора Va. Однако FV, активируемый тромбином, неэффективен в отношении инактивации фактора VIII. При недостаточности PC 1-го типа происходит снижение его синтеза, но макромолекулярный комплекс все же образуется, хотя и в меньших количествах. Такой комплекс по-прежнему способен эффективно инактивировать фактор VIII. Напротив, при 2-м типе дефицита PC комплекс собирается, однако он практически функционально не активен.

Таким образом, конаследование мутации FV Leiden и PC увеличивает риск развития клинических проявлений. Кроме того, возможно наличие конаследования PC и гипергомоцистеинемии, высокого уровня FVII и дефицита PS.

У пациентов с наличием дефицита PC и одновременно мутации FV Leiden ВТЭ развиваются у 73% пациентов, тогда как при изолированном дефиците PC — в 36% случаев, а если только при мутации FV Leiden — в 10% наблюдений. Подобная закономерность была выявлена и для одновременного наследования FV Leiden и дефицита PS или AT III.

Известны *клинические характеристики наследственного дефицита PC*, к которым относятся:

- аутосомно-доминантное наследование;
- истинно дефицитарная форма и дисфункциональная форма дефицита PC;
- гомозиготные пациенты часто умирают в первые дни жизни;
- ТГВ и ТЭЛА манифестируют в молодом возрасте (15–30 лет);
- возможно развитие некрозов кожи на фоне приема непрямых антикоагулянтов;
- тромботические осложнения обычно протекают более остро при наличии гомозиготной или сочетанной гетерозиготной формы дефицита PC;
- резко сниженная концентрация PC в плазме (менее 2% от нормы) связана с развитием неонатальной коагулопатии, фульминантной пурпуры, которые часто приводят к смерти больного.

29.2.3. Наследственный дефицит протеина S

Протеин S — витамин-К-зависимый протеин с антикоагулянтными свойствами, его впервые выделил из человеческой крови DiScipio в 1977 г., а в 1980 г. Walker открыл его кофакторную роль по отношению к APC. PS считается неэнзиматическим кофактором APC и участвует в инактивации факторов Va и VIIIa, а также обладает APC-независимой антикоагулянтной активностью. Лабораторный скрининг дефицита PS осложняется тем, что он циркулирует в двух формах. *Свободный PS* активен как кофактор APC и составляет около 40% *от общего PS*, тогда как 60% представляет собой комплекс PS с C4-связывающим протеином (белком, связывающим компонент комплемента c4b — C4bBP), который не имеет APC-кофакторной активности. Недавно было показано, что при измерении свободного PS лучше выявляются гетерозиготы с PS-дефицитом, чем при определении общего PS.

Первые сообщения о возможной связи дефицита PS с ВТ были опубликованы в декабре 1984 г. Walker. В последующие годы анализ в семьях с дефицитом PS и тромбофилией подтвердил, что частичный дефицит PS (тип 1) ассоциировался со случаями ВТ. Фактически результаты этих анализов очень схожи с таковыми в тромбофилических семьях с дефицитом AT III или PC. Для дефицита PS характерны аутосомно-доминантный тип наследования, гетерозиготное носительство дефицита, относительно позднее появление симптомов, высокий процент спонтанных случаев тромбозов.

Распространенность наследственной недостаточности PS в общей популяции составляет 1 на 15–20 тыс., или 0,03–0,13%. У лиц с ювенильными и/или рецидивирующими ВТ дефицит PS выявляется с той же частотой, что и дефицит PC (1–7,5%). В семейных исследованиях гетерозиготы — носители дефектного PS-гена — имеют 6–10-кратное повышение риска ВТ. Тем не менее данные об истинной распространенности дефицита PS в общей популяции требуют дальнейших исследований. В структуре тромбофилий дефицит PS составляет около 10% [Kitchens K.S. et al., 2002].

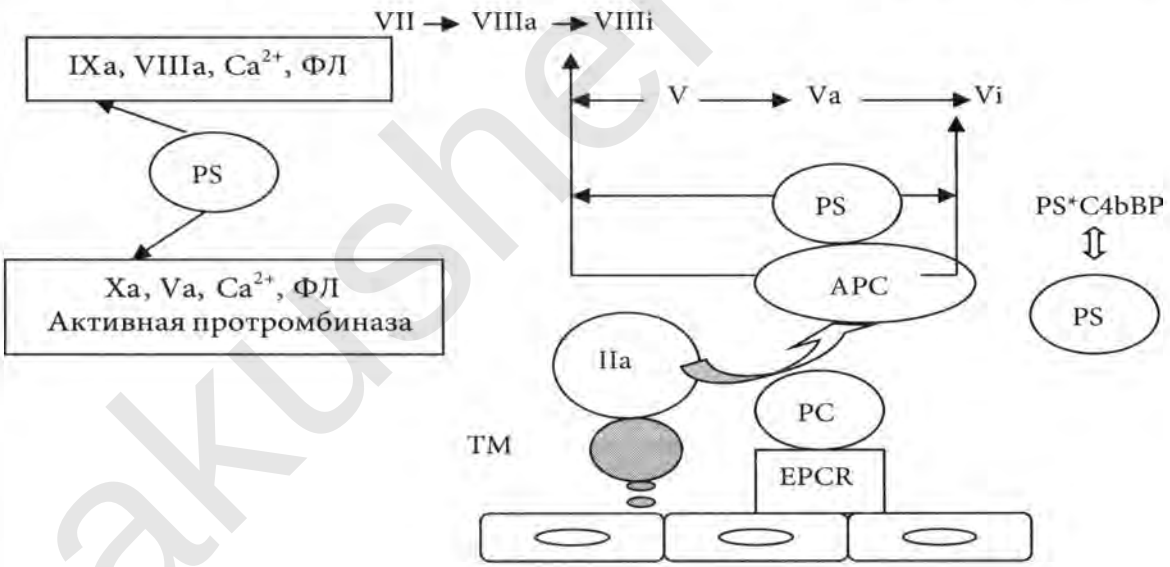
Клинические проявления гетерозиготной недостаточности PS включают в себя поверхностные тромбофлебиты, тромбозы глубоких вен и ТЭЛА. Сообщается также и о большом количестве случаев артериальных тромбозов, связанных с дефицитом PS. B. Sanson и соавт. (1996) показали, что риск спонтанных абортов и мертворождений у пациенток с дефицитом PS повышается в 1,8 раза. В основном клиническая картина у лиц с дефицитом PS характерна до 40 лет, но редко встречаема до 15-летнего возраста. Примерно у 50% пациентов с наследственным дефи-

цитом PS тромбоз манифестирует в возрасте около 25 лет, при этом только у 44% имеют место другие предрасполагающие факторы. Риск рецидива тромбозов составляет 63% [Goodnight S.H. et al., 2001].

PS — К-зависимый протеин и во многом гомологичен по структуре другим витамин-К-зависимым белкам крови (факторы X, VIII, тромбин, PC). Радиоиммунологическими методами было установлено, что синтез PS происходит как в гепатоцитах, так и эндотелиальных клетках. Также PS синтезируется в небольших количествах в мегакариоцитах, тромбоцитах, клетках мозга, яичек и почек.

PS — важнейший антикоагулянт. Он выполняет функцию кофактора APC и участвует в инактивации FVa и FVIIIa. PS нивелирует защитное действие FXa по отношению к фактору Va в протромбиназном комплексе и защитное действие фактора XIa по отношению к VIIIa в теназном комплексе, которое призвано предотвратить инактивацию факторов Va и VIIIa под действием APC (схема 29.10). Кроме того, PS обладает независимой от APC антикоагулянтной активностью, непосредственно ингибируя факторы Va, VIIIa, Xa. Интересно, что PS в комплексе с C4bBP также обладает некоторой антикоагулянтной активностью, связываясь с FVIII и блокируя активацию фактора X. При этом сродство связанного с C4bBP PS в 5 раз больше, чем у свободной формы PS. Таким образом, частично уравновешивается потеря антикоагулянтной функции PS при его связывании с C4bBP. PS, экспрессируемый на эндотелии, может оказывать локальный антикоагулянтный APC-опосредованный эффект. О значительной роли PS для осуществления антикоагулянтной функции свидетельствуют следующие экспериментальные данные: эффективность введения комбинации APC и PS была гораздо лучше, чем применение только APC у кроликов с микротромбозами в артериальном русле.

PS и C4bBP образуют комплекс в соотношении 1:1, таким образом, уровень свободного протеина зависит от того, насколько концентрация PS превышает концентрацию C4bBP. C4bBP состоит из α-цепи (72 кДа), обеспечивающей взаимодействие с компонентом комплемента C4b и β-цепей (45 кДа), содержащих участки для связывания с PS. В крови можно обнаружить



Условные обозначения:

TM — тромбомодулин
PC — протеин C
PS — протеин S
APC — активированный протеин C
C4bBP — белок, связывающий компонент комплемента c4b
EPCR — эндотелиальный рецептор протеина C
ФЛ — фосфолипиды

Схема 29.10. Антикоагулянтная функция протеина S

akusher.ru

несколько видов гетеродимеров C4bBP. Низкомолекулярные гетеродимеры включают в свой состав 6 α-цепей и одну β-цепь и поэтому могут связывать одну молекулу PS. Высокомолекулярные гетеродимеры состоят из 7 α-цепей и, следовательно, не способны связывать PS. C4bBP — белок острой фазы, при воспалительном ответе его уровень увеличивается на 400%. Интересно, что уровень PS при воспалении остается стабильным. Это явление связано с избирательной активацией экспрессии α-цепей C4bBP при воспалительном ответе.

Связывание PS с C4bBP стократно усиливается в присутствии Ca^{2+}. Из этого следует, что *in vivo* в плазме большая часть PS может находится в неактивном связанном состоянии. Отсюда B. Dahlback (2005) предположил наличие еще одного фактора, регулирующего связывание PS и C4bBP. Установлено, что он представляет собой протеин массой 134 кДа и его дефицит может приводить к снижению уровня активного PS.

Помимо антикоагулянтного, PS обладает и противовоспалительным эффектом. *Комплекс PS—C4bBP,* связываясь с отрицательно заряженными фосфолипидами на поверхности апоптозных клеток, препятствует образованию протромбиназного комплекса на их поверхности и, соответственно, активации коагуляции. Кроме того, такое взаимодействие PS с апоптозными тельцами препятствует активации комплемента [Dahlback B. et al., 2005].

29.2.3.1. Молекулярные механизмы наследственного дефицита PS

В крови PS циркулирует в концентрации 20–25 мг/мл. Нижняя граница нормы PS составляет 65%. Часто по уровню PS трудно отличить носительство гетерозиготного дефицита от приобретенного уменьшения PS. Так, уровень PS повышается с возрастом и может быть ниже у женщин, чем у мужчин. Иммунологические исследования позволяют выявить количественное содержание PS (связанного, свободного, общего), а коагуляционные тесты — функциональную активность PS.

Выделяют *три типа дефицита PS*:

1) снижение антигенного уровня (общего и свободного) и активности PS;
2) изменение вниз активности PS при его нормальном антигенном уровне;
3) нормальный общий антигенный уровень PS, уменьшение свободного PS и его активности.

Встречается наличие одновременно 1-го и 3-го типа дефицита PS, что, возможно, свидетельствует о том, что они представляют собой два различных фенотипа одного генетического варианта. Тип 3 дефицита PS связывают с увеличением уровня C4bBP и/или его аффинности к PS.

Уровень PS при гетерозиготной форме дефицита 1-го типа составляет 50% от нормы, а функциональная активность — 30–40%.

На сегодня обнаружено более 100 мутаций, ответственных за развитие дефицита PS.

Количественные изменения PS. P. Reitsma и соавт. (1994) выполнили первое исследование в группе пациентов с 1-м типом наследственного дефицита PS. У двух пациентов выявлена транслокация «G->A» в позиции +5 интрона, в 10 донорских образцах обнаружена замена в терминальном кодоне 649. В этом случае происходит отмена стоп-кодона и синтез увеличенной на 14 аминокислот молекулы PS. У других пациентов выявлена вставка T в кодоне «-25», обусловливающая возникновение нового стоп-кодона.

S. Gandrille и соавт. (1995) анализировали данные по 10 пациентам с 1-м типом недостаточности. Только в одном случае была зафиксирована нонсенс-мутация («Cys22->Stop»). В других случаях мутации оказывали эффект на упаковку белка. Кроме этих мутаций, к 1-му типу недостаточности PS можно отнести аллельные исключения, которые приводят к значительному снижению уровня мРНК этого белка и, соответственно, к снижению синтеза.

Нарушения секреции PS и внутриклеточной деградации описаны при мутации «Arg474->Cys». Мутация «Cys145->Tyr» во втором EGF-подобном домене связана с потерей дисульфидной связи, что приводит к общему снижению стабильности молекулы.

Качественные дефекты PS. В семье с тромботическими проявлениями у 7 ее членов был обнаружен дисфункциональный вариант PS (PS Tokushirna), который проявлялся нормальной концентрацией PS в плазме на фоне сниженной функциональной активности. Транслокация «AAG->GAG» у пробандов вызывала замену «Lys155->Gly» во втором EGF-подобном домене PS. Такой вариант PS не способен реагировать с APC или фактором X. В исследованиях было установлено, что этот вариант не способен ингибировать активность протромбиназного комплекса.

Две мутации («Arg2->Leu5», «Arg1->His») в области протеолиза пропептида приводят к невозможности нормального процессинга PS. При замене «Thr103->Asn» в первом EGF-подобном домене происходит нарушение упаковки домена.

Третий тип недостаточности PS связан с недостаточным его взаимодействием с C4b-связывающим белком. Выявлено несколько мутаций, приводящих к 3-му типу недостаточности. Во-первых, замена «Met570->Thr» способствует возникновению гидрофильного участка практически в центре молекулы, что не может не сказаться на ее пространственной ориентации и взаимодействии остатка «Lys571» с C4b-связывающим белком. Замена «Asn217->Ser» в четвертом EGF-подобном домене приводит к нарушению связывания ионов кальция. В результате происходит потеря пространственной ориентации и полярности, что обусловливает снижение аффинности к кальцию.

К развитию 2-го типа наследственной недостаточности PS приводят и мутации, способствующие изменению электростатических взаимодействий в Gla-домене. К таковым относятся замены «Lys9->Glu» и «Gly340->Asn».

Мутации могут приводить и к смешанному варианту недостаточности: например замена «Ser624->Leu» в SHBG-домене вызывает развитие 1-го и 3-го типа недостаточности одновременно. Третий тип в этом случае возникает из-за повреждения области связывания C4b-связывающего белка.

Интересен вариант PS-мутации — PS («Pro460-Ser») или PS Heerlen. У гетерозиготных носителей этого варианта обнаруживается очень быстрое снижение концентрации свободного PS, вероятно, вследствие более быстрого клиренса свободного PS Heerlen. Согласно исследованию P.M. Ridker и соавт. (1997), PS Heerlen-генотип не ассоциируется с повышением риска тромбозов.

Последние наблюдения показали, что около 40% семей с тромбофилией с подтвержденным дефицитом PS также имеют мутацию FV Leiden. Кроме того, в этих семьях при сочетании дефектных генов тромбозы проявляются в более раннем возрасте и риск их развития выше, чем при наличии изолированного дефекта.

Наличие одновременно мутации FV Leiden и дефицита PS существенно утяжеляет прогноз в отношении тромботических осложнений. Так, по данным B. Zoller и соавт. (1999), у 70% пациентов с тромботическими осложнениями и дефицитом PS обнаруживается еще и мутация FV Leiden. Таким образом, дефицит PS и мутация FV Leiden обладают взаимопотенцирующим влиянием, выражающимся в угнетении антикоагулянтной системы и развитии предрасположенности к тромбозам.

Дефицит PS может быть не только наследственно обусловленными, но и приобретенным, что затрудняет диагностику генетического дефицита PS. Так, мутации были выявлены только у 44% пациентов с дефицитом PS, в остальных случаях дефицит PS связан с экзогенными факторами.

Среди данных факторов, *т.е. состояний, при которых возникает дефицит PS, выделяют:*

1) дефицит PS, связанный с увеличением уровня C4bBP (беременность, прием ОК, ДВС-синдром, ВТЭ, сахарный диабет, воспалительные заболевания (воспалительные заболевания кишечника, хронические язвы), СКВ, курение, СПИД);
2) уменьшение синтеза PS и/или C4bBP;
3) период новорожденности;
4) заболевания печени;
5) дефицит витамина К;
6) терапия непрямыми антикоагулянтами;
7) химиотерапия.

В случаях, сопровождающихся активацией воспалительного ответа (ДВС-синдром, ВТЭ, СКВ, нефротический синдром), снижение уровня PS связано с активацией синтеза C4bBP. Приобретенный дефицит PS — характерное следствие АФС. Однако в отличие от PC значительного снижения уровня PS при сепсисе и септическом шоке не наблюдается [Goodnight S.H. et al., 2001]. У новорожденных обнаруживается сниженный уровень как PC, так и PS (25% от нормы), однако в отличие от PC активность PS сохраняется на достаточно высоком уровне (50% от нормы у взрослого человека). Это связано с тем, что C4bBP достигает нормального уровня лишь к 6 мес. жизни. Описано развитие неонатальной фульминантной пурпуры и ДВС-синдрома у новорожденных с гомозиготной и комбинированной гетерозиготной формой дефицита PS. Известны также наблюдения, отмечающие некрозы кожи и подкожной клетчатки при приеме варфарина у лиц с дефицитом PS.

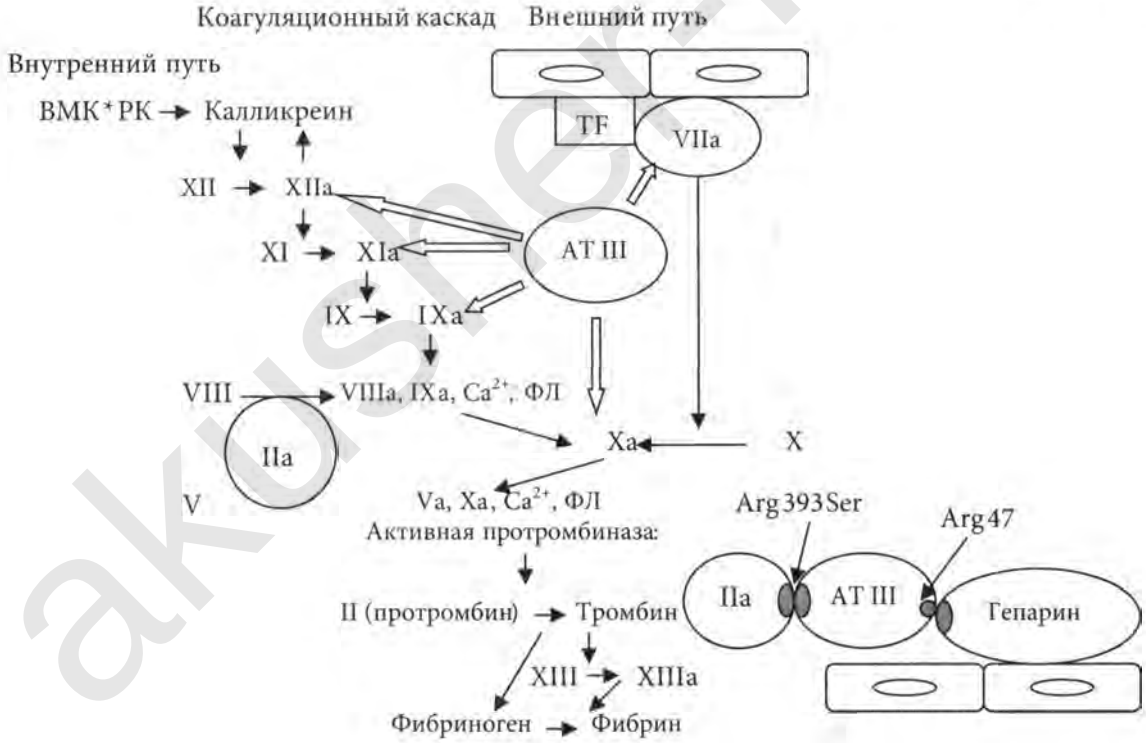
29.2.4. Наследственный дефицит антитромбина III

Впервые термин «наследственная тромбофилия» был введен для описания врожденного дефицита AT III. Наследственный дефицит AT III известен с тех пор, как Egeberg впервые в 1965 г. отметил связь между дефицитом AT III и тромбоэмболическими осложнениями в норвежской семье. Большинство пациентов с наследственным дефицитом AT III являются

гетерозиготами, хотя отмечены редкие случаи гомозиготного дефицита АТ III. Наследуется дефицит АТ III аутосомно-доминантно, за исключением дефицита АТ III типа 2 (функциональная недостаточность АТ III), характеризующегося дефектом гепаринсвязывающего домена молекулы АТ III.

Впервые АТ III выделили из плазмы и показали его способность связываться с гепарином Rosenberg и Damus в 1973 г. ДНК АТ III была клонирована в 1982 г. Bock. Наибольшая экспрессия гена АТ III отмечалась в гепатоцитах. Показано, что концентрация внутриклеточной матричной рибонуклеиновой кислоты у плода увеличивается на 30–50% от ее содержания у взрослого человека в период с 5-й по 10-ю неделю беременности. В активации транскрипции гена антитромбина важную роль играют глюкокортикоиды, которые увеличивают ее, в то время как эстрогены ее снижают.

АТ III представляет собой гликопротеин (Mr 50 000), присутствующий в плазме в концентрации 150 мг/мл. АТ III является сериновым ингибитором протеиназ (кофактором гепарина-1) и принадлежит к семейству серпинов. К этому семейству также относятся ингибиторы активатора плазминогена-1 и -2 (PAI-1 и PAI-2), гепарин-кофактор II, С1-ингибитор. АТ III образует комплексы с тромбином, факторами Xa, IXa, XIa, XIIa, ингибируя их прокоагулянтную активность (схема 29.11). Эта реакция ускоряется в 10 тыс. раз в присутствии гепарина или гепаран-сульфата на поверхности эндотелия. АТ III образует ковалентную связь с факторами свертывания, что приводит к изменению их конформации и потере функциональной активности. В 5% случаев остаток Asn135 АТ III не гликозилирован, что приводит к повышению аффинности АТ III к гепарину. Этот вариант АТ III носит название АТ III β. Замена



Условные обозначения:

ВМК — высокомолекулярный кининоген	АТ III — антитромбин III
РС — протеин С	TF — тканевой фактор
PS — протеин S	ФЛ — фосфолипиды

Схема 29.11. Антикоагулянтные свойства антитромбина III

akusher.ru

аминокислоты Asn135 на Gln приводит к увеличению аффинности АТ III к гепарину при сохранении нормальной ингибирующей активности по отношению к FXa. Кроме того, АТ III способен угнетать активность фактора VIIa, причем эта способность повышается в 33 раза, когда FVIIa находится в комплексе TFPI.

29.2.4.1. Молекулярные механизмы наследственной недостаточности АТ III

На сегодня открыто более 250 мутаций АТ III. Наследственный дефицит антитромбина III может характеризоваться либо снижением синтеза этого белка (1-й тип), либо нарушением функциональной активности (2-й тип).

Описано около 11 мутаций, способствующих развитию 1-го типа недостаточности. Все они относятся к замене одной пары нуклеотидов.

Если 1-й тип недостаточности возникает благодаря ограниченному кругу мутаций, то количество мутаций, а точнее их вариантов, необходимых для развития 2-го типа недостаточности, значительно больше. К наиболее известным вариантам с мутациями в гепаринсвязывающем центре относятся: АТ III Basel, АТ III Toyama, АТ III Pauda 1, АТ III Rouen II, АТ III Budapest 3, АТ III Geneva.

Впервые в 1986 г. Chang и Tran сообщили о варианте АТ III Basel, при котором наблюдалось замещение Pro41->Leu. Такая мутация напрямую не затрагивает гепаринсвязывающий центр, однако вызывает структурные изменения в молекуле АТ III, что приводит к усилению «спиральности» молекулы и гидрофобности. Было установлено, что АТ III с Pro41 более подвержен структурным изменениям при связывании с гепарином, нежели чем в варианте Leu41.

В 1990-х годах проводились исследования варианта АТ III Toyama, при котором наблюдалось замещение Arg47->Cys. Учитывая, что связывание гепарина с АТ III происходит при взаимодействии негативно заряженных сульфатных групп гепарина с положительно заряженными аминокислотными остатками АТ III (Agr, Lys), то такая замена приводит к нарушению процесса связывания. Другие варианты (АТ III Padua 1 и АТ III Rouen II) также связаны с нарушением такого взаимодействия, однако замена происходит в первом случае на His, во втором — на Ser.

29.2.4.2. Клинические аспекты наследственного дефицита АТ III

Выделяют две формы наследственного дефицита АТ III. При первой форме (1-й тип) наблюдается снижение как активности АТ III, так и его антигенного уровня в плазме крови. При втором типе наблюдается снижение активности при сохраненном антигенном уровне.

Было предложено большое количество систем классификации наследственного дефицита АТ III. Наиболее широко используется классификация, представленная в табл. 29.1.

От 1 до 6% пациентов с историей ВТ имеют врожденную недостаточность АТ III. В структуре тромбофилий дефицит АТ III занимает 4%. Распространенность дефицита АТ III в популяции составляет 1/250–1/500 [Kitchens K.S. et al., 2002]. Риск тромбозов при наличии мутации АТ III возрастает в 6–10 раз,

Таблица 29.1

Современная классификация наследственного дефицита АТ III

Тип 1	**Низкая активность в сочетании со снижением антигенного уровня АТ III**
Подтип 1a	Снижение синтеза/усиление распада нормального АТ III (точечные мутации)
Подтип 1b	Снижение уровня нормальной молекулы АТ III Pro40Leu (Utah) Arg406Met (Kyoto)
Тип 2	**Сниженная функциональная активность при нормальном антигенном уровне АТ III**
Подтип 2a	Снижение антитромбиновой и гепаринсвязывающей активности Pro429Leu (Budapest)
Подтип 2b	Нарушение антититромбиновой активности Ser394Leu (Denver, Milano 2) Ala384Pro (Sadbury, Cambridge, Charleville)
Подтип 2c	Нарушение только связывания гепарина Arg47Cys (Alger, Tours, Toyama, Paris, Amiens, Barcelona 2) Pro41Leu (Basel, Franconville, Clichy)

akusher-ID.ru

что даже выше, чем при мутации FV Leiden. Наиболее точная оценка распространенности дефицита АТ III была проведена на основе изучения крови доноров в Шотландии. У 16 из 9669 обследованных (0,18%) обнаружен врожденный дефицит АТ III. Интересно, что 13 вариантов АТ III, найденных в этом исследовании, относились ко 2-му типу недостаточности и большинство из них относилось к варианту АТ III Cambridge II (Ala384->Ser).

В большинстве случаев дефицит АТ III наследуется аутосомно-доминантно, за исключением *типа 2с* с дефектом гепаринсвязывающего центра. Гомозиготная недостаточность АТ III 1-го типа встречается очень редко. Клинические проявления в этом случае представлены рецидивирующими венозными и артериальными тромбозами. Описаны два случая гомозиготной недостаточности, при этом дети умерли в течение первых 3 мес. после рождения. Известно наблюдение гомозиготной недостаточности ребенка с мутацией по «Leu99->Phe», у которого в возрасте 4 мес. отмечались правосторонний гемипарез (вследствие окклюзии левой средней мозговой артерии), большой левосторонний инфаркт после тромбоэмболии. Таким образом, гомозиготная мутация антитромбина может быть не совместима с жизнью.

Риск тромботических осложнений при наследственной недостаточности АТ III четко коррелирует с типом недостаточности. Гетерозиготы по 1-му типу недостаточности АТ III имеют риск тромбозов около 52%, в то время как при типах 2а и 2в недостаточности риск осложнений составляет соответственно 58 и 66%. При типе 2с у гетерозигот эта цифра редко поднимается выше 6%.

Тромботические проявления типично манифестируют в возрасте от 10 до 35 лет (около $^2/_3$ описанных случаев). Наиболее часто тромбозы возникают в глубоких венах нижних конечностей и илеофеморальных венах. Однако для дефицита АТ III характерны и тромбозы мезентериальных вен, нижней полой и почечных вен, а также вен сетчатки. Церебральный ВТ и синдром Бадда—Киари также были описаны при дефиците АТ III. Тем не менее наиболее характерные проявления — рецидивирующие ТГВ с/без ТЭЛА. Артериальные тромбозы при дефиците АТ III развиваются редко, за исключением дефицита АТ III типа 2, характеризующегося дефектом гепаринсвязывающего домена молекулы АТ III

Нормальный уровень АТ III колеблется от 0,8 до 1,2 ЕД/мл (75–120%), низкий (90%) — у мужчин старше 50 лет и у новорожденных. Уровень АТ III составляет 25% на 20-й неделе внутриутробного развития и 50% у новорожденного; обычную свою норму АТ III достигает в возрасте 6 мес. У новорожденного с концентрацией АТ III < 0,2 ЕД/мл значительно повышен риск ОРДС и внутричерепных кровоизлияний. От тромботических осложнений новорожденных спасает низкий уровень витамина К (варфарин-подобный эффект) и высокое содержание α_2-макроглобулина — ингибитора тромбина.

Хотя у некоторых пациентов ТГВ и ТЭЛА возникают при уровне биологической активности АТ III от 50 до 70%, в ряде случаев даже при меньшем содержании АТ III тромбоз не развивается. Риск развития тромбоза увеличивается с возрастом: у 85% пациентов с дефицитом АТ III в возрасте до 50 лет в анамнезе имеет место один или более тромботических эпизодов, риск рецидивирующих тромбозов при этом составляет, по данным I. Pabinger и соавт. (1996), около 63%. Тромбозы возникают у 5% носителей дефицита АТ III в возрасте до 10 лет и у 95% к возрасту 50–60 лет [Goodnight S.H. et al., 2001].

Более чем у 50% пациентов с наследственной недостаточностью АТ III первые тромботические осложнения развиваются вне зависимости от предрасполагающих факторов. Однако риск их возникновения впоследствии многократно увеличивается при приеме ОК, хирургических операций, длительной иммобилизации, беременности. Помимо наследственного дефицита АТ III, в ряде случаев может иметь место и приобретенный дефицит АТ III (табл. 29.2). Понятно, что сочетание наследственной и приобретенной форм дефицита АТ III во много раз повышает риск тромбоза. Однако, учитывая большое количество факторов, влияющих на уровень АТ III, часто оказывается невозможным установить наличие наследственной формы дефицита АТ III при изучении его уровня. В этом случае требуется проведение анализов в динамике, желательно после прекращения терапии непрямыми антикоагулянтами, которые могут приводить к относительному повышению концентрации АТ III на фоне уменьшения продукции прокоагулянтов, а также изучение семейного анализа с целью выявления генетически обусловленного дефицита АТ III.

Для лабораторной оценки дефицита АТ III используют иммунологические тесты для определения общего антигенного уровня АТ III и функциональные тесты с использованием хромогенных субстратов с и без гепарина. Предпочтительно использовать тесты с использованием фактора Ха. Это позволяет оценить функцию как активного серпинового центра, так

akusherstvo.ru

Таблица 29.2

Механизмы возникновения дефицита АТIII

Процесс, обусловливающий дефицит	Предрасполагающие факторы
Сниженный синтез	Наследственный и врожденный дефициты
Сниженная функция (дисфункциональный синтез)	Наследственная и приобретенная формы
Повышенное потребление	ДВС-синдром, ТГВ, легочная эмболия, операция, преэклампсия, окклюзивные заболевания сосудов
Протеинурия и неселективная потеря АТ III	Нефротический синдром
Повышенный неселективный катаболизм белков	Злокачественные опухоли и др.
Нарушение функции печени (недостаток синтеза)	Цирроз, острая печеночная недостаточность, недоношенность
Аномалии пищеварения	Сосудистые нарушения (пожилой возраст, сахарный диабет), воспалительные заболевания ЖКТ, недостаток питания
Лекарственно-индуцированный дефицит	Эстроген и прогестеронсодержащие препараты, гепарин, химиотерапия
Другие причины	Васкулит, инфекции, гемодиализ, плазмаферез

* Тромбоз глубоких вен.

и гепаринсвязывающего участка. Кроме того, на результаты не влияет уровень гепарин-кофактора II.

В условиях высокого риска тромбоза патогенетически наиболее оправданной считается терапия концентратом АТ III. Концентраты АТ III необходимо применять при тромботических осложнениях во время беременности, рефрактерных тромбозах и оперативных вмешательствах у пациентов с дефицитом АТ III. Интересно, что уровень АТ III может снижаться при внутривенном применении гепарина за счет элиминации *комплексов АТ III—гепарин*. У пациентов с острым ТГВ уровень АТ III снижается на 20% при применении гепарина, однако рецидивы тромбозов в связи с этим не возникают [Goodnight S.H. et al., 2001]. Определение уровня АТ III во время гепаринотерапии может стать причиной ошибочных выводов о наличии врожденного дефицита АТ III. Кожные некрозы при применении варфарина на фоне дефицита АТ III наблюдаются крайне редко.

Таким образом, *характеристикой наследственного дефицита АТ III считаются*

Клинические проявления:

- аутосомно-доминантное наследование;
- две формы: истинно дефицитная и дисфункциональная;
- ВТ манифестируются чаще в возрасте от 13 до 30 лет;
- легочная эмболия (характерна);
- мезентериальные сосуды тромбируются реже;
- тромбозы возникают у гетерозигот;
- тромбозы могут развиваться при уровне АТ III ниже 75%.

Лабораторные признаки:

- низкий уровень биологической активности;
- низкий иммунологический уровень при истинном дефиците АТ III, нормальный иммунологический уровень при дисфункциональной форме дефицита АТ III;
- глобальные тесты коагуляции не изменены;
- тесты на фибринолиз в норме;
- время кровотечения нормальное;
- агрегация тромбоцитов в норме;
- отсутствие адекватного удлинения АЧТВ при гепаринотерапии.

29.2.5. Наследственный дефицит гепарин-кофактора II

С целью понимания патогенеза развития тромбофилии при наследственном дефиците НС II необходимо кратко охарактеризовать НС II и его функцию. НС II впервые был открыт Briginshaw и Shanberg (1974), впервые выделен и охарактеризован Toilefseu и Blauk (1982) как тромбин-ингибирующий гликопротеин. Было обнаружено, что не только гепарин, но также и дерматан-сульфат (гликозамингликан эндотелия) усиливает тромбин-ингибиторную активность НС II. НС II ингибирует амидолитическую и протеолитическую активность тромбина путем формирования ковалентного 1:1 молярного комплекса с тромбином.

Ингибиторная активность НС II может усиливаться гепарином, включая гепарины с низкой аффинностью к АТ III (НМГ), полусинтетическим гепариноидом пентозан-полисульфатом, декстран-сульфатом и другими сульфатированными полисахаридами. В отличие от АТ III, НС II незначительно ингибирует факторы Xa, XIa, IXa или плазмин и, помимо ингибиции тромбина, ингибирует химотрипсин. Ингибиторная активность НС II, кроме того, не ограничивается лишь активностью в отношении тромбина. Также ингибируется и тромбин-индуцированная агрегация тромбоцитов в реакциях освобождения тромбоцитов. Уровень НС II в норме колеблется в широких пределах (37–121%).

Первый случай наследственного дефицита НС II был описан относительно недавно — в 1985 г. Пациенткой оказалась женщина 42 лет с тромбозом церебральной артерии и уровнем НС II 50% от нормального значения. У двух из четырех других членов ее семьи также в анамнезе были тромбозы и сниженный уровень НС II.

Характерно, что все известные на сегодняшний день наследственные дефициты НС II — количественные (тип 1), но не качественные. Дефицит НС II наследуется аутосомно-доминантно. При дефиците НС II его уровень составляет примерно 50% от нормы. При этом тромботическая тенденция имеет место при уровне НС II < 60%.

Наследственный дефицит НС II, однако, относится к редкой причине необъяснимых тромбозов. Характерны как венозные, так и артериальные тромбозы. По данным R. Bertina и соавт. (2003), из 277 пациентов с необъяснимым тромбозом лишь у 3 был обнаружен наследственный дефицит НС II.

НС II играет существенную роль в предотвращении атеротромбоза. Повышенный уровень НС II ассоциируется с замедлением процесса атеросклероза и рестеноза после коронарной ангиопластики [Tollefsen D.M. et al., 2004]. Механизм этого эффекта следующий. Способность ингибировать тромбин под действием НС II обусловливает одновременно его антикоагулянтные, противовоспалительные и антипролиферативные свойства. Тромбин — это важнейший фактор коагуляции. Кроме того, взаимодействуя с PARs на эндотелии, он активирует продукцию провоспалительных цитокинов, которые привлекают моноциты, лимфоциты и нейтрофилы в область атеросклеротической бляшки. Взаимодействуя с тромбоцитами, тромбин активирует их дегрануляцию и агрегацию. Тромбин способен усиливать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, как непосредственно взаимодействуя с PARs на гладких миоцитах, так и посредством непрямого влияния. Активируя тромбоциты, тромбин способствует продукции фактора активации тромбоцитов (PAF), который относится к мощному стимулятору пролиферации. В экспериментальных исследованиях прямые ингибиторы тромбина и его функций (гирудин, антагонисты PAR-1) уменьшают образование неоинтимы. В атеросклеротической бляшке обнаруживается повышенная экспрессия TF, что способствует образованию все новых количеств тромбина и прогрессированию патологического процесса. Таким образом, при дефиците НС II его протективный эффект, в норме препятствующий развитию и прогрессированию атеросклеротических повреждений, оказывается недостаточным. Однако вопросы о роли НС II в патогенезе тромбоза требуют дальнейших исследований.

Причиной приобретенного дефицита НС II считается ДВС-синдром, но, в отличие от АТ III, уровень НС II не снижается при остром тромбозе или при нефротическом синдроме.

29.2.6. Дефекты тромбомодулина

Тромбомодулин (ТМ) — ключевой белок-рецептор в системе антикоагулянта РС. К несчастью, он располагается в мембране эндотелиальных клеток, выстилающих сосудистую стенку, и его отсутствие в циркулирующей крови затрудняет исследования дефектов ТМ и их связи с тромботическими заболеваниями. Esmon и Owen в 1981 г. впервые показали в эксперименте с перфузией коронарных артерий наличие некого кофактора РС на эндотелии, который повышал скорость его активации в 20 тыс. раз. В дальнейшем структура, функции и генетика ТМ были подробно изучены.

ТМ представляет собой трансмембранный гликопротеин, состоящий из 575 аминокислотных остатков (60,3 кДа), который обнаруживается на 99% площади эндотелиальной поверхности. Его концентрация в 1 тыс. раз выше в сосудах микроциркуляторного русла, чем в крупных сосудах. ТМ существует также и в плазменной форме (Mr 75 000), которая образуется при протеолитическом расщеплении мембранной формы ТМ. Плазменная форма играет определенную роль в инактивации FVa. ТМ обладает высокой аффинностью к тромбину. Повышение уровня растворимого ТМ в плазме (приобретенное) считается в настоящее время одним из маркеров эндотелиаль-

ного повреждения и, в частности, доклиническим маркером гестоза, наряду с клеточным фибронектином. Однако наличие большого количества полиморфизмов гена ТМ до сих пор затрудняет использование плазменного уровня ТМ в качестве маркера эндотелиопатии, поскольку вариации концентрации достаточно значительны. Увеличение концентрации растворимого ТМ отмечается в течение 24–48 ч после начала тромболитической терапии, а также при окислительном стрессе.

При связывании с ТМ тромбин теряет свои прокоагулянтные свойства и приобретает антикоагулянтные, получая возможность активировать РС. В комплексе с ТМ тромбин оказывается неспособным активировать FVII, V и XIII и ингибировать PS. Кроме того, ТМ стимулирует инактивацию тромбина под действием АТ III. *Комплексы ТМ—тромбин* могут подвергаться эндоцитозу, таким образом интернализация тромбина может служить еще одним механизмом антикоагулянтной активности ТМ. Этот процесс ингибируется под влиянием РС. Под действием TNF-α, IL-1, липополисахарида, гипоксии усиливается эндоцитоз ТМ и снижается экспрессия гена ТМ, кроме того, эти факторы способны активировать экспрессию TF, что в условиях воспалительного ответа приводит к формированию прокоагулянтного потенциала эндотелиоцитов. Экспрессия тромбина увеличивается при изменении скорости кровотока, как при стазе, так и в условиях ускорения кровотока. Таким образом, ТМ может препятствовать тромбообразованию при септическом шоке, в условиях стаза. Показано, что уровень свободного ТМ снижается при применении ОК. Кроме того, ТМ обладает противовоспалительными свойствами, ингибируя транслокацию фактора транскрипции NF-kB в ядро, который является регулятором экспрессии большинства провоспалительных цитокинов.

Дефицит ТМ был воспроизведен в экспериментальных исследованиях. Так, у мышей с гетерозиготным дефицитом ТМ (ТМ+/–) наблюдалось снижение уровня ТМ на 50%, однако при этом фенотипически мыши оставались здоровыми (не наблюдалось развития тромбозов и нарушений фертильности). При гомозиготном дефиците ТМ мыши погибали на 9-й день эмбрионального развития; при этом у погибших эмбрионов выявлялась сильная задержка роста [Ginsburg D. et al., 2005].

Повышенный уровень ТМ обнаруживается у пациентов с артериальными и венозными тромбозами, ДВС-синдромом и инсультом.

Ohlin и Marlar в 1995 г. обнаружили мутацию GAC-TAC, приводящую к замене Asp468Tyr, у пациента с ТЭЛА и нормальным уровнем АТ III, PC, PS, C4bBP, t-PA, PAI-1, HC II и в отсутствии APC-резистентности. Исследования гена ТМ показали, что все мутации ТМ связаны с расщеплением несоответствующей рестриктазой. У больных с острым тромбоэмболизмом и артериальными тромбозами на сегодняшний день выявлено 9 точечных мутаций в кодирующей последовательности гена ТМ. Все выявленные на сегодня мутации ТМ гетерозиготные. Мутации возможны в различных участках гена ТМ и приводят к различным аминокислотным и нуклеотидным заменам без изменения в аминокислотной последовательности. Характерно, что дети с ТМ-мутациями не имеют тромботических проявлений. Возможно, для развития клинических проявлений необходимо сочетание дефектов в ТМ и дополнительных факторов риска тромбозов.

При исследовании промотора гена ТМ была выявлена мутация «-33G/A», которая часто встречается у лиц азиатского происхождения (до 15%). Наличие этой мутации ассоциируется с четырехкратным повышением риска ВТЭ. Кроме того, обнаружена связь между этим вариантом полиморфизма гена ТМ и артериальным тромбозом [Le Flem et al., 2001]. При исследовании дистального участка промотора гена ТМ авторы выявили 8 новых мутаций, две из которых («-1748G/C» и «-1208/-1209 del TT») обнаруживались наиболее часто. Одна из редких мутаций «-1166G/A» в связи с ее положением в т.н. *области «SSRE»-гена,* который регулирует экспрессию ТМ при изменении скорости кровотока, может оказывать влияние на формирование протромботического фенотипа, хотя пока взаимосвязи между этой мутацией и тромботическими осложнениями выявлено не было. У пациентов с мутацией «1748G/C» обнаружено значительное повышение уровня D-димера, что может служить маркером формирования протромботического фенотипа и предрасположенности к тромбозам у носителей данной мутации. Интересно, что мутация «-1208/-1209 del TT» ассоциируется с двукратным повышением риска развития варикозного расширения вен. Однако прямого влияния мутации на экспрессиию ТМ при определении уровня свободного ТМ в плазме крови выявлено не было. Можно предположить, что эта мутация влияет на формирование варикозного расширения вен опосредованно. При детальном генетическом анализе было показано, что мутация «-1208/-1209 del TT» наследуется сцепленно с мутацией «Ala455Val». Эта мутация представляет собой полиморфизм «GCC/GTC» в аминокислотном остатке «455»

(«Ala/Val») EGF-домена 6, который в немецкой популяции обнаруживается с частотой 0,82/0,18. Интересно, что EGF-6 домен участвует в регуляции пролиферативной функции ТМ. При варикозном расширении вен происходят такие процессы, как деструкция стенок сосудов, стаз, ишемия, которая может быть причиной активации эндотелиальных клеток с формированием провоспалительного и прокоагуляционного потенциала, развития лейкоцитарной инфильтрации и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. ТМ экспрессируется на всех клетках, принимающих участие в патогенезе варикозного расширения вен: на эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках, лейкоцитах. Возможно, описанный гаплотип оказывает существенное влияние на процессы пролиферации и играет роль в развитии атеросклероза. Однако эта гипотеза требует дальнейших подтверждений.

Все рассмотренное ранее свидетельствует о необходимости дальнейших исследований, прежде чем определение дисфункции ТМ и его генетических мутаций станет рутинным методом диагностики тромбофилий.

29.2.7. Ингибитор внешнего пути свертывания

Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) — важнейший естественный антикоагулянт, что позволяет предположить высокий риск тромбозов в случае его мутации и/или дефицита. TFPI считается главным ингибитором *комплекса TF—VIIa,* его синтез стимулируется при взаимодействии тромбина с ТМ. В связи с этим долгое время полагалось, что врожденный дефицит TFPI не совместим с жизнью. Возможно, трудности детекции дефектов TFPI связаны еще и с тем, что его большая фракция связывается с гликозаминогликанами эндотелия (60–80%), а более 80% циркулирующего в крови TFPI связывается с липопротеинами. Уровень плазменного TFPI повышается под действием гепарина, несущего отрицательный заряд. В связанном с липопротеинами состоянии TFPI проявляет гораздо меньшую антикоагулянтную активность.

Уровень TFPI значительно возрастает при ДВС-синдроме, что связано с активацией продукции тромбина и образования ПДФ, играющих роль стимуляторов экспрессии TFPI на эндотелии. Кроме того, продукция TFPI увеличивается под влиянием провоспалительных цитокинов, липополисахарида и гомоцистеина, который относится к важнейшему фактору развития тромбозов.

Экспериментальные данные свидетельствуют не только о значительной антикоагулянтной, но и о противовоспалительной активности TFPI. Так, применение рекомбинантного TFPI у экспериментальных животных препятствует тромбообразованию, уменьшает частоту развития ДВС-синдрома и смертность при септическом шоке.

Молекулярные основы дефицита TFPI до настоящего времени остаются полностью не раскрытыми. Ген TFPI локализуется в хромосоме 2. На сегодня выявлено 7 мутаций TFPI: замены в промоторе гена C399T и T287C, замена C33T в интроне 7, T384C в экзоне 4, которая, однако, не приводит к замене аминокислоты в молекуле TFPI, мутация T536C (Pro151Leu) в экзоне 6 и G847A (Val264Met) в экзоне 9 [Almasy L. et al., 2005].

Возможно, причинами дефицита TFPI могут быть нарушения его созревания (под влиянием протеолитической деградации) или экспрессии на поверхности эндотелия. Однако до сих пор связи мутаций TFPI с риском возникновения тромботических осложнений не выявлено. Лишь N. Ameziane и соавт. (2002) обнаружили протективную роль аллеля C33 в отношении венозных тромбозов вследствие повышения уровня TFPI.

Низкий уровень TFPI относится к фактору риска развития тромботических осложнений. При уровне свободного и общего антигена TFPI в плазме менее 10% от нормы риск ТГВ возрастает в 1,7 раза, а при его содержании менее 5% — в 2 раза [Dahm A. et al., 2003]. Уровень TFPI значительно снижается (на 30–40%) при приеме ОК и препаратов ЗГТ, что является одним из возможных механизмов протромботического влияния гормональных препаратов [Hoibraaten E. et al., 2001]. Также низкий уровень TFPI считается фактором риска рецидивирующего ВТЭ [Hoke M. et al., 2005].

Низкий уровень TFPI, по данным C. Duering и соавт. (2004), обусловливает увеличение риска тромбозов и ишемического инсульта у молодых пациентов в 4 раза. При этом у 80% пациентов с низким уровнем TFPI отмечается слабый ответ на лечение эноксапарином.

Интересные данные были получены в экспериментальных исследованиях, изучающих наследование одновременно нескольких тромбофилических мутаций. Так, мыши с гомозиготным дефицитом TFPI умирают в раннем эмбриональном периоде, тогда как выживаемость гетерозигот не отличается от немутантных особей. Кроме того, нежизнеспособными оказываются особи, гомозиготные по FV Leiden и одновременно имеющие гетерозиготный дефицит TFPI.

Интересно, что при этом мыши, гетерозиготные по обеим мутациям или при сочетании гомозиготного дефицита TFPI с гетерозиготной или гомозиготной формами мутации FV Leiden, развиваются нормально [Ginsburg D. et al., 2005]. Таким образом, интересным представляется дальнейшее изучение влияния дефицита TFPI и его сочетания с другими аномалиями гемостаза на процессы имплантации и эмбрионального развития.

29.2.8. Дефицит протеина Z

Протеин Z представляет собой одноцепочечный витамин-К-зависимый гликопротеин (Mr 62 кДа), синтезируемый в гепатоцитах и выполняющий антикоагулянтную функцию. В процессе синтеза он, как и другие витамин-К-зависимые протеиназы плазмы, подвергается γ-карбоксилированию, которое является необходимым этапом для приобретения функциональной активности. Строение молекулы протеина Z сходно со строением других витамин-К-зависимых протеинов плазмы, однако в отличие от них протеин Z не обладает серин-протеиназной активностью, предположительно из-за отсутствия аминокислотных остатков His и Ser (компонентов каталитической триады) в серин-протеиназном домене.

Протеин Z образует комплекс с протеин-Z-зависимым ингибитором протеиназ (ZPI) и Ca^{2+} на фосфолипидной поверхности и участвует в инактивации фактора Xa. Таким образом, основная функция протеина Z — ограничение коагуляционого ответа. Протеин Z-зависимый ингибитор представляет собой плазменный гликопротеин (Mr 72 кДа), принадлежит к семейству серпинов и значительно усиливает инактивацию фактора Xa под действием протеина Z.

На настоящий момент обнаружено 2 мутации протеина Z, обусловливающие развитие ВТЭ. Так, у ряда пациентов с тяжелым спонтанным ВТЭ обнаруживается лишь дефицит протеина Z, при отсутствии других тромбофилий [Souri M. et al., 2005]. Замена «G->C» во 2-м экзоне гена протеина Z приводит к замене «Glu30» на «Gln». «Глу30» является одним из 13 участков, подвергающихся γ-карбоксилированию. При наличии этой мутации нарушаются процессы секреции протеина Z из синтезирующих клеток. При этом уровень протеина Z в плазме снижается до 15% от нормы.

Замена G79A в интроне F также приводит к снижению уровня протеина Z и формированию протромботического фенотипа. Выявлена также связь между дефицитом протеина Z и артериальными тромбозами [Fedi S. et al., 2003]. Так, уровень протеина Z ниже 5% от нормы (565 нг/мл) ассоциируется в увеличением риска острого коронарного синдрома в 3,3 раза. Интересно, что у курящих риск острого коронарного синдрома при наличии дефицита протеина Z значительно возрастает по сравнению с группой контроля (в 10 раз).

Дефицит протеина Z в комбинации с мутацией FV Leiden ассоциируется с более ранним развитием тромбоэмболических осложнений [Kemkes-Matthes et al., 2005].

Интересно, что у мышей с дефицитом протеина Z и мутацией FV Leiden наблюдаются значительная задержка роста во внутриутробном периоде и высокая летальность от тромботических осложнений в интранатальном периоде или сразу после рождения [Yin Z.F. et al., 2000]. Однако изолированный дефицит протеина Z на выживаемость мышей не влияет. Показано, что уровень протеина Z, как и PC и PS, значительно ниже у новорожденных. Таким образом, дефицит протеина Z наряду с дефицитом PS и PC может играть роль в развитии фульминантной пурпуры и ДВС-синдрома. Кроме того, уровень протеина Z значительно снижается при терапии непрямыми антикоагулянтами и, таким образом, протеин Z участвует в патогенезе кожных некрозов при их применении.

Недавно были обнаружены мутации в еще одном компоненте системы гемостаза, обусловливающие склонность к тромбозам [Water N. et al., 2004]. В результате генетического анализа было обнаружено 16 вариантов полиморфизма гена ингибитора протеина Z. У пациентов с тромбозами (n = 250) мутации ингибитора были выявлены в 4,4 раза чаще, чем в контрольной группе. Таким образом, при наличии дефицита этого фактора риск развития тромбозов повышается в 6 раз.

29.3. Дефекты системы фибринолиза

Разнообразные нарушения в системе фибринолиза могут быть причиной тромботических или, наоборот, геморрагических осложнений. Среди генетических причин снижения фибринолитической активности выделяют дефекты плазминогена, t-PA, фактора XII, PAI-1, а также повышение уровней ингибиторов фибринолиза — α_2-антиплазмина, α_2-макроглобулина, α_1-антитрипсина. Снижение фибринолитической активности наблюдается при ТГВ, приеме ОК, при оперативных вмешательствах, травмах, сахарном

диабете, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, инфаркте миокарда, злокачественных заболеваниях, инфекциях.

В 1990-е годы в связи с прогрессом в понимании молекулярных механизмов тромбофилии стала выясняться роль различных форм тромбофилии не только в структуре тромбозов и тромботических осложнений, но и в структуре репродуктивных потерь, обусловленных невынашиванием беременности, гестозами, ПОНРП. Интересно, что при осложненной беременности в 80% случаев выявляются дефекты фибринолиза [Greeg I.A. et al., 2003]. Патогенез большинства осложнений связан с нарушением процессов имплантации, инвазии трофобласта в децидуальную оболочку, плацентации. Процесс имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляют собой многоступенчатый процесс эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий, который нарушается при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания. С точки зрения влияния тромбофилии, среди наиболее ярких примеров выделяют полиморфизм PAI-1 и другие генетически обусловленные дефекты фибринолиза с повышением уровня PAI-1 и гиперфибриногенемией, а также гипофибринолиз при АФС.

Ранние преэмбрионические потери в основном связаны с дефектами имплантации плодного яйца. Процесс имплантации начинается на 6-й день после овуляции и представляет собой не односторонний процесс активной инвазии, а своеобразный энзиматический «обмен» между бластоцистой и эндометрием, для которого необходима гормональная стимуляция и определенная «зрелость» эндометрия.

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания PAI-1, TF и снижение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов (t-PA и u-PA), а также металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора — эндотелина. Эти физиологические механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, процессов в экстрацеллюлярном матриксе и сосудистого тонуса предотвращают образование геморрагии при дальнейшей инвазии трофобласта.

Со своей стороны, бластоциста синтезирует t-PA и u-PA и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их излишний синтез, в свою очередь, регулируется хорионическим гонадотропином. «Дозированное» разрушение матрикса происходит с помощью ферментов, выделяемых бластоцистой. Клетки эндометрия, которые содержат определенное количество экстраваскулярного фибрина, не фагоцитируются и не разрушаются, а как бы «отодвигаются» посредством «контактного ингибирования». Освободившееся место занимает эмбрион.

Эта фаза процесса имплантации носит название «аваскулярной», или иначе — «гистиотрофной». Следует отметить, что это наиболее уязвимая фаза имплантации: часто такие факторы, как вирусы, токсины, антитела и др., могут непосредственно влиять на полноценность имплантации.

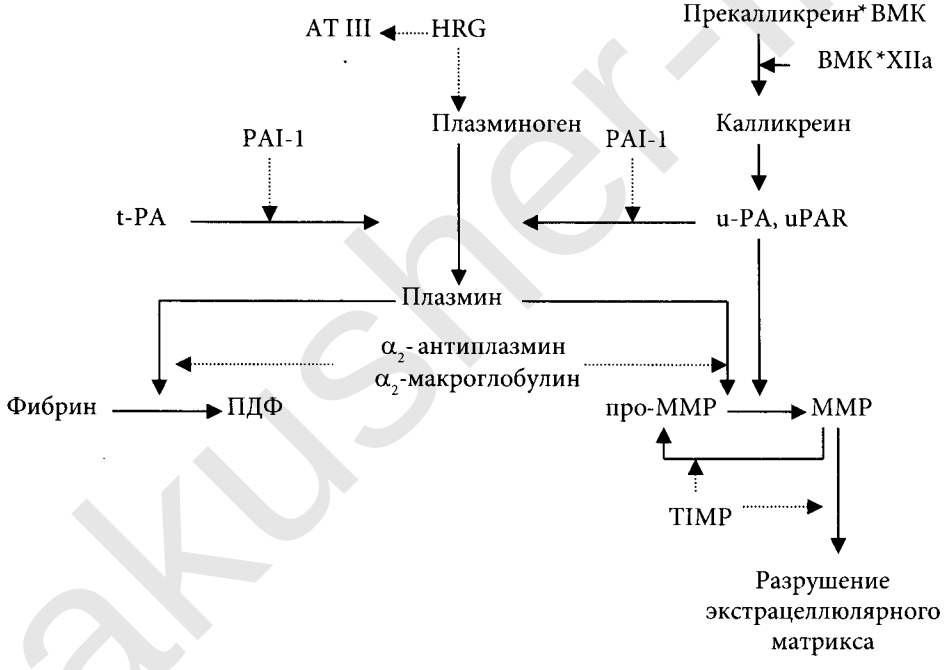
В условиях гипофибринолиза (как в результате полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. Если при этом еще имеет место и циркуляция АФА, то это усугубляет ситуацию. Антифосфолипидные антитела многосторонне (напрямую или опосредованно) влияют на процесс имплантации и раннее эмбриональное развитие. Эффекты АФА чрезвычайно многообразны в отличие от изолированной формы генетической тромбофилии, что обусловлено, по-видимому, большой гетерогенностью АФА. Повышая экспрессию PAI-1 и TF, АФА усиливают протромботические механизмы и потому десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что может вести к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта. Повреждающее действие способно осуществляться АФА еще несколькими путями: под их влиянием изменяются адгезивные характеристики предимплантационного эмбриона; нарушается слияние синцития; подавляется продукция хорионического гонадотропина; усиливаются тромботические тенденции за счет предоставления матриц для реакций свертывания.

Именно поэтому наиболее неблагоприятен прогноз при сочетании АФС с генетической тромбофилией. В таких случаях протромботическая тенденция становится непропорционально выше и реализация возможна не только в форме тромботического поражения микроциркуляции и СПП, но и в форме макротромбозов. Неполноценная инвазия трофобласта и ремоделирование спиральных артерий ведут к нарушению плацентарной перфузии. При этом недостаточная инвазия трофобласта в дальнейшем определяет «эндотелиальный» феномен гестоза, что подразумевает эндотелиальный генез развивающихся

при этом нарушений. Эти механизмы также позволяют объяснить неудачные попытки искусственного оплодотворения и пересадки эмбриона у женщин с АФА. В ряде случаев у пациенток с диагнозом бесплодия могут иметь место ранние преэмбрионические потери, которые клинически маскируются нерегулярным менструальным циклом. Если же рассматривать этот вопрос в контексте неудач ЭКО, то, с нашей точки зрения, помимо неучета тромбофилии, дополнительную негативную роль играет вспомогательная терапия с массивной гормонотерапией, которая усугубляет тромбофилическое состояние.

29.3.1. Дефицит плазминогена

Плазминоген представляет собой плазменный предшественник плазмина — сериновой протеиназы, обеспечивающей протеолитическую деградацию фибрина. Среди всех компонентов фибринолитической системы плазминоген был выделен первым Wiman в 1977 г. Концентрация плазминогена в плазме крови составляет 200 мг/л и является самой высокой по сравнению с другими компонентами фибринолитической системы. Несмотря на то что плазмин может участвовать в деградации фибрина и фибриногена, t-PA активирует плазминзависимый фибринолиз только в присутствии фибрина (схема 29.12). Состоит плазминоген из 790 аминокислотных остатков (Mr 92 кДа). В структуре плазминогена выделяют N-концевой участок, 5 kringle-доменов, обеспечивающих взаимодействие плазминогена с фибрином и α_2-антиплазмином, и серин-протеиназный домен. Эндотелиальным рецептором плазминогена служит аннексин II — протеин с Mr 40 кДа, являющийся также рецептором для t-PA. Активация плазминогена происходит вследствие протеолиза связи «Arg561Val», при этом образуются тяжелая и легкая цепь, связанные двумя дисульфидными связями.



Условные обозначения:

AT III — антитромбин III	HRG — гликопротеин, богатый гистидином
BMK — высокомолекулярный кининоген	MMP — матриксные металлопротеиназы
ПДФ — продукты деградации фибрина	t-PA — тканевой активатор плазминогена
PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1	u-PA — урокиназный активатор плазминогена
TIMP — тканевой ингибитор матриксных	uPAR — рецептор u-PA

Схема 29.12. Регуляция системы фибринолиза

akusher-lib.ru

Таблица 29.3

Генетические причины дефицита плазминогена

Мутация	Активность плазминогена, %	Локализация мутации	Клинические проявления
Tochigi I	69	Ala601Thr	ТГВ, ТЭЛА
Tochigi II	50	Ala601Thr	Бессимптомно
Nagoya I	50	Ala601Thr	Бессимптомно
Paris I	45	Активный центр	ТЭЛА
Chicago I	41	Нарушение связывания с t-PA	ТГВ
Chicago II	88	То же	ТГВ
Chicago III	80	»	ТГВ
Frankfurt I	78	Активный центр	ТГВ, ТЭЛА
Tokyo	10–20	То же	Тромбоз подключичной вены
San Antonio	58	Нарушение активации под действием t-PA	ТГВ, ТЭЛА

Примечание: ТГВ — тромбоз глубоких вен; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; t-PA — тканевой активатор плазминогена.

Было выделено два полиморфных аллеля плазминогена (плазминоген-1 = A и плазминоген-2 = B). В европейской популяции в большей степени распространен аллель 1,A (70%), а на востоке аллель 1,A доминирует (96%).

Ген плазминогена был выделен Malinowski в 1984 г. Он локализуется в 6-й хромосоме и кодирует зрелый протеин, лидирующую последовательность, а также включает некодирующие последовательности 5' и 3'. Организация участка гена плазминогена, кодирующего легкую цепь молекулы, сходна с такой же последовательностью в генах t-PA, урокиназы и фактора XII. Обнаружено два псевдогена плазминогена, на 95% гомологичных нормальному гену. Синтезируется плазминоген в гепатоцитах.

Уровень плазминогена колеблется в популяции от 0,79 до 1,36 мг/мл. Содержание плазминогена уменьшается с возрастом, причем только у женщин. У новорожденных уровень плазминогена составляет 50% от нормы. По данным G. Dolan и соавт. (1994), снижение уровня плазминогена выявляется у 2,7% (у 20 человек из 572) здоровых доноров, при этом ни у одного из них не обнаружено развития тромботических осложнений. У мышей с гомозиготным дефицитом плазминогена развивается яркая клиническая картина тромбозов. Интересно, что при наличии одновременно дефицита плазминогена и фибриногена тромботические осложнения проявляются значительно реже. Таким образом, можно сделать вывод о ключевой роли плазминогена в регуляции именно процессов фибринолиза.

Наследственный дефицит плазминогена — достаточно редкое явление. Наследуется дефект аутосомно-доминантно. Выделяют *две формы дефицита плазминогена:* дефицитарная форма (когда снижаются как антигенный уровень, так и активность плазминогена) и тип 2 (если уменьшается активность плазминогена при сохранении его нормального уровня). Среди наиболее частых клинических проявлений дефицита плазминогена выделяют ТГВ, ТЭЛА и тромбофлебиты, в то время как артериальные тромбозы весьма редки. Тромбозы преимущественно развиваются в возрасте 20–30 лет.

Распространенность дефицита плазминогена в популяции составляет 0,29%, а у молодых пациентов с идиопатическими ТГВ он встречается в 2–3% случаев. Для развития тромбозов в большинстве наблюдений необходимо воздействие других провоцирующих факторов (оперативное вмешательство, беременность, прием ОК). Гомозиготный дефицит плазминогена был описан у 3 больных. При этом отмечалось развитие конъюнктивита с массивным отложением фибрина на венозной стенке, вовлечение слизистых оболочек рта и носоглотки, трахеобронхиального дерева и женской половой системы, однако ни у одного из этих пациентов не отмечалось развития тромбозов.

На настоящее время известен целый ряд мутаций, ответственных за развитие дефицита плазминогена (табл. 29.3).

29.3.2. Дефекты тканевого активатора плазминогена

Активаторы плазминогена играют важную роль в регуляции фибринолитической системы и теоретически их дефицит должен предрасполагать к разви-

тию тромбозов вследствие снижения уровня активного протеолитического энзима — плазмина.

Впервые наследственный дефицит t-PA описал Johansson в 1978 г., когда у членов одной семьи, страдающих ТГВ, выявил сниженный уровень активаторов плазминогена. Тип наследования дефекта — аутосомно-доминантный. Существует гипотеза, что в основе наследственного дефицита активаторов плазминогена лежит наследственное повреждение сосудистой стенки с нарушением высвобождения активаторов плазминогена.

t-PA представляет собой сериновую протеиназу (Mr 70кДа), синтезирующуюся в эндотелии. Его активность значительно стимулируется под влиянием фибрина, что и определяет способность t-PA лизировать фибриновые сгустки. Время полужизни t-PA в плазме составляет 3,5 мин. Он быстро удаляется из плазмы за счет захватывания клетками печени как PAI-1-зависимым путем, так и вследствие PAI-1-независимого механизма при участии рецепторов липопротеинов низкой плотности и α_2-макроглобулина. Попадая в плазму крови, t-PA практически сразу ингибируется PAI-1, а так как концентрация PAI-1 превышает таковую у t-PA, то t-PA оказывается практически полностью связанным с PAI-1. Таким образом, активность t-PA не коррелирует с его антигенным уровнем.

ДНК t-PA кодирует лидирующую последовательность, зрелый протеин, 5' и 3' некодирующие последовательности. Локализуется ген t-PA в 8-й хромосоме. Экспрессия гена t-PA возрастает под влиянием фолликулостимулирующего гормона, тромбина, эндотоксина, сосудистого эндотелиального фактора роста, глюкокортикоидов.

В эксперименте показано, что у мышей с дефектами генов t-PA и u-PA повышается частота развития тромбозов при введении эндотоксина. Сниженный уровень t-PA считается фактором риска ССЗ. По данным когортного исследования A. Niessner и соавт. (2003), длившегося более 10 лет и включавшего 141 пациента с ангиографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий, низкий уровень t-PA-антигена ассоциируется с риском развития инфаркта миокарда.

В экспериментальном исследовании M.T. Sartori и соавт. (2003) было показано влияние полиморфизма делеция/вставка (I/D) Alu-последовательности в интроне 8-го гена t-PA на секрецию t-PA. После искусственно воспроизведенной венозной окклюзии уровень антигена t-PA был достоверно выше у носителей аллеля I, нежели аллеля D, что свидетельствует о влиянии D-варианта полиморфизма гена t-PA на уровень его секреции. Однако связи этого варианта полиморфизма гена t-PA с риском развития инфаркта миокарда и инсульта выявлено не было. Так, P. Ridker и соавт. (1997) в широкомасштабном когортном исследовании, включавшем 1500 человек, не выявили увеличения риска инфаркта миокарда у носителей полиморфизма «Alu-I/D», а C. Bang и соавт. (2001) в исследовании случай–контроль не обнаружили разницы в частоте этого полиморфизма в группе пациентов с инсультами по сравнению с контрольной группой. Кроме того, полиморфизм «Alu-I/D» t-PA не повышает риск ВТЭ, как впервые возникающего, так и рецидивного [Oguzulgen I.K. et al., 2005].

29.3.2.1. Полиморфизм ингибитора активатора плазминогена PAI-1

Повышение уровня ингибиторов активатора плазминогена также относят к одному возможному механизму снижения активности плазминовой системы. Ингибитор активатора плазминогена PAI-1 представляет собой гликопротеин с Mr 52 кДА и принадлежит к семейству серпинов. Он синтезируется в гепатоцитах, эндотелии, гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Кроме того, PAI-1 содержится в α-гранулах тромбоцитах в неактивном состоянии, однако при активации тромбоцитов в плазму поступают большие количества активного PAI-1.

PAI-1 обеспечивает до 60% общей ингибиторной активности в отношении активатора плазминогена в плазме крови и тем самым играет важную роль в регуляции фибринолиза. Вне эндотелиальной поверхности PAI-1 моментально переходит в латентную форму, не способную блокировать фибринолиз. Концентрация антигена PAI-1 в плазме составляет 6–80 нг/мл. Существование стабильной формы PAI-1 обеспечивается за счет его связи с витронектином, который способствует связыванию PAI-1 с поврежденными участками эндотелия. ДНК PAI-1 была выделена из эндотелиоцитов пупочной вены и клонирована D. Ginsburg в 1986 г. ДНК PAI-1 кодирует *23 ак гидрофобного лидирующего пептида и 379 ак зрелого пептида.* Ген PAI-1 находится в 7-й хромосоме.

В настоящее время варианты полиморфизма гена PAI-1, а точнее специфические аллели, связывают с повышением концентрации PAI-1 в плазме. К ним относятся Hind III (полиморфизм в рестрикционном участке гена), (CA)n (полиморфизм, связанный с повторяющимся CA-динуклеотидом) и единичная

нуклеотидная замена или делеция (полиморфизм «4G/5G») в промотерном участке гена.

Генотип 1/1 Hind III ассоциируется с более высокой концентрацией PAI-1, чем генотип 2/2. Уменьшение повторяющихся динуклеотидных аллелей (меньше восьми) также сопровождается повышением концентраций PAI-1 в плазме.

Наиболее частый полиморфизм 4-гуанодина («4G/5G») в промоторе PAI-1 ассоциирует с повышенной PAI-1 активностью. При гомозиготном носительстве 4G-аллеля отмечается более высокая активность PAI-1, чем у гетерозигот или гомозигот по 5G-аллелю. Это связано с тем, что только при наличии аллеля 5G в промоторном участке гена PAI-1 возможно его связывание с ингибитором транскрипции. Иначе говоря, вариант «4G/4G» ассоциируется с наибольшей активностью PAI-1, а вариант «5G/5G» — с нормальной или низкой активностью PAI-1. Частота полиморфизма PAI-1 в общей популяции достигает 20%. При варианте «4G/4G» уровень PAI-1 повышается на 25%.

Недавно была обнаружена крайне интересная закономерность: от генотипа PAI-1 зависит его регуляция липопротеином(а) и ЛПНП на уровне транскрипции. Кроме того, PAI-1 обладает способностью повышать продукцию ТТГ и снижать уровень ЛПВП. При этом аллель 4G ассоциируется с более высоким уровнем ТТГ и низким ЛПВП по сравнению с носителями аллеля 5G. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что полиморфизм PAI-1 может являться ключевой причиной сосудистых заболеваний, обусловливая состояние гиперкоагуляции, гиперлипидемии, смещение баланса в пользу атерогенных липопротеинов.

Механизмы, влияющие на секрецию PAI-1, остаются недостаточно изученными. Помимо генетических факторов, ряд приобретенных факторов также влияет на уровни PAI-1 в плазме. Следует помнить, что причинами приобретенного увеличения уровня PAI-1 могут быть глюкоза, инсулин, липополисахарид, IL-1, TNF-α, глюкокортикоиды, ангиотензин II. Аполипопротеин-В-содержащие липопротеиновые частицы, такие как «нагруженные» триглицеридами ЛПНП и окисленные ЛПНП, также стимулируют продукцию PAI-1 в культуре человеческих эндотелиальных клеток. Регуляция секреции PAI-1 под действием липопротеинов очень низкой плотности эндотелиальными клетками и гепатоцитами осуществляется с участием специфических ЛПНП-рецепторов. Кроме того, отмечается обратная зависимость между уровнем тестостерона с концентрациями инсулина, ЛПВП, холестерина и PAI-1 у мужчин. В результате экспериментальных исследований с моделированием мутаций в области промотора гена PAI-1 было показано, что его продукция регулируется на уровне транскрипции.

Интересно, что продукция PAI-1 увеличивается под действием важнейшего маркера системного воспалительного ответа — С-реактивного белка, особенно в присутствии повышенного уровня глюкозы. Такая закономерность была выявлена у пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, атеросклерозом. Эти сведения доказывают ключевую роль процессов воспаления и их связь с процессами коагуляции при данных патологиях.

29.3.2.2. Клинические проявления, связанные с полиморфизмом PAI-1

Доказана роль PAI-1 в патогенезе артериальных и венозных тромбозов. PAI-1 обладает способностью накапливаться в фибриновых сгустках в концентрации, в 500 раз превышающей его уровень в плазме. Это приводит к стабилизации сгустка и увеличению резистентности к фибринолизу. Снижение фибринолитической активности обнаруживается у 35% пациентов с ТГВ.

Особое место среди всех тромбофилических состояний занимают послеоперационные ТГВ, при которых часто отмечается повышение уровня PAI-1 как белка острой фазы, что в условиях предшествующей генетически обусловленной или приобретенной (АФС и пр.) тромбофилии приводит к т.н. «фибринолитическому срыву». У пациентов с повышенным уровнем PAI-1 до операции достоверно выше риск развития ТГВ.

В настоящее время считается, что повышение уровня PAI-1 служит маркером высокого риска развития инфаркта миокарда. Эта закономерность особенно четко выявляется у лиц сравнительно молодого возраста (40–55 лет). Несомненно, что при наличии дополнительных факторов (других генетических дефектов или циркуляции АФА, сахарного диабета, ожирения и др.) риск как артериальных, так и ВТ у пациентов с повышенным уровнем PAI-1 увеличивается.

Крайне интересно, что в последние годы обнаружена ассоциация между т.н. *метаболическим синдромом* или *синдромом X*. Первоначально в понятие «метаболический синдром» входили инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе или инсулинонезависимый сахарный диабет, висцеральный тип

ожирения, артериальная гипертензия и дислипидемия (гипертриглицеридемия и снижение ЛПВП). Впоследствии были выявлены другие эссенциальные составляющие метаболического синдрома: гиперурикемия, гиперплазминогенемия и повышение концентрации PAI-1 в плазме.

Согласно рекомендациям Национального института здоровья США, для постановки диагноза «метаболический синдром» достаточно наличия любых трех из перечисленных признаков: окружность талии > 102 см (для мужчин), > 88 см (для женщин); уровень триглицеридов > 150 мг/дл; ЛПВП < 40 мг/дл (для мужчин), < 50 мг/дл (для женщин); уровень артериального давления 130/85 мм рт. ст.; уровень глюкозы плазмы натощак > 110 мг/дл.

Источником PAI-1 в условиях инсулинорезистентности может быть жировая ткань, в основном стромальные клетки висцеральной жировой ткани, этот факт также объясняет повышение PAI-1 при метаболическом синдроме. Висцеральная жировая ткань считается одним из ведущих факторов, инициирующих развитие и прогрессирование инсулинорезистентности и основных проявлений метаболического синдрома. Как показали исследования последних лет, жировая ткань — это диффузная эндокринная железа, которая обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует целый спектр гормонов и биологически активных веществ (лептин, ангиотензин II, цитокины, TNF-α, PAI-1), которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в т.ч. инсулинорезистентности.

Другой нозологией, также ассоциирующейся с повышением концентрации PAI-1 в плазме, считается сахарный диабет 2-го типа. Инсулин и инсулиноподобный фактор роста типа 1 влияют на синтез PAI-1 и обладают синергичным эффектом на экспрессию PAI-1. Повышение уровня PAI-1, кроме того, ассоциируется с сахарным диабетом. Эти результаты свидетельствуют в пользу гипотезы, согласно которой гиперинсулинемия может нарушать фибринолитическую активность и тем самым способствовать развитию атеросклероза. В настоящее время стало известно, что подавление фибринолиза в условиях инсулинорезистентности также обусловлено повышением уровня другого ингибитора фибринолиза — TAFI. У пациентов с сахарным диабетом отмечается высокая резистентность к тромболитической терапии при инфаркте миокарда или периферической артериальной окклюзии. К основным причинам резистентности относятся высокий уровень PAI-1 и высокая агрегационная активность тромбоцитов.

В условиях физиологической нормы уровень PAI-1 «подчиняется» циркадным ритмам — с повышением концентрации в поздние утренние часы. Это коррелирует с большей частотой развития инфарктов миокарда, инсультов и внезапной смерти в основном в это время суток. Однако такой циркадный ритм нарушается у пациентов с сахарным диабетом. Характерно, что и инфаркты у них развиваются чаще в утренние часы.

В недавнем исследовании P. Wiklund и соавт. (2005) по типу случай–контроль было показано, что полиморфизм PAI-1 «4G/5G» — независимый фактор риска развития инсульта. При гомозиготном носительстве аллеля 4G риск инсульта повышается в среднем в 2 раза по сравнению с пациентами, у которых эта мутация отсутствует. Эти данные были подтверждены в исследовании по типу случай–контроль C.O. Bang и соавт. (2001), в котором риск развития инсульта был в 3 раза выше при наличии варианта 4G/4G полиморфизма PAI-1.

PAI-1 обладает множеством различным эффектов и оказывает влияние на процессы атеросклероза, образования неоинтимы, эмбриогенеза, опухолевой пролиферации и прогрессии [Agirbasli M. et al., 2005].

Относительно функционирования системы гемостаза у онкологических больных следует отметить, что в большинстве случаев имеет место ее активация, сопровождающаяся в т.ч. активацией фибринолиза с повышением уровня t-PA и u-PA и снижением PAI-1, что, возможно, является компенсаторной реакцией. В то же время повышение уровня PAI-1 в плазме и опухолевой ткани — плохой прогностический признак при раке молочной железы, простаты и легких.

В контексте повышенного тромбогенного риска PAI-1 обладает по меньшей мере двойным эффектом. С одной стороны, нарушается активация плазминогена и тем самым риск тромбоэмболических осложнений также повышается. С другой стороны, PAI-1 ингибирует апоптоз, а, как стало недавно известно, апоптозные клетки представляют фосфолипидные матрицы, необходимые для формирования протромбиназного комплекса и, следовательно, образования тромбина. Таким образом, повышение концентрации PAI-1 косвенно должно снижать тромбогенный эффект опухолевых клеток. Увеличение PAI-1 у онкобольных считается своеобразным маркером подавления апоптоза и, следовательно, дальнейшего роста и распространения опухолевых клеток, а также

указывает на рост тромбоопасности (так как помимо подавления фибринолиза присутствует активация коагуляционного каскада и тромбоцитарной активности). Возможно, у пациентов с генетическим полиморфизмом PAI-1 «4G/4G» риск как более быстрого развития злокачественных новообразований, так и тромбоэмболических осложнений также выше.

Тромбоэмболизм относится к основной причине преждевременной смерти онкологических больных. Этому способствует множество тромбогенных факторов, среди которых повышение экспрессии TF и опухолевого прокоагулянта (цистеиновая протеаза, прямо активирующая фактор X) опухолевыми клетками. Поэтому для предотвращения тромбозов необходим адекватный фибринолитический ответ. Таким образом, определение уровня ингибиторов фибринолиза (в частности PAI-1) может играть большое значение для прогнозирования повышения тромботического риска у онкобольных.

Не следует также забывать, что в клинических условиях наряду с нарушенным фибринолизом могут присутствовать множество других факторов, когда гипофибринолиз выступает в роли дополнительного «тромбогенного» фактора. Так, в конце беременности и в особенности в пуэрперии уровни PAI-1 и PAI-2 значительно повышаются. Поэтому если у женщины изначально имеется какой-либо тромбофилический дефект (генетический, как полиморфизм PAI-1 «4G/G» или FV Leiden, или сочетание нескольких генетических дефектов), то риск тромбоэмболизма очень высок. Другой важной причиной может быть АФС, поскольку антитела к аннексину II (рецептору для t-PA) могут дополнительно угнетать фибринолиз наряду с другими протромботическими эффектами, присущими АФА.

Таким образом, риск тромбоэмболизма значительно увеличивается при сочетании повышенных концентраций PAI-1 (в т.ч. обусловленных «4G/5G»-полиморфизмом) с другими генетическими и приобретенными факторами риска тромбоза.

К другим причинам приобретенных дефектов фибринолиза относится целый ряд состояний, при которых снижается уровень t-PA: язвенный колит и болезнь Крона, гистиоцитоз X и фиброзирующий альвеолит, рак молочной железы. Снижение уровня t-PA отмечается у курящих женщин, принимающих ОК. Характерно, что при приеме эстрогенсодержащих ОК снижается ингибиция активатора плазминогена, в то время как при физиологически протекающей беременности она возрастает.

29.3.3. Связь полиморфизма гена PAI-1 с гинекологической и акушерской патологией

Поскольку PAI-1 играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца, а его повышенный уровень обусловливает формирование тромбофилического состояния, это ставит определенные трудности при ведении пациентов с инсулинорезистентностью и высоким уровнем PAI-1 не только в кардиологической или хирургической, но и в акушерско-гинекологической практике. При увеличении содержания PAI-1 повышаются риски ранних и поздних выкидышей, развития тяжелых гестозов, отслойки плаценты, не говоря о опасности возникновения тромботических осложнений, которая присутствует в течение всего гестационного процесса.

В гинекологической практике высокий уровень PAI-1 важен с точки зрения назначения гормональных препаратов (ЗГТ и ОК). С одной стороны, ЗГТ с использованием физиологических доз эстрогенов ассоциируется с повышением уровня t-PA и снижением PAI-1, что свидетельствует об активации фибринолитической системы. С другой стороны, доказано, что эстрогены в фармакологических дозах и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, применяемые у онкологических больных, ассоциируются с повышенным риском тромбоэмболических проявлений, особенно в комбинации с химиотерапией. Роль фибринолитической системы при этом менее ясна.

Крайне интересно, что в последние годы обнаружена ассоциация между метаболическим синдромом, который классически сопровождается инсулинорезистентностью, висцеральным ожирением, гипертензией и дислипидемией, и повышенным уровнем PAI-1. Кроме того, выявление связи между метаболическим синдромом и основными формами акушерской патологии стало предметом глубокого изучения как в нашей стране, так и за рубежом.

На фоне ожирения и при наличии метаболического синдрома у женщин довольно часто наблюдаются нарушения менструально-овариальной функции и бесплодие. Имеется прямая зависимость между нарастанием массы тела и тяжестью овариальных нарушений, сопровождающихся ановуляцией, неполноценностью лютеиновой фазы и снижающейся кратностью беременностей при алиментарном ожирении. В случае наступления беременности врачи сталкиваются с рядом осложнений: угроза прерывания беременности, нередко гипотрофия плода, переношенная беременность, развитие гестозов, вплоть

akusher.ru

до тяжелой формы эклампсии и гибели плода. Также это осложнения и в родах, и в послеродовом периоде: нарушения родовой деятельности, дистоция плечиков при фетальной макросомии, кровотечения в родах и послеродовом периоде, преждевременное или запоздалое излитие околоплодных вод, высокая частота оперативных вмешательств и индукции родов. Нередко приходится осуществлять родоразрешение путем операции кесарева сечение, при этом высока частота репродуктивных потерь. По данным ряда авторов, соответствующие увеличения АД, ИМТ и липидов вне беременности характерны для метаболического синдрома и могут быть важными сенсибилизирующими факторами в патогенезе преэклампсии.

На сегодняшний день синдром поликистозных яичников — наиболее частая эндокринная патология, встречающаяся у 15% женщин репродуктивного возраста, у 73% женщин с ановуляторным бесплодием и у 85% женщин с гирсутизмом. СПКЯ — гетерогенная патология, характеризующаяся ожирением, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, нарушением гонадотропной функции, увеличением размеров яичников и особенностями их морфологической структуры. В начале 80-х годов XX в. появились данные о метаболическом синдроме у женщин с СПКЯ, который способствует развитию инсулинонезависимого сахарного диабета, атеросклероза и ССЗ. Причем эти заболевания у женщин с СПКЯ манифестируют в относительно молодом возрасте — в 30–40 лет.

Прогресс в области теоретической и практической гемостазиологии позволил по-новому взглянуть на проблему бесплодия у пациенток с СПКЯ, особенно у женщин с метаболическим синдромом и СПКЯ. Генетические формы тромбофилии очень распространены и весьма характерны для метаболического синдрома. Следует отметить, что у женщин с СПКЯ и инсулинорезистентностью отмечается достоверно чаще полиморфизм гена PAI-1 «675 4G/4G», что дополнительно обусловливает повышение уровня PAI-1 и риск сосудистых заболеваний (в первую очередь атеросклероза, тромбозов и тромбоэмболии). Наличие генетических форм тромбофилии, особенно их сочетание с АФС, однонаправленность действия различных форм тромбофилии может быть причиной клинически не диагностированных ранних преэмбриональных потерь. Характерно, что у женщин с гомозиготным полиморфизмом PAI-1 «4G/4G», СПКЯ и/или метаболическим синдромом имеет место значительное повышение уровня PAI-1. Это важное наблюдение позволяет предположить, что, возможно, в патогенезе бесплодия (а точнее часто нераспознанных преэмбриональных потерь) при СПКЯ и метаболическом синдроме, помимо эндокринных причин, крайне важную роль играет наличие высокого уровня PAI-1.

Нами были первично обследованы 54 женщины с СПКЯ и метаболическим синдромом в возрасте от 18 до 35 лет [Пшеничникова Т.Б. и др., 2006]. У 50 из них проводилось хирургическое лечение (каутеризация яичников); консервативное лечение оказалось эффективным у 4 человек. В результате обследования в предоперационном периоде мультигенная форма тромбофилии была выявлена у всех 50 женщин (100%). Сочетание мультигенной формы тромбофилии и АФС обнаружено в 40% случаев, а полиморфизм гена PAI-1 выявлен у 92% пациенток (n = 46). Интересно, что у женщин с большим ИМТ достоверно чаще определялась гомозиготная форма мутации PAI-1. Также выявлялись мутации (MTHFR C677T — у 30 обследованных (60%), FV Leiden — у 27 пациенток (54%), протромбина G20210A — в 0% случаев), полиморфизмы («807 C/T» в гене GPIa тромбоцитов — у 37 (74%), «I/D» в гене t-PA — у 36 (72%), «455G/A» в гене фибриногена — у 33 (66%), «1565 T/C» в гене гликопротеина GPIIIa тромбоцитов — у 21 (42%), «1166 A/C» в гене рецептора ангиотензина II 1-го типа — у 15 (30%), «I/D» в гене АПФ — у 18 пациенток (36%)).

Традиционно фактором бесплодия до последнего времени у женщин с СПКЯ считались лишь гормональные причины. Данные о высокой корреляции между полиморфизмом PAI-1 4G/5G и инсулинорезистентностью, которая часто сопровождает СПКЯ, позволяют сделать вывод о том, что основной фактор бесплодия у таких женщин — клинически не диагностированные скрытые тромбофилии, которые приводят к ранним преэмбриональным потерям. В то же время с учетом «тромбофилической составляющей» открываются новые резервы оптимизации ведения женщин с СПКЯ, направленные на устранение тромбофилии как дополнительного (а в ряде случаев, возможно, основного) фактора бесплодия включением противотромботических препаратов. Учитывая рассмотренное ранее, мы считаем необходимым проведение скрининга на наличие скрытой тромбофилии (приобретенная и генетические формы) у женщин с СПКЯ, метаболическим синдромом и бесплодием в анамнезе. Это позволит оптимизировать принципы ведения этих женщин для восстановления их репродуктивного здоровья. Учитывая «тромбофилическую составляющую» бесплодия у женщин с СПКЯ и метаболическим

синдромом, назначение дифференцированной антитромботической терапии (НМГ), фолиевой кислоты (при наличии мутации MTHFR C677T, гипергомоцистеинемии), антиоксидантов считается патогенетически обоснованным. Также, зная о том, что наличие мультигенной или комбинированной формы тромбофилии связано с повышенным риском тромбозов и тромбоэмболии, необходимым этапом пред- и послеоперационной подготовки женщин с СПКЯ с реально существующей тромбофилией служит противотромботическая профилактика НМГ.

В акушерской практике ожирение и генетически обусловленная тромбофилия входят в ряд основных факторов риска развития тромбоэмболических осложнений. Принимая во внимание тот факт, что метаболический синдром часто сочетается с тромбофилическими осложнениями, а также роль тромбофилии в акушерской патологии, следует сказать, что женщины с метаболическим синдромом входят в группу высокого риска по развитию разнообразной акушерской патологии.

Обследование 77 пациенток с метаболическим синдромом в возрасте от 25 до 42 лет показало следующую особенность акушерско-гинекологического анамнеза [Пшеничникова Е.Б. и соавт., 2006].

В анамнезе в 100% случаев имела место акушерская патология в предшествующие беременности:

- СПП — преэмбриональные потери, ранние выкидыши в анамнезе (один выкидыш и более, неразвивающаяся беременность до 12 нед.), поздние выкидыши в анамнезе (антенатальная гибель плода, один выкидыш и более после 12 нед., неонатальная смерть как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или фетоплацентарной недостаточности) — составил 84,4% случаев;
- фетоплацентарная недостаточность в предшествующие беременности — 71,4%;
- среднетяжелая и тяжелая степень гестоза в предшествующие беременности — 75,3%.

Все обследуемые женщины имели отягощенный наследственный анамнез. Отягощенный семейный анамнез по ожирению был у 52 (67,5%) женщин; по ССЗ (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, инсульт) — у 62 (80,5%) обследуемых; по инсулинонезависимому сахарному диабету — у 25 (32,5%), по злокачественным новообразованиям различной локализации — у 11 (14,3%), по варикозному расширению вен нижних конечностей — у 53 (68,8%) обследуемых.

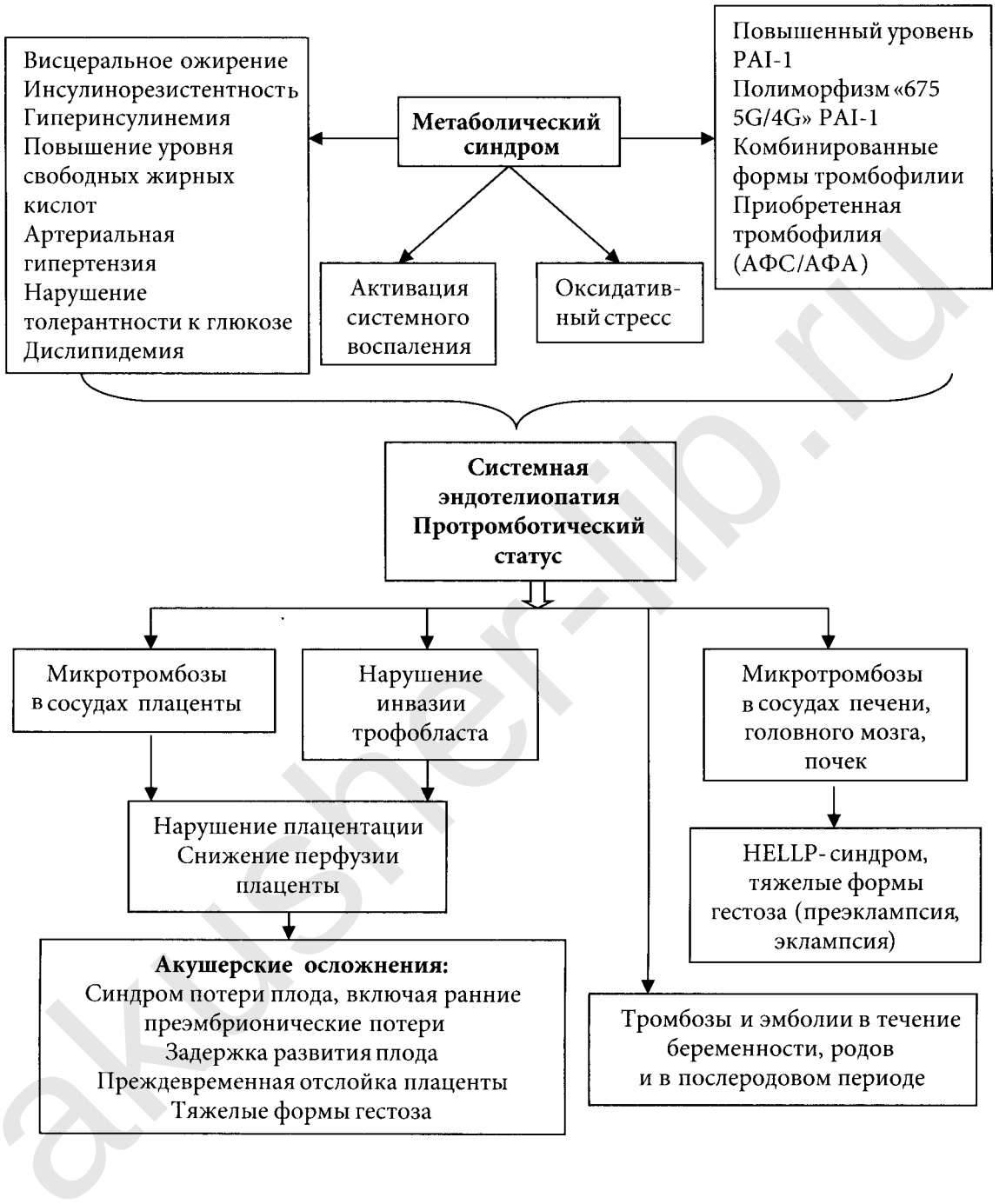
Проведенное нами исследование женщин с метаболическим синдромом показало наличие мультигенной тромбофилии в 100% случаев, особенностью которой явилось превалирование в общей структуре генетических форм тромбофилии полиморфизма «675 4G/5G» гена PAI-1 (92,2%). В 84,5% случаев обнаруживалась гомозиготная форма «4G/4G» мутации гена PAI-1, гетерозиготная форма — в 15,5% случаев.

В контрольной группе у 7 (23,3%) беременных женщин выявлен полиморфизм гена PAI-1, в 100% случаев — только гетерозиготная форма полиморфизма гена PAI-1. Второе место в структуре генетических форм тромбофилии занимает полиморфизм «807C/T» в гене гликопротеина GPIa тромбоцитов (80,5%), 3-е место — полиморфизм в гене t-PA — 77,9%. Далее идут полиморфизм «I/D» в гене АПФ (64,9%), полиморфизм «455 G/A» в гене фибриногена — 62,3%, мутация MTHFR C677T — 61%, полиморфизм «1565 T/C» в гене гликопротеина GPIIIa тромбоцитов — 51,9%, полиморфизм «1166 A/C» в гене рецептора ангиотензина II типа — 38,9%, мутация FV Leiden — 28,6%, мутация протромбина G20210A — 0% случаев. У 10 (14,3%) женщин с метаболическим синдромом мы выявили сочетание АФС с генетическими формами тромбофилии. В контрольной группе не было обнаружено приобретенной и комбинированной форм тромбофилии.

Генетическое исследование демонстрирует у женщин с метаболическим синдромом генетическую форму гипофибринолиза, которая может играть важную роль в нарушении процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации. Именно этим, а также отсутствием патогенетической терапии можно объяснить наличие СПП, фетоплацентарной недостаточности, гестоза в предшествующие беременности у женщин с метаболическим синдромом. В пользу этого говорит факт благополучного вынашивания беременности при применении патогенетической профилактики НМГ в прегравидарном периоде и в течение всей беременности.

Наличие основных проявлений метаболического синдрома (инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение), а также оксидативного стресса и провоспалительного статуса приводит к развитию и прогрессированию эндотелиопатии у лиц с метаболическим синдромом (схема 29.13).

Усугубляет эндотелиопатию протромботический статус — повышенные уровни фибриногена и PAI-1, наличие генетической и/или приобретенной (АФС) форм тромбофилии.



Условные обозначения:

АФА — антифосфолипидные антитела

АФС — антифосфолипидный синдром

PAI — ингибитор активатора плазминогена

HELLP-синдром — гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения

Схема 29.13. Патогенез осложнений беременности у женщин с метаболическим синдромом

akusher-lp.ru

Поскольку имплантация, инвазия трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатыми процессами эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракринной регуляцией, то при тромботической тенденции, в случае генетических дефектов свертывания, дисфункции эндотелия эти процессы объективно нарушаются. В условиях гипофибринолиза (как в результате полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, относительно не хватает, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину.

Недостаточная инвазия трофобласта в дальнейшем определяет «эндотелиальный» феномен гестоза, что подразумевает эндотелиальный генез развивающихся при этом нарушений. Таким образом, эндотелиопатия, микротромбозы и состояние гипофибринолиза у женщин с метаболическим синдромом приводят к нарушению процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации, в дальнейшем это может привести к развитию гестоза, фетоплацентарной недостаточности, СЗРП, СПП, ПОНРП в течение беременности. Помимо этого, микротромбозы сосудов печени, головного мозга, почек могут приводить к развитию тяжелых форм гестоза (HELLP-синдром, преэклампсия, эклампсия). Также эти пациенты входят в группу высокого риска по развитию тромбозов и тромбоэмболии в течение беременности, родов и послеродового периода.

29.3.4. Дефицит фактора XII

К другим, необычным причинам дисфибринолиза может относиться дефицит фактора XII. Наследственный дефицит фактора XII передается аутосомно-рецессивно. Поскольку фактор XII вовлекается не только в контактную активацию коагуляционного каскада, но и в генерацию плазмина, его дефицит в большей степени связан с развитием тромботических осложнений. Риск тромботических осложнений ассоциируется прежде всего с гомозиготной формой дефицита FXII. У гетерозиготных пациентов риск развития тромбозов невысок. Тем не менее при наличии других факторов риска или дефектов регуляции гемостаза дефицит фактора XII может вести к тромбозам. Впервые дефицит фактора XII был описан у John Hageman, пациента, который, будучи госпитализированным в связи с переломом тазовых костей, умер от ТЭЛА.

Фактор XII представляет собой плазменный протеин (596 ак, Mr 80 кДа), синтезирующийся в печени. Его активация происходит под действием калликреина и в 50 тыс. раз усиливается в присутствии отрицательно заряженного высокомолекулярного кининогена (схема 29.14). При этом происходит расщепление связи Arg353Val, соединяющей тяжелую N-концевую и легкую C-концевую цепи. Дополнительно происходит протеолиз в участке Arg-Asp, соединяющем каталитический домен с N-концевой областью, которая играет роль во взаимодействии фактора XII с отрицательно заряженной поверхностью. Каталитический домен фактора XII носит название *β-фактор XII*. К ингибиторам фактора XII относятся C1-ингибитор

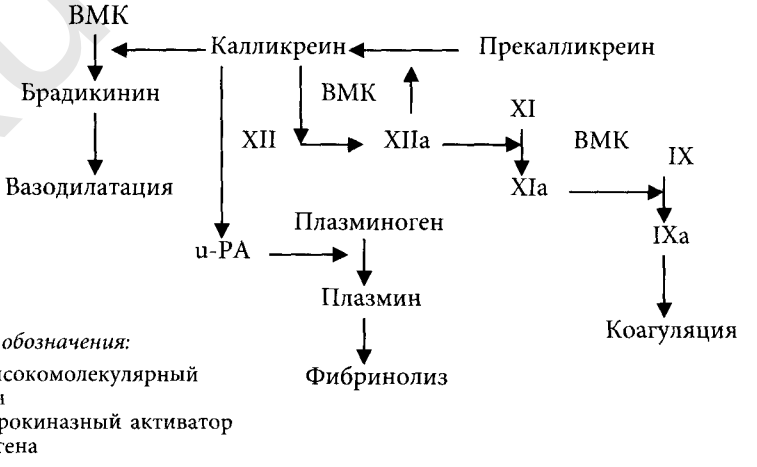


Схема 29.14. Регуляция системы гемостаза под действием фактора XII.
Фактор XII является активатором свертывания крови по внутреннему пути, но еще и регулятором фибринолиза. Фактор XIIa способствует активации калликреина, который, в свою очередь, поддерживает u-PA-зависимую активацию плазмина

akusher.ru

и антитромбин III в присутствии гепарина. Однако возможно ингибирование только свободной формы β-XII, не связанной с мембранной поверхностью. Дополнительный разрыв пептидной связи происходит в легкой цепи с отщеплением 8 аминокислот и образованием зрелого фактора XIIa.

Структура молекулы фактора XII более схожа со строением молекул t-PA и плазминогена, нежели факторов коагуляции, что подтверждает более значимую роль фактора XII для процессов фибринолиза, а не коагуляционного ответа. В состав молекулы фактора XII входят домены фибронектина 1-го и 2-го типа, два EGF-подобных домена, два Kringle-домена и серин-протеиназный домен. Ген фактора XII локализован в 5-й хромосоме и кодирует лидирующую последовательность, зрелый протеин и нетранслируемые области. Экспрессия гена фактора XII активируется под влиянием эстрогенов. Интересно, что фактор XII обладает способностью стимулировать экспрессию IL-1, являющего важнейшим маркером острофазового ответа и обеспечивающего активацию воспаления и коагуляции.

У пациентов с тяжелым дефицитом FXII отмечается значительное удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, однако геморрагических осложнений при этом описано не было. Частота гомозиготной формы дефицита фактора XII в общей популяции составляет 1/900. Обнаружены количественная и качественная формы дефицита FXII. При наличии дефицита FXII повышается риск развития как венозных, так и артериальных тромбозов. В 8% случаев дефицит фактора XII определяется у пациентов с ВТЭ и у 20% с артериальными тромбозами [Tripodi A. et al., 2003]. Дефицит фактора XII достоверно чаще выявляется у пациентов с ВТЭ, нежели у здоровых людей [Gallimore M.J. et al., 2004]. Риск венозных тромбозов при дефиците FXII возрастает приблизительно в 5 раз. Инфаркт миокарда при такой аномалии свертывающей системы особенно характерен для людей молодого возраста. Тромбозы развиваются в среднем у 8% пациентов с дефицитом FXII.

Одна из причин дефицита фактора XII — полиморфизм «C46T» в 5'-нетранслируемой области гена фактора XII. Интересно, что частота этого полиморфизма в восточной популяции составляет 0,27/0,73, а в европейской популяции практически с точностью до наоборот — 0,8/0,2. При этом уровень фактора XII в восточной популяции в среднем ниже, чем у европейцев. Показано, что аллель 46T ассоциируется со снижением активности фактора XII и уровня его антигена. Полиморфизм FXII не влияет на уровень его транскрипции в гепатоцитах и стабильность мРНК, однако существенно нарушает процессы трансляции. Это связано с повреждением структуры т. н. *Kozak-последовательности* в мРНК FXII, которая необходима для инициации трансляции белка [Kanaji T. et al., 1998].

В европейской популяции выраженный дефицит фактора XII выявляется у 1,5–3% населения. Эта мутация — важный, независимый предрасполагающий фактор к развитию ВТЭ [Tirado et al., 2003]. Снижение уровня фактора XII в плазме обнаруживается у 9–15% пациентов с ВТЭ [Bertina R.M. et al., 2005]. У носителей мутации 46TT риск ВТЭ возрастает в 3 раза, а по последним данным A. Santamaria и соавт. (2003), этот вариант полиморфизма ассоциируется с 4-кратным увеличением риска инсульта. В то же время, по данным T. Koster и соавт. (1995), умеренное снижение фактора XII (до 57%) не ассоциируется с увеличением риска тромбозов. Весьма интересным представляется тот факт, что при дефиците фактора XII значительно возрастает риск привычного невынашивания беременности [Pauer H.U. et al., 2003]. Это неудивительно, если вспомнить ключевую роль фибринолитической системы в регуляции процессов инвазии трофобласта и имплантации. Таким образом, дефицит фактора XII может быть важнейшим фактором риска развития тромботических осложнений, однако молекулярные основы дефицита фактора XII и их связь с клиническими проявлениями требуют дальнейшего изучения.

И наконец, *дефект урокиназных рецепторов* (uPAR), а также *дисфибриногенемия* могут служить причиной неадекватного функционирования плазминовой системы вследствие снижения связывания фибриногена, активатора плазминогена или резистентности к плазмину.

Выявлено также несколько случаев развития артериальных и венозных тромбозов при дефиците прекалликреина.

29.3.5. Дисфибриногенемии

Фибринопатии, или наследственные дисфибриногенемии, — это генетические нарушения строения молекулы фибриногена, наследуемые в основном по аутосомно-доминантному пути (редко — по неполному рецессивному пути) и представляющие собой гетерогенную группу заболеваний. Впервые дисфибриногенемия была описана Di Imperato и Dettori в 1958 г. По данным R. Ebert (1994), описавшим

и систематизировавшим более 260 известных случаев дисфибриногенемии, 55% больных не имеют каких-либо клинических манифестаций, 25% страдают от различных геморрагических проявлений и 20% имеют склонность к развитию тромбофилий. В большинстве случаев наблюдаются гетерозиготные варианты, гомозиготы выявляются в 5% случаев.

В аномальном фибриногене структурные дефекты могут локализоваться в каждой паре белковых цепей (Aα-, Bβ-, γ-цепях), а также в углеводной части молекулы по типу уменьшения или увеличения составляющего ее количества сиаловых кислот. Основная патология свойств и функций фибриногена связана с:

- нарушением процесса отделения фибринопептидов А (частый дефект), В (редкий дефект) под влиянием тромбина или обоих фибринопептидов (наиболее многочисленная группа фибринопатии);
- изменением, обусловившим неправильную полимеризацию молекул фибрина;
- повреждением стабилизации фибрина фактором XIIIa, что приводит к резкому замедлению прошивки α- и γ-цепей фибрин-мономеров дисульфидными связями;
- собственно гипофибриногенемией (наблюдается очень редко).

Другими возможными механизмами дисфибриногенемии могут быть нарушение взаимодействия с тромбоцитами, ионами кальция и патология фибринолиза.

Небольшая группа больных имеет также другие дефекты гемостаза, такие как дефицит АТ III, РС и мутацию FV Leiden. Дисфибриногенемия, ассоциированная с тромбофилией, развивается вследствие нарушения высвобождения фибринопептидов или дефектной полимеризации. В этой группе больных высока частота развития тромботических осложнений беременности в виде хронического невынашивания и развития тромбоэмболических осложнений в родах и послеродовом периоде.

При большинстве форм фибринопатии замедляется конечный этап свертывания крови, поэтому лабораторно они диагностируются (хотя и не всегда) с помощью удлинения тромбинового времени свертывания крови или времени свертывания под влиянием тромбоноподобных ферментов из змеиных ядов — рептилазы или яда змеи щитомордника. Характерно также нарушение свертывания не только плазмы больных, но и выделенного из нее очищенного фибриногена, что служит прямым доказательством того, что причина коагуляционных повреждений связана со структурной аномалией молекулы фибриногена. В случае замедления полимеризации фибрин-мономеров патологически изменяются физические свойства сгустка, что ведет к более медленному его формированию на тромбоэластограмме и существенному уменьшению максимальной амплитуды последней.

В ряде случаев отмечается нарушение чувствительности сгустка фибрина к плазмину, поэтому фибринолиз бывает или резко ускоренным, или замедленным, несмотря на нормальное состояние фибринолитической системы. При разных дисфибриногенемиях также могут наблюдаться удлинения протромбинового времени свертывания или АЧТВ, а неспособность патологических молекул полностью участвовать в формировании тромба *in vitro* может способствовать возникновению ложноположительных результатов в тестах по выявлению продуктов деградации фибрина и фибриногена. Для обоснования наследственного генеза болезни большое значение имеет выявление такого же патологического фибриногена у родственников больного.

Аномалии фибриногена обнаруживаются у 1% пациентов с ВТЭ. Характерно развитие ТГВ, ТЭЛА, тромбофлебитов. В среднем тромботические осложнения при дисфибриногенемии развиваются в возрасте 30 лет (от 2 до 50). Более характерны ВТ, но могут иметь место и артериальные.

Несмотря на то что большинство дисфибриногенемий этой подгруппы еще не охарактеризованы, некоторые из них связаны с аномальной полимеризацией мономеров фибрина, нарушением активации фибринолиза или резистентностью к фибринолизу. Например, дисфибриногенемия *Fibrinogen Dusard* ассоциируется с неполноценной или сниженной активацией плазминогена; *Fibrinogen Nijmegen* — с неполноценной t-PA-опосредованной активацией плазминогена; *Fibrinogen Bergamo II* характеризуется слабой полимеризацией мономеров фибрина. Таким образом, существует несколько наследственных дефектов фибринолитической системы, роль которых в генезе тромбофилий в некоторых случаях оспаривается рядом исследователей. Однако, учитывая далее этот факт, помнят о роли патологии плазминовой системы в поддержании уже развившихся тромбоэмболических состояний вследствие неадекватного клиренса фибрина и распространения тромбоза, что неизбежно приводит к его рецидивированию.

Интересно, что фибриноген обладает значительным провоспалительным потенциалом. Это в зна-

Таблица 29.4

Молекулярные основы дисфибриногенемии

Молекулярный дефект	Название фибриногена	Функциональный дефект
BβArg44Cys	Nijmegen	Нарушение полимеризации, отщепления FpB; аномальный фибриноген, связанный с альбумином посредством дисульфидных связей, образованных остатками Cys
BβArg14Cys	IJmuiden d	Нарушение полимеризации, связывания t-PA, активации плазминогена, связи фибриногена с альбумином
γArg275Cys	Bologna I, Cedar Rapids	Нарушение сайта D:D и связывания фибрилл
γArg275His	Haifa I, Barcelona III, Bergamo II	Нарушение полимеризации
γAsp318Gly	Giessen IV	?
γdel319Asn,320Asp	Vlissingen I	Нарушение полимеризации и связывания Ca^{2+}
Aα461стоп-альбумин	Marburg b,c	Нарушение полимеризации
Aα451вставка/ 453стоп-альбумин	Milano III c	Нарушение полимеризации
AαArg554Cys-альбумин	Paris (VDusart), Chapel Hill III	Нарушение полимеризации, фибринолиза; образование дисульфидных связей с альбумином
AαSer532Cys	Caracas V d	?
Bβ9-72del	New York I	Отщепление FpA и FpB, полимеризация фибрина, связывание тромбина, активация плазминогена
BβArg44Cys	Naples I	Нарушение взаимодействия с тромбином
AαArg19Gly	Aarhus Ic, Kumamoto	Нарушение полимеризации, отщепление FpA
γAsp364Val	Melun I	?
γGly292Val	Baltimore I b	Нарушение отщепления FpA
AαArg16Cys	Hershey II a	
AαArg16His	Chapel Hill II b	
γ(319-320) делеция	Frankfurt IV a	Отщепление FpA
		Отщепление FpA

Примечание: a — артериальные тромбозы; *b* — кровотечения и тромбозы; *c* — гомозиготные формы; *d* — венозные и артериальные тромбозы; ? — не изучено.

чительной степени может определять его роль в патогенезе тромботических осложнений. Фибриноген — белок острой фазы. Его экспрессия активируется под влиянием провоспалительных цитокинов (например, IL-6). Фибриноген и фибрин, в свою очередь, способствуют формированию воспалительного ответа. Эти факторы непосредственно стимулируют экспрессию провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β на мононуклеарных клетках и активируют продукцию хемокинов (IL-8, MCP-1) эндотелиальными клетками и фибробластами. Считается, что эффекты фибриногена на мононуклеарные фагоциты опосредованы его взаимодействием с Toll-подобным рецептором-4 (TLR-4), который одновременно служит рецептором эндотоксина. Под действием фибрина активируется адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам вследствие усиления экспрессии на их поверхности ICAM-1. Кроме того, связываясь одновременно с интерцеллюлярной молекулой адгезии-1 (ICAM-1) на поверхности эндотелия и с активированными лейкоцитами, он формирует своего рода «мост», поддерживающий адгезию.

В настоящее время обнаружено более 300 мутаций, лежащих в основе дисфибриногенемии (табл. 29.4). Согласно принятой международной номенклатуре патологические фибриногены обозначаются по названию города, где впервые была выявлена эта патология.

29.3.6. Гиперфибриногенемия

Гиперфибриногенемия относится к доказанному фактору риска ВТЭ. Последний возрастает в 4,3 раза при наличии уровня фибриногена более 5 г/л [Koster T. et al., 1994]. Генетические факторы обусловливают

колебание уровня фибриногена в плазме на 50% [Endler G. et al., 2003].

Гены трех полипептидных цепей фибриногена (α, β и γ) закодированы в трех различных генах, расположенных в длинном плече хромосомы 14. Обнаружено несколько вариантов полиморфизма гена, которые в сумме ответственны за колебания уровня фибриногена в пределах 34% [Soria J.M. et al., 2005].

Наиболее изученными вариантами полиморфизма гена фибриногена являются «*Bcl*I» и «G(-455)A», расположенные в области промотора β-цепи. Вариант «G(-455)A» наследуется сцепленно с полиморфизмом «C(-148)T» в области, регулируемой IL-6.

Гиперфибриногенемия на 9% обусловлена полиморфизмом «*Bcl*I», на 5% — полиморфизмом «G(-455)A» и на 4% — полиморфизмом «TaqI» в промоторе α-цепи [Endler G. et al., 2003]. Полиморфизм «G(-455)A» ассоциируется с повышением уровнем фибриногена и увеличением риска ССЗ, особенно при наличии дополнительных факторов риска. Изолированно мутации «C(-148)T» и «TaqI» не связаны с повышением риска ССЗ, однако могут оказывать значительный вклад в развитие прокоагулянтного потенциала в комбинации с другими генетическими или экзогенными факторами.

Еще один вариант полиморфизма гена фибриногена «Trp312Ala» был обнаружен в α-цепи гена фибриногена. Аллель «Ala312» ассоциируется с повышением чувствительности фибриногена к фактору XIII, что приводит к ускорению формирования фибринового сгустка. Кроме того, в том же участке гена расположены сайты «Gln328» и «Lys303», ответственные за перекрестное связывание двух α-цепей фибриногена с α_2-антиплазмином, что защищает фибрин от лизиса под действием плазмина. Аллель «Ala312» считается предрасполагающим фактором к развитию артериальных и венозных эмболий.

Интересные данные были получены A. Carter и соавт. (1999). Они обнаружили связь между летальностью при инсульте у пациентов с мерцательной аритмией и полиморфизмом «Trp312Ala» в α-цепи фибриногена. Подобный эффект аллеля «Ala312», вероятно, объясняется повышением скорости формирования фибриновых полимеров, которые тем не менее более хрупкие и склонные к потере связи со стенками сосуда и образованию эмболов.

Совсем недавно были открыты три варианта полиморфизма в локусе 12-й хромосомы, содержащей участок TCF1. С этим участком гена фибриногена связывается ядерный фактор гепатоцитов-1 (HNF1), ответственный за регуляцию транскрипции α- и β-цепей фибриногена [Soria J.M. et al., 2005].

На уровень фибриногена влияют также *различные варианты сплайсинга гена.* Одним из наиболее частых спалайсинговых вариантов фибриногена является «γA/γ'», который составляет 7–15% от общего уровня фибриногена. В результате альтернативного сплайсинга образуется γ-цепь молекулы фибриногена, удлиненная на 16 аминокислот в области С-конца молекулы. Вариант «γA/γ'» обладает повышенной способностью к связыванию фактора XIII, что обусловливает локальное повышение последнего при образовании фибринового сгустка. Это, в свою очередь, способствует повышению стабильности фибринового сгустка и понижению его чувствительности к фибринолизу. У пациентов с ИБС вариант «γA/γ'» является независимым фактором, обусловливающим повышение уровня фибриногена.

Другим еще мало изученным вариантом альтернативного сплайсинга гена фибриногена является «*AαεC*», который составляет 1% от общего уровня фибриногена в плазме крови. В результате альтернативного сплайсинга образуется 6 дополнительных экзонов, что приводит к появлению дополнительных 236 аминокислотных остатков в С-концевой области α-цепи фибриногена. При этом его молекулярная масса увеличивается более чем на 50%.

Интересно, что уровень фибриногена повышается при гомоцистеинемии. В присутствии повышенной концентрации гомоцистеина происходит изменение структуры полимеров фибрина, что приводит к уменьшению их чувствительности к фибринолизу.

29.3.7. Мутации фактора XIII

Фактор XIII активируется под действием тромбина и способствует образованию сшивок между молекулами фибрина и его стабилизации. Фактор XIII находится в плазме в виде тетрамера, состоящего из нековалентно связанных субъединиц A и B (A2B2). Под действием тромбина происходит кливаж субъединицы A в области Arg37Gly, что приводит к Ca^{2+}-зависимому изменению конформации молекул фактора XIII с отщеплением B-субъединицы. При этом фактор XIII становится функционально активным и приобретает способность катализировать образование ε-(γ-глутамил)-лизил связей между молекулами фибрина, в результате чего осуществляется стабилизация фибриновых сгустков. Кливаж пептида A происходит в 80 раз активнее в присутствии фибрина.

В-субъединица не обладает каталитической активностью и выполняет роль стабилизатора комплекса A2B2. В-субъединица состоит из 641 аминокислоты, образующей 10 тандемных повторяющихся участков длиной 60 ак, кодируемых отдельным экзоном. Эти участки получили название *Sushi-доменов*. Синтез фактора XIII осуществляется в гепатоцитах, моноцитах, тромбоцитах. Фактор XIII также принимает участие в связывании фибронектина, тромбоспондина и антифибринолитика α_2-антиплазмина с фибриновым сгустком, участвует в процессах клеточной адгезии, миграции, тканевого ремоделирования и репарации [Kobbervig C. et al., 2004].

Чрезвычайно важна роль фактора XIII при беременности. Материнский фактор XIII необходим для контроля геморрагий в плаценте и матке, а плацентарный фактор XIII важен для регуляции процессов пролиферации и роста плаценты. Фактор XIII участвует в процессе имплантации, роста и развития плода, регулируя процессы инвазии трофобласта. О важной роли фактора XIII свидетельствуют спонтанные кровотечения, нарушение процессов репарации и возникновение СПП при дефиците фактора XIII вследствие мутации в А-субъединице. Кроме того, снижение уровня фактора XIII ассоциируется с повышением риска ТЭЛА, что, вероятно, связано с уменьшением стабильности фибринового сгустка.

Полиморфиз гена В-субъединицы фактора XIII впервые был обнаружен в 1980 г. Board. Затем было открыто еще два варианта полиморфизма В-субъединицы «C29470T» и «A30899G», которые локализуются в нетранслируемых областях гена и не оказывают влияние на стабильность фактора XIII. Идентифицировали еще один вариант полиморфизма В-субъединицы — «A8259G» («His95Arg») во втором Sushi-домене В-субъединицы фактора XIII. Вариант полиморфизма «Arg95» приводит к уменьшению стабильности комплекса A2B2 и, следовательно, может быть причиной активации образования фибрина. Частота аллеля «Arg95» в европейской популяции достаточно велика и составляет 15–25%. В исследовании случай–контроль на основании исследовании Leiden thrombophilia Study у 471 пациента с венозными тромбозами частота аллеля «Arg95» выявлялось достоверно чаще, чем в контрольной группе (в 18,5 и 14% случаев соответственно). Таким образом, «Arg95»-вариант полиморфизма фактора XIII ассоциируется с увеличением риска ВТ на 50%.

Полиморфизм А-субъединицы «Val34Leu» вследствие мутации «T/C» в экзоне 2 А-субъединицы фактора XIII характеризуется усилением активации фактора XIII под действием тромбина и усилением образования межфибриновых связей. Частота этого полиморфизма в европейской популяции составляет 44%, у негроидной расы — 29%, тогда как в Азии лишь 2,5%. Аллель «34Leu» ассоциируется с повышенной чувствительностью к активации под действием тромбина (в 2–3 раза) и увеличением каталитической активности FXIII, что приводит к образованию фибрина с нарушенной структурой, резистентного к фибринолизу. Однако существует предположение, что активность фактора XIII повышается лишь при низком уровне тромбина, и что при его повышенной концентрации разности в активности при различных вариантах полиморфизма не наблюдается [Kobbervig C. et al. 2004].

При варианте «34Leu» ускоряется образование связей между α- и γ-цепями фибрина, волокна его становятся толще, а плотность сгустка больше, что приводит к развитию резистентности к фибринолизу. Теоретически это должно обусловить увеличение риска тромбоза. Однако в ряде исследований, наоборот, показана протективная роль аллеля «Leu34» по отношению к артериальному и ВТ. Так, по данным аутопсии у внезапно умерших людей, полиморфизм «Val34Leu» был выявлен у 30% погибших от инфаркта и у 43% умерших от других причин (относительный риск = 0,5). У больных с инфарктом миокарда полиморфизм «Val34Leu» обнаруживается в 33% случаев, а без инфаркта миокарда — в 45% наблюдений (относительный риск = 0,6). Интересно, что у молодых пациенток с инфарктом миокарда не было выявлено связи между риском его развития и полиморфизмом «Val34Leu». Однако у женщин с ожирением при одновременном наличии аллеля «Leu34» риск инфаркта миокарда снижался на 66% по сравнению с пациентками без данного полиморфизма. Аллель «Leu34» также ассоциируется со снижением риска ВТЭ. Частота гомозиготного аллеля «Leu34Leu» составила 4,5% у пациентов с ТЭЛА и 8,8% в контрольной группе [Zidane M. et al., 2003].

Такой, на первый взгляд, парадоксальный эффект может быть объяснен следующей закономерностью. Уровень фибриногена влияет на структуру сгустка при наличии полиморфизма «Val34Leu». При низкой концентрации фибриногена плотность сгустка при данном полиморфизме высокая, тогда как при повышении уровня фибриногена плотность сгустка и, следовательно, его устойчивость значительно снижаются. Таким образом, аллель «Leu34» способен оказывать протективный эффект в отношении тромбозов лишь

при наличии повышенного уровня фибриногена, т.е. у лиц с повышенным риском тромботических осложнений. Протективный эффект аллеля «Leu34» может снижаться при одновременном наличии полиморфизма PAI-1 «4G/4G».

29.3.8. Повышение уровня TAFI

Ингибитор активатора фибринолиза, активируемый тромбином/тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (TAFI/TAPI) активируется под влиянием *комплекса тромбомодулин—тромбин*. TAFI представляет собой прокарбоксипептидазу B, которая отщепляет терминальные лизиловые остатки от фрагментов фибрина. Тем самым TAFI предотвращает связывание плазмина и t-PA с фибрином и уменьшает интенсивность процессов фибринолиза. Появилось сообщение об увеличении риска ВТ при поднятии уровня TAFI > 120% от нормы. При этом у пациентов с ВТЭ повышение уровня TAFI выявлялось в 14% случаев, а в группе контроля — у 7%. При большем уровне TAFI значительно увеличивается также и риск рецидива тромбозов (в 2 раза), особенно при одновременном повышении факторов IX, XI или VIII (в 6 раз) [Santamaria A. et al., 2003].

29.4. Генетически обусловленные дефекты коагуляционного звена гемостаза

29.4.1. Мутация протромбина G20210A

Мутацию протромбина G20210A впервые описали S. Poort и соавт. в 1996 г., когда они обследовали 28 больных с семейным анамнезом ВТ. Путем ПЦР-диагностики у 18% из 28 пациентов была выявлена мутация гена протромбина G20210A в 3'-нетранслируемом участке. В контрольной группе мутацию обнаружили у 6,2%. В исследовании F.R. Rosendaal и соавт. (1998), включавшем более 5500 пациентов, частота мутации протромбина составила 2–4%. Встречаемость гетерозиготного носительства в общей популяции — 1/25 000. Риск возникновения тромбозов при этой мутации возрастает в 2–6 раз.

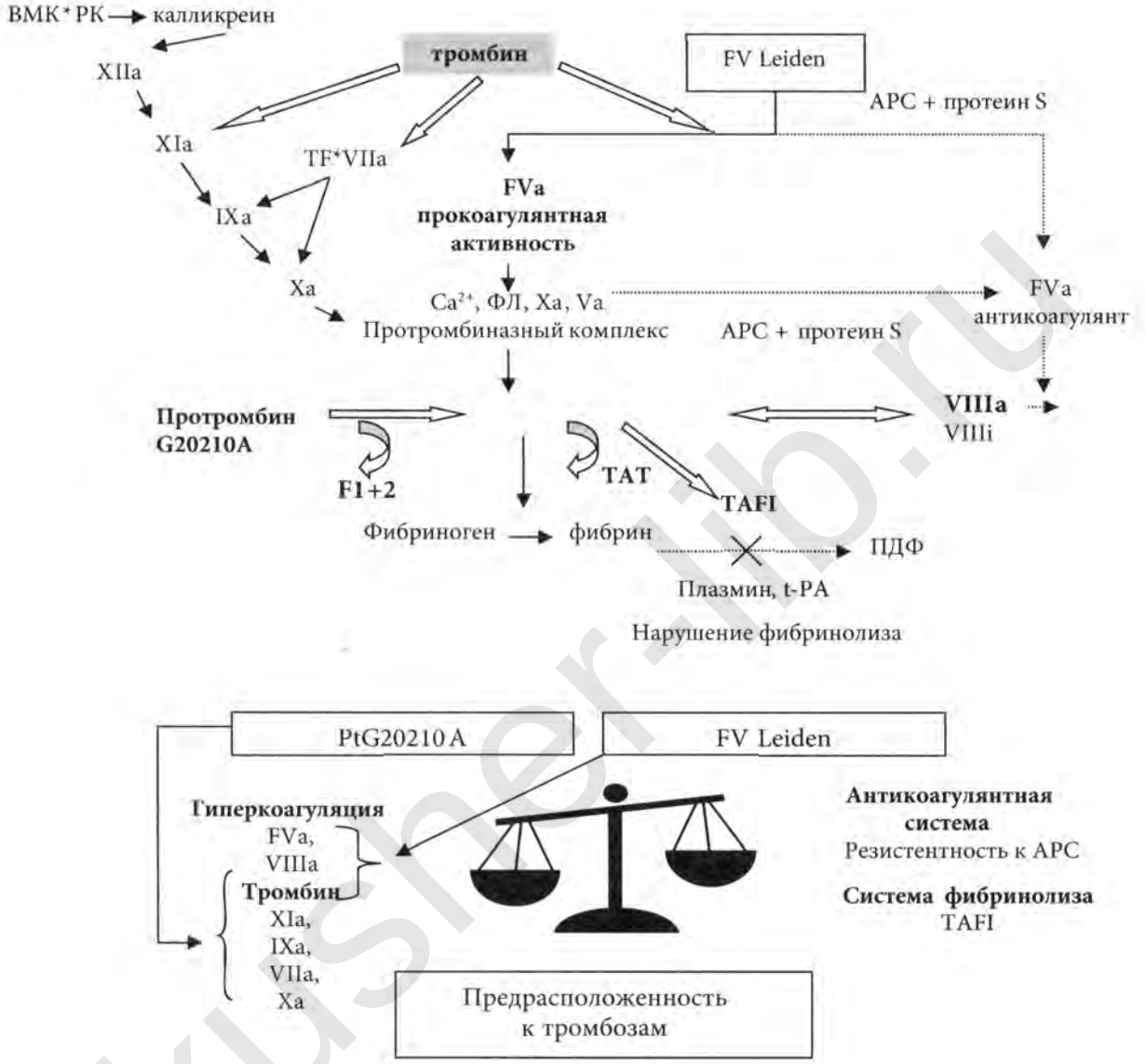
Протромбин — витамин-К-зависимый гликопротеин, состоящий из 579 остатков аминокислот. Предшественник протромбина — препротромбин — синтезируется в печени. Его лидирующая последовательность (область аминокислотных остатков от -43 до -18) играет важную роль для секреции протеина в плазму крови под действием сигнальной пептидазы. Период полужизни протромбина составляет 3–5 дней. Ген протромбина находится в 11-хромосоме и содержит 14 экзонов и 13 интронов. Под действием фактора Xa в составе протромбиназного комплекса происходит расщепление протромбина с образованием тромбина. Первоначально FXa разрывает две пептидные связи в молекуле протромбина («Arg284–Trp285» и «Arg320–Ile321») с образованием фрагмента протромбина F1+2 и неактивного протромбина, который превращается в активный тромбин при разрыве под действием FXa связи между тяжелой и легкой цепью тромбина.

Частота мутации протромбина G20210A почти так же высока, как и частота мутации FV Leiden. Наследуется мутация протромбина G20210A аутосомно-доминантно. В качестве механизма повышения уровня протромбина при мутации G20210A предполагают активацию транскрипции гена протромбина при наличии аллеля A, а также повышение стабильности протромбина.

Функциональные исследования в ряде случаев (у 87% пациентов с мутацией протромбина) выявляют повышенный уровень протромбина (более 115%). Однако важно помнить, что мутация протромбина G20210A относится к одной из наиболее частых причин врожденных тромбофилий, поэтому одних функциональных тестов на протромбин недостаточно в качестве полноценных скринирующих методов. Отсюда наряду с выявлением мутации FV Leiden необходимо проводить ПЦР-диагностику с целью обнаружения возможного дефекта гена протромбина. Это тем более важно, что в ряде случаев может иметь место комбинированная форма тромбофилий: сочетание мутации FV Leiden с мутацией протромбина G20210A. Из 504 пациентов с ВТ у 3 было выявлено сочетание этих двух форм врожденных тромбофилий. При таком комбинированном дефекте гемостаза возможность возникновения тромботических осложнений значительно возрастает. Так, у носителей гетерозиготных мутаций FV Leiden и протромбина G20210A риск тромбозов повышается в 50–80 раз, т.е. опасность развития ВТЭ становится сопоставимой ситуацией при гомозиготной мутации FV Leiden.

При мутации протромбина G20210A вследствие увеличения концентрации протромбина усиливается образование тромбина, который, в свою очередь, по принципу обратной положительной связи активирует коагуляционный каскад, стимулируя образование активных факторов Va, VIIIa, XIa. В то же время тромбин выполняет и антикоагулянтные функции, взаимодействуя с тромбомодулином и активируя важнейшую

akusher-lib.ru



Условные обозначения:

ВМК — высокомолекулярный кининоген

ПДФ — продукты деградации фибриногена и фибрина

ТАТ — комплекс тромбин—антитромбин

ФЛ — фосфолипиды

APC — активированный протеин С

РК — прекалликреин

Pt — протромбин

F1+2 — фрагменты 1+2 протромбина

TAFI/TAPI — тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза

TF — тканевой фактор

t-PA — тканевой активатор плазминогена

Схема 29.15. Нарушение баланса в системе гемостаза при наличии одновременно мутации FV Leiden и протромбина G20210A

akusher-lib.ru

антикоагулянтную систему PC. При наличии одновременно с мутацией протромбина резистентности к APC не происходит инактивации факторов VIIIa и Va, которые продолжают стимулировать образование все новых количеств тромбина (схема 29.15). Таким образом, риск тромбозов многократно увеличивается при сочетании мутации протромбина G20210A и FV Leiden. В 40% случаев при мутации Pt G20210A обнаруживается одновременно FV Leiden [Bick R.L. et al., 2002]. У 70% пациентов при наличии этих двух мутаций наблюдается рецидив тромбозов.

В мультицентровом исследовании, проведенном в 9 странах и включавшем 5527 пациентов, изучалась распространенность гетерозиготной формы мутации протромбина G20210A. При этом заболеваемость в Южной Европе составила около 3%, а в Северной Европе — примерно 1,7%. Подобно мутации FV Leiden, мутация протромбина G20210A очень редко встречается среди населения Африки и Азии, у представителей кавказской расы составляет 2%, а у пациентов с ВТЭ обнаруживается в 4–8% случаев.

Согласно последним данным, мутация протромбина G20210A помимо ТГВ может быть причиной цереброваскулярных тромбоокклюзивных заболеваний. Подобно мутации FV Leiden при мутации протромбина G20210A и приеме ОК или во время беременности риск развития тромбозов повышается в десятки и сотни раз. У носителей мутации протромбина при приеме ОК описано развитие тромбозов редких локализаций (вены головного мозга, чревный ствол).

Риск ТГВ у пациентов с мутацией протромбина в 3,4 раза больше, чем в общей популяции. При этом риск спонтанного тромбоза высокий у больных после 45 лет (у лиц старше 45 и 60 лет относительный риск равен 4,4 и 19,6 соответственно) [De Stefano V. et al., 2003]. У молодых пациентов с мутацией протромбина в большинстве случаев необходимо воздействие дополнительных факторов риска, однако опасность повторного тромбоза больше именно у пациентов моложе 45 лет (ОР = 4,8). В 75% случаев при мутации протромбина первый эпизод ВТЭ развивается у пациентов старше 45 лет. Это говорит о том, что мутация протромбина — менее сильный фактор риска тромботических осложнений, чем дефицит PS, PC, AT III, при которых тромбоз в большинстве случаев манифестирует до 30-летнего возраста. Подобно мутации протромбина, при мутации FV Leiden более 45% тромбозов манифестируют в возрасте старше 45 лет, что свидетельствует об умеренном протромботическом статусе у носителей гетерозиготной формы мутации FV Leiden. Поэтому, особенно в молодом возрасте, для возникновения тромбоза необходимо наличие дополнительных факторов риска. Важным представляется обследование родственников пациентов с ВТЭ и мутацией протромбина с целью проведения у них антикоагулянтной профилактики в ситуациях, сопровождающихся повышением риска тромбозов (травма, операция).

По данным A. Girolami и соавт. (2001), клиническая симптоматика развивается у трети пациентов спонтанно, у трети пациентов под действием различных факторов риска, а для оставшейся трети пациентов характерно бессимптомное носительство. Хотя для мутации протромбина наиболее характерны венозные тромбозы, этот дефект следует исключать и при необъяснимых артериальных тромбозах. Однако вопрос об увеличении риска артериальных тромбозов при наличии мутации протромбина G20210A остается до конца не решенным. В Бразильском исследовании 116 пациентов с ВТ и 71 пациента с артериальными тромбозами (инфаркт миокарда, инсульт, атеросклероз периферических артерий при отсутствии факторов риска артериальных тромбозов, таких как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет) мутация протромбина G20210A была отмечена при ТГВ в 4,3% случаев, при артериальных тромбозах — в 5,7% и в группе контроля — в 0,33% [Arruda V.R. et al., 1997]. Однако в итальянском исследовании у 16% из 132 пациентов с ВТЭ и у 4% из 161 человека в группе контроля выявили мутацию протромбина G20210A, но в группе пациентов с артериальными тромбозами (n = 195) данная мутация не была обнаружена. В метаанализе R. Kim и соавт. (2003) мутация протромбина ассоциировалась с увеличением риска артериальных тромбозов на 32%, а по данным метаанализа J. Casas и соавт. (2004), включавшем суммарно 18 тыс. пациентов, было показано, что у носителей мутации протромбина на 44% больше риск инсульта.

В своем метаанализе F. Burzotta и соавт. (2004), включавшем более 12 тыс. пациентов, установили связь полиморфизма протромбина с развитием ССЗ: нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда (отношение шансов составило 1,24 и 1,2 соответственно). В целом риск артериального тромбоза при наличии мутации протромбина возрастает на 20%. Однако наибольшая опасность развития артериальных тромбозов при наличии мутации протромбина характерна для более молодых пациентов, особенно при наличии сопутствующих факторов риска ССЗ. Так, отношение шансов развития инфаркта миокарда составило у лиц

моложе 55 и 45 лет — 1,8 и 2,3 соответственно. При этом у пациентов с инфарктом миокарда при наличии мутации протромбина при ангиографии, подобно случаям у носителей FV Leiden, выявлялась небольшая степень поражения коронарных артерий атеросклерозом. Это свидетельствует о том, что мутация протромбина обусловливает состояние гиперкоагуляции, которое считается важнейшим самостоятельным фактором риска развития инфаркта миокарда.

H. Ceelie и соавт. (2001) идентифицировали еще один вариант полиморфизма гена протромбина — «A19911G» в интроне 13. При носительстве варианта «1991GG» уровень протромбина на 7% превышает его концентрацию у пациентов с генотипом «11911AA». Этот вариант полиморфизма значительно увеличивает риск развития тромбозов при наличии одновременно полиморфизма «A19911G» и «G20210A».

29.4.2. Повышение уровней факторов VIII, VII, IX

В настоящее время установлено, что высокий уровень *фактора VIII* представляет повышенный риск тромбозов как венозных, так и артериальных.

Уже с 60-х годов XX в. появились первые сообщения, что группа крови AB(IV) ассоциируется с повышенным риском развития ВТ, тогда как при группе крови 0 риск тромбозов ниже. Относительный риск для ненулевых групп крови (в большей степени характерны для кавказской популяции) составляет 2–3,7. Это подразумевает, что $^1/_3$–$^1/_2$ всех случаев тромбозов составляют пациенты с ненулевыми группами крови. Однако позже выяснилось, что группы крови имеют отношение к vWF, который, в свою очередь, является переносчиком белкового кофактора VIII и протектором фактора VIII от инактивации под действием APC. Обнаружено, что ненулевые группы крови ассоциируются с повышенными уровнями vWF и фактора VIII:C. При учете всех факторов одновременно было установлено следующее: группа крови на риск тромбозов не влияет, а механизм предполагаемого ранее влияния группы крови осуществляется через повышение фактора VIII. Также T. Koster и соавт. (1994) сообщали, что у лиц с ненулевыми группами крови повышения vWF (150% и более) и активности фактора VIII ассоциируются с увеличением тромботического риска. Приблизительно у 25% среди всех пациентов с ТГВ и у 10% здоровых лиц имеет место повышение уровня фактора VIII:C примерно до 150%, при этом опасность развития тромбозов возрастает в 5 раз. В проспективном исследовании A. Tsai и соавт. (2002) было показано, что риск развития ВТЭ увеличивается прямо пропорционально поднятию уровня фактора VIII в плазме крови. Позднее о подобных находках сообщили другие авторы. В австралийском исследовании из 360 пациентов, наблюдаемых в течение 30 мес., у 38 человек с рецидивами тромбозов обнаруживался увеличенный уровень фактора VIII. Причем если последний достигал более 175%, то риск развития тромбозов возрастал до 7 раз.

Повышение уровня фактора VIII может стать серьезной предпосылкой к возникновению тромбозов при его сочетании с другими наследственными аномалиями системы гемостаза (дефицит AT III, PC, мутация FV Leiden) [Lensen R. et al., 2001].

Увеличенный уровень фактора VIII выявляется у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и инсульт. При уровне фактора VIII 170% риск ишемического инсульта поднимается в 2 раза [Endler G. et al., 2003]. Однако не было обнаружено вариантов полиморфизма генов фактора VIII, которые бы ассоциировались с повышением риска ССЗ. Лишь у пациентов с диабетом 1-го типа обнаружена взаимосвязь риска развития ССЗ с полиморфизмом «Trp789Ala». Полиморфизм «SmaI» в интроне 2-го гена vWF ассоциируется с 3-кратным увеличением риска ишемического инсульта в китайской популяции [Dai K. et al., 2001].

Фактор VIII является протеином острой фазы воспаления, однако его уровень при тромботических осложнений не коррелирует с ведущим медиатором воспаления — СРБ [Endler G. et al., 2003]. Таким образом, FVIII считается независимым фактором риска тромбозов, и его уровень не определяется степенью активации воспалительного ответа.

В основе патогенеза тромбозов при повышенном уровне фактора VIII лежит активация образования фактора Xa, который, в свою очередь, способствует образованию все бóльших количеств активной протромбиназы и тромбина. Это приводит к усилению процессов коагуляции, провоспалительного ответа, ингибированию фибринолиза вследствие активации образования TAFI, а также развитию относительной резистентности к APC вследствие увеличения образования факторов Va и VIIIa под влиянием тромбина. При этом имеющийся уровень PC/APC оказывается не в силах полностью нейтрализовать эти факторы [Bertina R.M. et al., 2003]. В связи с этим интересные данные получили J.M. Soria и соавт. (2005). Они идентифицировали новую мутацию в 18-й хромосоме в исследовании на 21 испанской семье пробандов с ВТЭ.

Эта мутация ответственна одновременно за развитие резистентности к APC и повышение уровня фактора VIII и, кроме того, ассоциируется с ростом риска тромбозов.

Молекулярные дефекты и/или механизмы, которые лежат в основе повышения уровней фактора VIII, все еще в большей степени не известны. В плазме крови фактор VIII циркулирует в комплексе с vWF. Время полужизни фактора VIII гораздо меньше, чем у vWF, следовательно, *комплекс FVIII—vWF* обеспечивает стабильность и длительную циркуляцию фактора VIII в плазме крови. Возможно, повышение уровня фактора VIII может быть связано с его резистентностью по отношению к PC, который образует *комплекс VIII:C* и инактивирует фактор VIII (ситуация, аналогичная мутации FV Leiden). Причиной резистентности фактора VIII к PC может быть мутация сайтов связывания PC в молекуле фактора VIII. Основным регулятором уровня VIII:C считается vWF. У 75% пациентов с уровнями антигена VIII:C 150% и выше также повышено и содержание vWF (более 150%). *Неизменно возникает ряд вопросов:* что у этих пациентов детерминирует уровень vWF в плазме крови — группа крови, полиморфизм в гене vWF (который ассоциируется с повышением уровня vWF) или повышенные уровни vWF обусловлены эндотелиальными нарушениями? Возможно, дальнейшие исследования прольют свет на эти вопросы.

Повышение уровня фактора VII. К настоящему времени был выявлен целый ряд случаев тромботических осложнений, как венозных, так и артериальных, у лиц с повышенным уровнем фактора VII. Фактор VII представляет собой K-зависимый протеин плазмы с Mr 50 кДа. Он активируется при взаимодействии с TF вследствие расщепления связи ArgIle с образованием двух полипептидных цепей, соединенных дисульфидной связью.

В плазме в активном состоянии находится 1% фактора VII. При этом для фактора VIIa характерен сравнительно долгий период полужизни в плазме — 2 ч. В результате в организме постоянного наблюдается активация внутреннего пути коагуляции с образованием небольших количеств тромбина. Следовательно, при увеличении уровня фактора VII в плазме возможно образование больших количеств тромбина и формирование тенденции к развитию тромбозов. Получены данные о связи повышенного уровня фактора VII с артериальными тромбозами. При этом было показано, что увеличение уровня фактора VII ассоциируется только с развитием фатального инфаркта. Возможно, рост уровня фактора VII при наличии поврежденной сосудистой стенки приводит к формированию массивных окклюзирующих тромбов. В то же время уровень фактора VII может не влиять на развитие атеросклероза, о чем свидетельствует ряд исследований. Так, больший уровень фактора VII не ассоциируется с утолщением сосудистой стенки. Также не обнаружена связь между повышенным уровнем фактора VII и увеличением риска ВТЭ [Koster T. et al., 1994]. Уровень фактора VII коррелирует с уровнем глюкозы, липопротеинов, ожирением, которые сами по себе относятся к факторам риска развития ССЗ.

Ген фактора VII локализуется в 13-й хромосоме. Обнаружено пять вариантов полиморфизма гена фактора VII, которые обусловливают колебания его уровня в пределах 30%. Итак, известны следующие варианты полиморфизма фактора VII: делеция/вставка в области «-323» в промоторе гена, сцепленная с мутацией «Arg353Gln» в экзоне 8; два варианта полиморфизма в промоторе гена «A(-401)G» и «G(-402)A»; полиморфизм в гипервариабельной области 4 интрона 7 (H7). Аллель «H7, 353Gln» ассоциируется с развитием инфаркта миокарда, однако такая связь обнаруживается не всеми авторами. Интересно, что мутация «ins/del -323» наследуется сцепленно с мутацией «G(-401)T» в промоторе гена, при которой происходит снижение уровня транскрипции фактора VIII. В то же время полиморфизм «G(-402)A» связан с увеличением транскрипции гена фактора VII. Таким образом, при наличии мутации «Arg353Gln» в комбинации с вариантами «G(-401)T» или «G(-402)A» уровень фактора VII в плазме крови может значительно колебаться. Возможно, этим и объясняются противоречивые данные о связи мутации «Arg353Gln» с риском возникновения ССЗ.

Описан полиморфизм гена VII, ассоциирующийся с его низким уровнем в плазме. Вариант аллеля «M2» характеризуется заменой «G353A» и, следовательно, Arg на Gln. Генотип «M1/M2» и «M2/M2» отмечается снижением уровня фактора VII на 23 и 67% соответственно. Частота варианта M2 в популяции составляет 10%. Такое высокое распространение данного аллеля может свидетельствовать о том, что этот вариант в условиях наличия наследственных тромбофилий препятствует развитию артериальных и венозных тромбозов.

Повышение уровня фактора IX. Фактор IX представляет собой витамин-K-зависимый протеин плазмы крови и играет важную роль в процессах коагуля-

ции. Фактор IX активируется под влиянием *комплекса FVIIa—TF* и совместно с фактором VIIIa на фосфолипидной мембранной поверхности активирует образование фактора Xa. Повышенный уровень фактора IX играет роль в патогенезе как артериальных, так и венозных тромбозов.

В двух исследованиях по типу случай–контроль показано увеличение риска ВТЭ в 2,5–3 раза при поднятии уровня фактора IX более 150 мг/мл [Van Hylckama Vlieg A., 2000; Lowe D.D. et al., 2000]. При этом выявили повышение риска тромбозов пропорционально возрастанию фактора IX в плазме. Было также показано *увеличение риска рецидива в 1,6 раза* у пациентов в связи с поднятием у них уровня фактора IX, а при наличии еще и большего содержания фактора VIII — *в 6,6 раза* [Weltermann A. et al., 2002]. Уровень фактора IX больше нормы обнаруживается у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Генетика и молекулярные основы увеличения уровня фактора IX мало изучены. Известно, что уровень фактора IX повышается с возрастом, под действием липидов крови, при приеме ОК. Также при дальнейших исследованиях R.M. Bertina и соавт. (2003) идентифицировали области «5'» и «3'» нетранслируемых участков гена фактора IX (ответственные за усиление экспрессии фактора IX в пожилом возрасте), но мутаций, влияющих на уровень фактора IX, в гене не выявили. G. Endler и соавт. (2003) обнаружили миссенс-мутацию «G580A» в экзоне 6 у молодых пациентов (в т.ч. до 45 лет), перенесших инфаркт миокарда, однако достоверной зависимости между наличием этой мутации и его развитием не наблюдалось.

Несмотря на то что было описано несколько вариантов полиморфизма фактора X, их связь с уровнем и активностью фактора X, а также ассоциация с риском развития тромботических осложнений на настоящее время достоверно не установлены. Были получены предварительные данные о повышении риска развития инфаркта миокарда у носителей аллеля «T» при полиморфизме «C-40T» в промоторе гена фактора X, однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения.

Также известно, что у 10% лиц в европейской популяции отмечается повышение уровня фактора XI. Молекулярная основа, объясняющая возрастание уровня этого фактора, еще не расшифрована. При его увеличении более 110% риск ВТЭ возрастает в 2 раза по сравнению с пациентами, у которых уровень фактора XI не превышает 85% [Libourel E.J. et al., 2002].

29.5. Генетически обусловленные дефекты тромбоцитарного звена гемостаза

29.5.1. Синдром липких тромбоцитов

Синдром липких тромбоцитов представляет собой дисфункцию тромбоцитов, сопровождающуюся артериальными и венозными тромбозами и наследуемую аутосомно-доминантным путем. Впервые синдром липких тромбоцитов был открыт E.F. Mammen в 1982 г. Он был выявлен у 24-летней женщины с острым инфарктом миокарда, возникшим во время беременности на сроке 28 нед. При выяснении семейного анамнеза оказалось, что мать пациентки также перенесла инфаркт миокарда во время одной из трех беременностей, а брат пациентки страдал приступами стенокардии в отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Базисные тесты коагуляции и количество тромбоцитов у пациентки были нормальными. Кроме того, исследования, направленные на выявление известных на то время тромбофилических дефектов (дефицит AT III, PC, PS, а также АФА), показали отрицательные результаты. Рутинные исследования агрегации тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме, в присутствии обычных концентраций коллагена, арахидоновой кислоты, ристоцетина и тромбина также не выявили отклонений. Однако поскольку агрегационный ответ на стандартные концентрации аденозиндифосфата и адреналина (2,3 и 11 мМ соответственно) составлял почти 100%, использовали АДФ и адреналин в разных разведениях. Дозозависимый ответ также был нарушен по сравнению с контролем. С другими агонистами разницы с контрольной группой обнаружено не было.

При обследовании матери и брата пациентки выявили такие же нарушения агрегации, в то время как у отца и сестры агрегация тромбоцитов в ответ на АДФ и адреналин была нормальной. Это подтверждало наличие генетического дефекта.

Согласно современной классификации, синдром липких тромбоцитов занимает 3-е место среди всех причин тромбозов, связанных с аномалиями системы гемостаза [Kitchens K.S. et al., 2002].

Выделяют три типа синдрома липких тромбоцитов:

1) повышение агрегации под действием АДФ и адреналина;
2) повышение агрегации только под действием адреналина;
3) повышение агрегации только под действием АДФ.

akusher.ru

Клинически синдром липких тромбоцитов может проявляться как *«angina pectoris»*, острый инфаркт миокарда, транзиторные ишемические атаки, инсульты, тромбозы сетчатки, периферические артериальные и венозные тромбозы, часто рецидивирующего характера, тромбозы на фоне приема непрямых антикоагулянтов. Клинические симптомы, особенно артериальные, часто имеют место после эмоционального стресса (выброс адреналина!).

Описаны случаи комбинации синдрома липких тромбоцитов с другими генетическими тромбофилиями. Так, в 1998 г. Andersen опубликовал данные анализа причин артериальных и венозных тромбозов у 195 пациентов. Оказалось, что синдром липких тромбоцитов имеется у 28%, гипергомоцистеинемия — у 16%, нарушение PAI-1 — у 16%, резистентность к APC — у 15%. У 18 пациентов синдром липких тромбоцитов сочетается с другими врожденными дефектами. Синдром липких тромбоцитов выявляется в 14% случаев при идиопатических ВТ и в 12% наблюдениях при периферических артериальных тромбозах [Bick R.L. et al., 2002].

Таким образом, синдром липких тромбоцитов — частая причина развития тромбозов, которую достаточно легко диагностировать и лечить. Характерно, что низкие дозы аспирина (80–100 мг) весьма эффективны для нормализации агрегации. Точная этиология этого дефекта до сих пор не ясна, однако, возможно, имеет место дефект поверхностных тромбоцитарных рецепторов. Нормальный уровень тромбоцитарного фактора IV и β-тромбоглобулина свидетельствуют при синдроме липких тромбоцитов, что тромбоциты не постоянно находятся в активированном состоянии: они активируются под действием АДФ или при высвобождении адреналина. *In vivo* же агрегация тромбоцитов приводит к временной или перманентной окклюзии сосудов с соответствующей клинической манифестацией. Таким образом, синдром липких тромбоцитов необходимо исключать у больных с необъяснимой артериальной окклюзией сосудов.

29.5.2. Полиморфизм генов тромбоцитарных гликопротеинов (рецепторов) как фактор риска тромбозов

В последние годы в связи с успехами в понимании роли тромбоцитарных рецепторов в процессах тромбообразования, атеросклероза и ангиогенеза исследователи все более стали изучать генетические формы полиморфизма тромбоцитарных гликопротеинов в качестве причины повышенной наклонности к артериальным тромбозам. Однако известно, что роль генетических полиморфизмов различных гликопротеинов при этом неодинаковая. Отсюда, с одной стороны, имеющиеся на сегодняшний день данные весьма противоречивы, с другой — уже обнаружена некоторая взаимосвязь между теми или иными формами полиморфизма генов тромбоцитарных гликопротеинов и тромбозами.

Прежде чем приступить к изложению клинических эффектов некоторых форм полиморфизма тромбоцитарных гликопротеинов, целесообразно коротко охарактеризовать возможные механизмы вовлечения этих рецепторов в процесс тромбообразования.

Большинство адгезивных тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов, непосредственно вовлеченных в процесс тромбообразования, опосредованного тромбоцитами, представляют собой протеиновые комплексы, состоящие из двух полипептидных субъединиц или более, нековалентно связанных с тромбоцитарной мембраной. Гены, кодирующие тот или иной гликопротеин, опосредуют различные клеточные взаимодействия.

Процесс тромбоцитарного гемостаза включает в себя несколько стадий лиганд-рецепторного взаимодействия:

1) транзиторная адгезия, которая обеспечивается при взаимодействии тромбоцитарного рецептора GPIb-комплекса (Ib-IX-V) и vWF плазмы;
2) прочная адгезия, возникающая при связывании рецептора $\alpha_2\beta_1$ и GPVI с коллагеном поврежденной эндотелиальной поверхности;
3) прочная адгезия, при которой происходит взаимодействие рецептора $\alpha IIb\beta_3$ с фибриногеном и vWF.

Большинство генов гликопротеиновых рецепторов обычно содержит полиморфизмы (т.е. замены нуклеотидов, которые происходят по крайней мере у 1% в общей популяции).

Такие внутригенные полиморфизмы могут потенциально влиять на функцию тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов одним из нескольких возможных путей.

Полиморфизм нуклеотида в регуляторном участке гена или полиморфизм, нарушающий структуру мРНК или стабильность протеина, может модулировать уровень экспрессии рецептора на поверхности тромбоцита. Полиморфизм нуклеотида, который ведет к замене аминокислоты, способен влиять на

akusher.ru

третичную структуру рецептора (т.е. вызывать конформационные изменения) и потенциально нарушать адгезивную функцию. В большинстве случаев такой полиморфизм ведет к образованию неоэпитопа на поверхности тромбоцита.

На сегодняшний день накопилось множество данных о воздействии полиморфизма тромбоцитарных рецепторов на риск развития артериальных тромбозов. Взаимосвязи с венозными тромбозами до сих пор выявлено не было. Однако говорить о каузальной роли того или иного полиморфизма гена тромбоцитарного гликопротеина в возникновении тромбоза весьма сложно, поскольку тромбоз, как правило, является следствием одномоментного сочетания нескольких «тромбогенных» факторов, а, как правило, у пациентов с острым инфарктом миокарда или ишемическим инсультом одновременно обнаруживаются и другие факторы риска тромбоза. Осложняет эпидемиологические исследования и тот факт, что различные формы полиморфизма генов наблюдаются с неодинаковой частотой в различных этнических группах. Поэтому исследования типа случай–контроль должны учитывать это обстоятельство.

29.5.2.1. Гликопротеины: GPIIb/IIIa, GPIa/IIa, GPIb-IX-V

Гликопротеин IIb/IIIa (интегрин $\alpha IIb\beta_2$, CD41/CD61) — наиболее обильно «покрывающий» поверхность тромбоцита рецептор. Связывание фибриногена и vWF с конформационно активным гликопротеином IIb/IIIa необходимо для стабильной адгезии тромбоцитов к субэндотелию сосуда в условиях кровотока, а также для когезии связанных с субэндотелием тромбоцитов с другими тромбоцитами и для роста тромба.

Важная роль рецептора IIb/IIIa в патогенезе артериальных тромботических осложнений была подтверждена эффектами антитромбоцитарных препаратов нового поколения — антагонистов рецепторов IIb/IIIa. Эти препараты демонстрируют снижение заболеваемости и смертности у пациентов с острым коронарным синдромом, в частности у пациентов, перенесших чрескожную коронарную реваскуляризацию.

Циркулирующие в кровотоке «неактивизированные» тромбоциты не способны связывать фибриноген или vWF. Лигандное связывание с IIb/IIIa требует активации тромбоцита одним из нескольких возможных агонистов, что ведет к превращению рецептора в конформационно активное состояние (*inside-out* сигнал). За этим следует целая серия внутриклеточных процессов (активация киназ, фосфолипаз и цитоскелетные изменения), что в итоге ведет к изменению формы тромбоцита, адгезии и ретракции сгустка (*outside-in* сигнал) [Michelson A.D., 2002].

Каждая из субъединиц IIb/IIIa содержит тот или иной диморфизм аминокислот. Субъединица IIIa может иметь две изоформы: «PL^{A1}» («HPA-1a») и «PL^{A2}» («HPA-1b»). «PL^{A2}» — тромбоцитарный антиген, часто связанный с такими клиническими расстройствами, как посттрансфузионная пурпура и неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения.

Диморфизм «PL^{A1}/PL^{A2}» ведет к замене нуклеотида «T» на «C» в позиции «1565» в экзоне 2, что, в свою очередь, приводит к замене аминокислоты «Leu33» на «Pro33». Частота аллеля «Pro33» в кавказской популяции составляет около 15%, среди африканцев — около 8%, у азиатов встречается крайне редко.

Два других диморфизма GPIIIa — «Arg143Gln» и «Arg489Gln» — встречаются у 1–3% азиатов и, по-видимому, их нет у европейцев и в африканской популяции.

Субъединица GbII тромбоцитарного фибриногенового рецептора состоит из двух наиболее частых изоформ «Bak^a/Bak^b» («HPA-3a/3b»). Менее частый «Bak^b» («HPA-3b») вариант имеет частоту аллеля 35% и ведет к замене «T» на «G» в экзоне 26 гена GPIIb, что, в свою очередь, ведет к замене аминокислоты «Ile» на «Ser» в позиции «843».

Замена «Leu33Pro» в молекуле GPIIIa вызывает множественные конформационные изменения в пределах GPIIb/IIIa-рецептора. Такие структурные изменения могут теоретически нарушать:

а) лигандное связывание с конформационно активным GPIIb/IIIa-рецептором и/или
б) «пострецепторные» эффекты (*outside-in* сигнал).

Согласно экспериментальным данным, «PL^{A2}» вариант GPIIb/IIIa ассоциируется с повышением связывания с «иммобилизированным» фибриногеном, тирозинфосфорилирования, актинового изменения цитоскелета и ретракции сгустка.

Таким образом, «Leu33Pro»-полиморфизм гена может индуцировать «тонкие» изменения функции тромбоцита, которые включают влияние на сигнальные пути.

Считается, что аллель «Pro33» может индуцировать мягкую протромботическую тенденцию.

Следует также отметить, что β_3-интегриновые субъединицы, содержащие «Leu33Pro»-полиморфизм, также присутствуют на других клетках —

эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных — в составе витронектинового рецептора. Поскольку витронектиновый рецептор опосредует пролиферативный ответ на сосудистое повреждение, возможно, «Leu33Pro»-полиморфизм обладает множественными эффектами, включая тромбоз и атеросклероз.

Результаты исследований по определению взаимосвязи риска развития ССЗ с полиморфизмами тромбоцитарных рецепторов весьма противоречивы. Тем не менее подтверждается возможная роль полиморфизма «Leu33Pro» в возникновении коронарного тромбоза у пациентов с клиническими проявлениями коронарной болезни, подвергшихся процедурам чрескожной или хирургической реваскуляризации. В итоге, замена «Leu33Pro» в молекуле GPIIIa ассоциируется с некоторым повышением тромбогенности тромбоцитов *in vitro*, но не считается значительным фактором риска артериальных тромботических заболеваний в общей популяции. Впервые данные о роли варианта «HPA-1b» в патогенезе атеротромбоза были отмечены в 1996 г.: вариант «HPA-1b» у лиц моложе 60 лет с инфарктом миокарда встречается в 3,6 раза чаще, чем в контрольной группе. При этом риск инфаркта миокарда при наличии этого варианта гена повышается в 6 раз. Согласно результатам двух метаанализов, аллель «Pro33» может ассоциироваться с небольшим (5–10%) общим повышением риска инфаркта миокарда [Burr D. et al., 2003; Di Castelnuovo A. et al., 2005]. Интересно, что наличие аллеля PI^{A2} ассоциируется с аспиринорезистентностью. Показано, что у аспиринорезистентных пациентов вариант «PI^{A2} GPIIb/IIIa» встречается достоверно чаще, чем у пациентов с нормальным ответом на терапию аспирином. Также было отмечено, что отношение шансов развития аспиринорезистентности у пациентов с аллелем «PI^{A2}» по сравнению с группой контроля составляет 6:1. Причем при гомозиготном носительстве аллеля «PI^{A2}» аномальный ответ при применении аспирина наблюдался в 100% случаев.

Поскольку полиморфизм «Leu33Pro» может сочетаться с другими более «функциональными» как в пределах GPIIIa-, так и GPIIb-генов, возможно, в таких случаях риск артериальных тромбозов значительно повышается. Риск атеротромбоза при варианте «HPA-1b» особенно высок у молодых пациентов при наличии других факторов риска (например, курение).

Согласно последним данным, полиморфизм «Ile843Ser» гликопротеина демонстрирует *in vitro* повышенную агрегацию тромбоцитов и снижение ретракции. Эпидемиологические и биологические данные не свидетельствуют о значительной роли полиморфизма «Bak Ile843Ser» («2622T/G») в возникновении атеротромбоза и связанных с ним осложнений. Возможно, существует взаимосвязь между «Ser843»-вариантом GPIIb и повышением риска артериальных тромботических заболеваний у женщин в пременопаузе при условии одновременного присутствия других кардиоваскулярных факторов риска. Тем не менее интересен тот факт, что у молодых женщин с полиморфизмом «Ser843» отмечается повышенная активация GPIIb/GPIIIa в ответ на тромбоцитарные агонисты по сравнению с молодыми мужчинами, имеющими тот же полиморфизм.

Связь других полиморфизмов GPIIb/IIIa («Arg145Gln» и «Arg489Gln» в субъединице IIIa) с повышением риска артериальных тромбозов не была обнаружена.

Гликопротеин Ia/IIa ($\alpha_2\beta_1$-интегрин, VLA-2, CD49b/CD29) опосредует бивалентную катионзависимую адгезию тромбоцитов к коллагену и участвует в активации и стабильной адгезии тромбоцитов к экспонированному субэндотелию сосудов. Врожденный или приобретенный дефицит GPIa/IIa ассоциируется, как правило, с геморрагическим диатезом и дефектным ответом на коллаген *in vitro*. Помимо тромбоцитов, $\alpha_2\beta_1$-интегриновый рецептор присутствует на фибробластах, активированных Т-лимфоцитах, эпителиальных и эндотелиальных клетках. На клетках двух последних типов рецептор связывается с коллагеном и ламинином, участвуя в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса и миграции клеток.

Описано несколько единичных нуклеотидных полиморфизмов GPIa (α_2-интегрина) субъединицы: «C807T»-полиморфизм (кодон для «Phe224») без замены аминокислотной последовательности, который часто ассоциируется с другим полиморфизмом — «G873A» (кодон для «Trp246»), а также с рядом других полиморфизмов.

Аллель «807T» встречается у 35% представителей кавказской расы, чуть реже среди афроамериканцев и более характерен для коренного населения Америки.

Полиморфизм «G1648A» гена GPIa сопровождается заменой аминокислотной последовательности «Glu505Lys» и отвечает за тромбоцитарную HPA-5-систему. Частота аллеля «Lys505» составляет у афроамериканцев около 15%, среди кавказской расы — 10%, у азиатов — 5%. Аллель «Lys505» всегда наблюдается в комбинации с аллелем «807C» гена GPIa. Таким образом, диморфизм «C807T» и «Glu505Lys» определяет три наиболее часто отмечаемых гаплотипа GPIa:

akushinfo.ru

«807C/Glu505» (аллель «A1»), «807T/Glu505» (аллель «A2») и «807C/Lys505». Частота этих гаплотипов в популяции составляет 36, 56 и 8% соответственно.

Следует отметить, что поверхностная концентрация рецепторов GPIa/GPIIa весьма незначительна (около 1 тыс. на тромбоцит) по сравнению с другими адгезивными рецепторами тромбоцитов. Однако количество рецепторов может сильно варьировать среди здоровых людей (в 5–10 раз). В свою очередь, «плотность» рецепторов на поверхности тромбоцитов коррелирует с коллаген-индуцированной адгезией тромбоцитов и агрегацией *in vitro*. По сравнению с «807C», нуклеотидный вариант «807T» GPIa ассоциируется с повышением плотности рецептора GPIa/GPIIa и коллаген-индуцированной адгезии *ex vivo* в условиях нарушений кровотока, характерных для артериальных сосудов. Важная роль полиморфизма GPIa «C807T» в регуляции системы гемостаза подтверждается фактом, что у пациентов с болезнью Виллебранда этот полиморфизм сочетается со сниженным риском серьезных геморрагий и повышенной опасностью раннего начала артериальных тромботических заболеваний.

Аллель «807T» также ассоциируется с повышением плотности рецептора на других клетках (в частности, моноцитах и активированных лимфоцитах), что потенциально может способствовать развитию атеротромботических поражений путем модулирования воспалительного ответа на сосудистое повреждение.

Клинические исследования свидетельствуют, что вариант «807T» гликопротеина Ia может ассоциироваться с повышением риска артериальных тромботических заболеваний в молодом возрасте и считается своеобразным генетическим маркером предрасположенности к ним, а также, возможно, и к микрососудистым нарушениям у больных диабетом. Безусловно, необходимы дополнительные исследования для подтверждения взаимодействия «807T»-варианта GPIa с традиционными факторами кардиоваскулярного риска, а также изучение потенциальных взаимодействий с другими возможными причинами, которые влияют на адгезию тромбоцитов к коллагену (например, плазменный уровень vWF).

Интересно, что экспрессия рецептора $\alpha_2\beta_1$ может регулироваться под действием половых гормонов. Показано, что адгезия тромбоцитов к коллагену 1-го типа меняется в зависимости от фазы менструального цикла. Эстрогеновые рецепторы экспрессируются на эндотелии и могут, в свою очередь, влиять на функцию $\alpha_2\beta_1$-рецепторов. На поверхности тромбоцитов были обнаружены андрогеновые рецепторы. Таким образом, половые гормоны могут регулировать функциональную активность тромбоцитов мужчин и женщин.

Гликопротеин Ib–IX–V (CD-42) представляет собой главный тромбоцитарный рецептор для vWF плотностью 25 тыс. на тромбоцит. *Комплекс Ib—IX—V* — это гексамер, включающий в состав 1 молекулу GPV и по две молекулы GPIX, Ibα и Ibβ (схема 29.16). GPIbα содержит в экстрацеллюлярном домене сайты связывания с vWF и тромбином. Функция GPIbβ до настоящего времени точно не установлена, однако предполагается, что он, а также GPIX выполняют роль белков-шаперонов, защищающих GPIbα от деградации лизосомальными ферментами при интернализации и обеспечивающих его связывание с мембраной тромбоцитов и образование функционального *комплекса Ib—IX—V*. GPV обеспечивает стабильность *комплекса Ib—IX—V*.

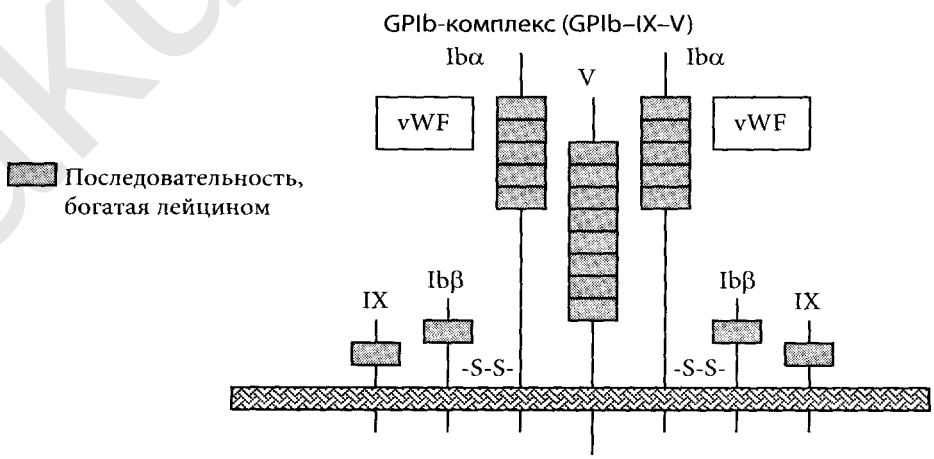


Схема 29.16. Структура рецептора GPIb-комплекса (GPIb—IX—V)

akusherstvo.ru

Связывание тромбоцитов с субэндотелиальным vWF через гликопротеин Ib–IX–V важно для начальных этапов адгезии тромбоцитов в области поврежденной сосудистой стенки в условиях высокой скорости кровотока (как в артериолах или в атеросклеротических артериях). Рецептор GPIb–IX–V также содержит высокоаффинный связывающий сайт для тромбина и вносит вклад в тромбин-опосредованную активацию тромбоцитов и прокоагулянтную активность. Наконец, GPIb–IX–V является контррецептором для эндотелиального P-селектина и опосредует роллинг тромбоцитов вдоль воспаленного эндотелия. При активации комплекса GPIb–IX–V при связывании с vWF происходит актация протеинкиназы C и тирозинкиназ, которые активируют каскад арахидоновой кислоты и, следовательно, синтез тромбоксана A_2. Не смотря на то что GPIX, GPV, GPIbα и GPIbβ образуют единый функциональный комплекс, их гены локализуются в совершенно различных участках генома (в хромосомах 3q21, 3q29, в коротком и длинном плече хромосомы 22 соответственно).

Мутации в vWF-связывающем участке ассоциируются с двумя редкими геморрагическими дефектами. Синдром Бернара—Сулье является аутосомно-рецессивным расстройством, вызванным дефектом связывания тромбоцитов с vWF.

Болезнь Виллебранда тромбоцитарного типа наследуется аутосомно-доминантно и вызвана увеличением связывания и клиренса vWF в результате мутации в области дисульфидной петли «Cys209-Cys248», локализованной между богатыми лейцином последовательностями и анионным сульфатированным участком.

29.5.2.2. Полиморфизмы GPIbα. Другие тромбоцитарные полиморфизмы

К наиболее частым генетическим вариантам GPIbα относят следующие три замены. Полиморфизмы «Ko», «Trp145Met», «524C/T» отвечают за HPA-2-тромбоцитарную антигенную систему. Менее частый вариант «Met145» встречается приблизительно в 10% случаев всего белого населения, у 14% японцев и 18% афроамериканцев [Gresele P. et al., 2002]. Полиморфизм локализуется в участке гена, ответственного за кодирование vWF- и тромбинсвязывающего участка и поэтому может оказывать влияние на функцию тромбоцитов. Диморфизм «Trp145Met» ведет к конформационным изменениям в области пятого богатого лейцином повторяющего участка N-концевого глобулярного домена GPIbα. Хотя этот участок рецептора играет роль связывания с vWF, исследования *in vitro* не свидетельствуют о влиянии замены «Trp145Met» на связывание с vWF или на ристоцетин-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Нет также данных за то, что диморфизм «Trp145Met» влияет на плотность рецепторов GPIb-IX-V.

Ряд клинических исследований свидетельствуют о взаимосвязи между полиморфизмом GPIbα «Trp145Met» и риском развития тромботических осложнений, хотя эти данные неоднородны. В испанском исследовании по типу случай–контроль обнаружено двукратное увеличение риска как заболеваний коронарных артерий, так и ишемических цереброваскулярных расстройств в присутствии аллеля «Met145». Интересно, что при анализе подгрупп был обнаружен более высокий риск у женщин и некурящих лиц. Кроме того, выявили бóльшую ассоциацию с транзиторными ишемическими атаками или лакунарными инсультами, чем с атеротромботическими инсультами. Более того, недавно было показано отсутствие взаимосвязи между «Trp145Met» и развитием атеротромботического инсульта.

Второй полиморфизм представляет собой варьирующее количество тандемных повторов (*variable number of tandem repeats*, VNTR) из 13 аминокислотных последовательностей в GPIbα — «Ser399-Trp411» (схема 29.17). В зависимости от количества повторов (один, два, три или четыре) различаются и аллели

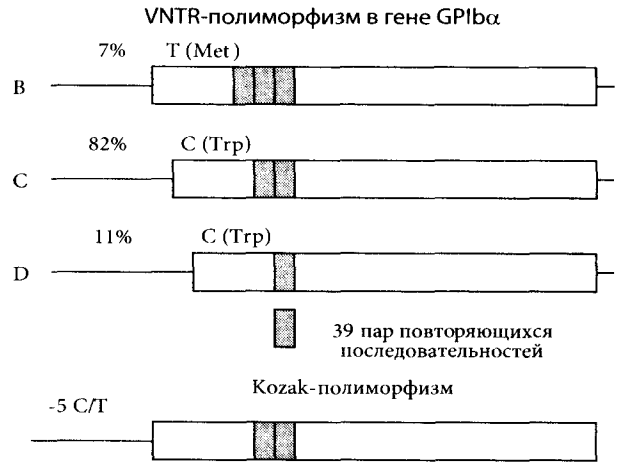


Схема 29.17. Полиморфизмы гена рецептора тромбоцитов GPIbα.
«VNTR», сцепленный с ним «Trp145Met» («C524T») и «-5 C/T»-Kozak-полиморфизм. В зависимости от количества повторяющихся тандемных участков (один, два, три или четыре) различаются и аллели («D», «C», «B» или «A»). Их частота в европейской популяции составляет 11, 82 и 7% соответственно

(«D», «C», «B» или «A», с молекулярной массой 159, 162, 168 и 153 кДа соответственно). «VNTR-C»-аллель наиболее распространена в общей популяции (от 55% у японцев до 85% у кавказской расы). Частота других аллелей «VNTR» широко варьирует среди разных этнических групп. «D»-вариант встречается у 30% японцев, у 8% европейцев и у 4% афроамериканцев. «A»-аллель обнаруживается исключительно у азиатов.

Так как в последовательности «VNTR» содержится много остатков «Pro», «Ser» и «Thr», подвергающихся гликозилированию, при увеличении количества тандемных повторов молекула GPIbα удлиняется и приобретает способность связываться с большим количеством тромбина и vWF. Таким образом, наличие полиморфизма «VNTR-A» или -«B» с большим количеством тандемных повторов может считаться фактором риска атеротромбоза.

«VNTR» и «Trp145Met»-полиморфизм наследуются сцепленно. При этом в европейской и азиатской популяциях «Trp145»-аллель ассоциируется исключительно с «VNTR-C»- и «VNTR-D»-вариантами, в то время как «Met145» — с «VNTR-A»- и «VNTR-B»-вариантами. Однако у афроамериканцев «Met145/VNTR-C»- и «Trp145/VNTR-B»-гаплотипы имеют частоту 2 и 6% соответственно вследствие неполного сцепления.

Что касается клинических исследований взаимосвязи между полиморфизмом «VNTR» и атеротромботическими заболеваниями, то, по предварительным данным, «VNTR-A»- и «VNTR-B»-аллели наиболее часто ассоциируются с коронарной болезнью. В европейской популяции «VNTR-B/C»-генотип ассоциируется с 2–3-кратным увеличением риска коронарной болезни и ишемических цереброваскулярных заболеваний. В то же время не обнаружено взаимосвязи между генотипом «VNTR» и риском развития инфаркта миокарда во Франции и инсультов в Англии.

GPIbα «Kozak»-диморфизм представляет собой полиморфизм «C/T» в нуклеотиде «-5» вблизи области начала транскрипции («ATG»-кодона). «Kozak»-полиморфизм был открыт Kaski в 1996 г. и назван в честь ученого, исследовавшего участок гена, расположенный перед местом начала транскрипции. Полиморфизм «-5C» выявляется у 15% европейской популяции и ассоциируется с усилением экспрессии GPIbα и, следовательно, повышением риска атеротромбозов. При гетерозиготной форме полиморфизма «C/T» уровень GPIbα увеличивается на 33%, а при гомозиготной форме — на 50%. Полиморфизм Kozak ассоциируется с более высокой частотой летальных исходов при инфаркте миокарда у молодых пациентов (в возрасте до 62 лет).

Другие тромбоцитарные полиморфизмы. Описан полиморфизм Fc-рецепторов «His131/Arg» тромбоцитов FcγRIIA, связывающихся с иммуноглобулинами. Вариант «Arg131» ассоциируется с гиперреактивностью тромбоцитов. В связи с тем что FcγRIIA участвует в активации тромбоцитов, была изучена роль полиморфизма этого рецептора в возникновении гепарин-индуцированной тромбоцитопении. У лиц с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией гомозиготный вариант «Arg131» выявлялся достоверно чаще, чем в контрольной группе (в 37 и 17% соответственно).

Полиморфизм α_2-адренергических рецепторов (A2AR). Последние опосредуют эпинефрин-индуцированную адгезию тромбоцитов. Вариант «Lys251» полиморфизма «Asn51Lys» связан с развитием гиперреактивности тромбоцитов вследствие активации связывания α_2-адренергического рецептора с внутриклеточным посредником передачи сигнала — G-белком. Интересно, что вариант «825T» полиморфизма «C825T» связан с увеличением активации тромбоцитов под влиянием эпинефрина и АДФ.

Большую роль в регуляции агрегации играют тромбоцитарные рецепторы АДФ — P2Y1 и P2Y12. Первый (P2Y1) связан с Gq-белками и под влиянием АДФ обеспечивает повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в тромбоцитах. Второй (P2Y12) спарен с Gi-рецептором и при активации под действием АДФ ингибирует аденилатциклазу и обеспечивает снижение уровня циклического аденозинмонофосфата. Оба эти механизма приводят к экспрессии GPIIb/IIIa-рецепторов на поверхности тромбоцитов и активации агрегации. Важная роль рецепторов P2Y12 в регуляции процессов агрегации подтверждается эффективностью применения их блокаторов — тиклопидина и клопидогрела. P. Fontana и соавт. (2003) выявили в гене P2Y12 четыре мутации: три аминокислотные замены («C139T», «T744C», «G52T») и одну вставку («ins801A»). Все четыре варианта полиморфизма наследуются сцепленно и обусловливают формирование двух гаплотипов «H1» («C139», «T744б», «G52», отсутствие вставки) и «H2»-гаплотип («139T», «744C», «52T», «ins801A»). Частота гаплотипов «H1» и «H2» в популяции составляет 0,86/0,14. Гаплотип «H2» ассоциируется с гиперреактивностью тромбоцитов и снижением внутриклеточной концентрации цАМФ. Возможно, такой эффект связан с активацией транскрипции гена P2Y1 и увеличением количества P2Y1 на поверхности тромбоцитов. Учитывая значение рецепторов АДФ для процессов

агрегации, можно предположить, что носители гаплотипа «H2» обладают повышенным риском развития ССЗ и/или сниженной чувствительностью к антиагрегантам.

29.6. Генетический полиморфизм компонентов ренин-ангиотензиновой системы

Полиморфизм в гене ангиотензиногена. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет важнейшую роль в регуляции артериального давления и водно-солевого баланса организма и относится к одной из физиологических систем, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции. Первичным звеном РАС является ангиотензиноген, который синтезируется клетками печени и под действием ренина превращается в декапептид ангиотензин I. Последний, в свою очередь, представляет субстрат для ангиотензинпревращающего фермента, и конвертируется в свою активную форму — октапептид ангиотензин II. Именно АТ II — основное эффекторное звено РАС, стимулирующее молекулярные механизмы вазоконстрикции, высвобождения альдостерона и вазопрессина, а также обеспечивающее регуляцию транспорта ионов Na^+ через почечные канальца. Повышенная активация РАС относится к фактору риска развития артериальной гипертензии и ее осложнений — ССЗ, сосудистых заболеваний головного мозга и почек, иных ангиопатий. Установлено и прямое протромботическое воздействие АТ II на систему гемостаза — он стимулирует продукцию эндотелиальными клетками PAI-1, что, в свою очередь, приводит к снижению фибринолитической активности. Кроме того, патологический эффект АТ II у лиц с нормальным артериальным давлением может быть обусловлен гиперактивацией «локальных РАС», регуляция которых в пределах определенных органов и тканей происходит посредством пара- и аутокринных механизмов. В частности, регуляция роста и пролиферации гладкомышечных клеток, а также формирования межклеточного матрикса под действием локальной РАС — важное звено ангиогенеза и в то же время может стать причиной патологических изменений сосудистой стенки.

Одной из причин повышенной активности РАС может быть усиление продукции ее первичного субстрата — ангиотензиногена. Высокую вероятность генетической детерминированности такого увеличения подтвердили многие исследования, обнаружившие ассоциацию между плазменным уровнем ангиотензиногена и полиморфизмом «704T/C» в гене AGT (*angiotensinogen*), приводящим к аминокислотной замене «Met235Thr» [Jeunemaitre X. et al., 1992; Staessen J. et al., 1999]. В среднем содержание ангиотензиногена в плазме гомо- и гетерозиготных носителей варианта «704C» превышает таковое у лиц с «нормальным» генотипом («704TT») на 20 и 10% соответственно. Несмотря на противоречивость данных о влиянии указанного полиморфизма на риск развития различных тромботических осложнений, большинство авторов считают его маркером эссенциальной гипертензии, по крайней мере среди европеоидной расы. Более того, у женщин носительство варианта «704C» ассоциировано с повышенным риском развития преэклампсии и гипертензии на фоне приема ОК.

Полиморфизм в гене АПФ. Важная биологическая и патофизиологическая роль АПФ (или ACE — *angiotensin-converting enzyme*) отражена уже тем фактом, что значительную часть выпускаемых сегодня фармакологических препаратов, предназначенных для лечения гипертонии, составляют ингибиторы АПФ. Повышенная активность АПФ приводит к увеличению продукции АТ II, а следовательно, усилению потенциала РАС, т.е. стимуляции обусловленных данной системой эффекторных механизмов, играющих негативную роль в развитии сосудистой патологии. Почти 50% межиндивидуальных различий в уровне АПФ в плазме крови обусловлены инсерционно-делеционным полиморфизмом 287 п.н. в 16-м интроне гена ACE («ACE I/D»). У гомозигот по аллелю «D» (D — *deletion*, делеция) уровень АПФ почти в 2 раза выше, чем у лиц с генотипом «ACE II» (I — *insertion*, инсерция), а гетерозиготные носители аллеля «D» (генотип «ACE ID») обладают промежуточными значениями уровней АПФ.

Полиморфизм «ACE I/D» относится к одному из первых установленных генетических маркеров коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда, особенно среди не имеющих традиционных факторов риска этих заболеваний. Между тем роль данного полиморфизма, как и уровня АПФ, в развитии артериальной гипертензии еще недостаточно ясна. Полагают, что механизм повышения кровяного давления в ответ на увеличение активности АПФ может быть различным у мужчин и женщин. В подтверждение был отмечен тот факт, что генотип «ACE DD» и/или повышенный уровень АПФ в плазме относятся к факторам риска развития гипертонии и некоторых тромботических осложнений [Schunkert H.

et al., 1996]. Таким образом, угнетение фибринолиза считается важным следствием гиперактивации РАС, что отчасти может объяснить эффект полиморфизма «ACE I/D» на риск развития ССЗ независимо от наличия гипертонии. Сложный характер взаимодействия этого генетического варианта с иными факторами риска, по-видимому, объясняет противоречивость данных о его роли в предрасположенности к ВТ.

Полиморфизм в гене рецептора АТ II 1-го типа. Рецептор АТ-II первого типа (ATGR1) — ключевой элемент РАС, обеспечивающий передачу сигнала в клетку от главной эффекторной молекулы — АТ II и, таким образом, опосредующий практически все наиболее важные функции данной системы в организме. Наряду с ингибиторами АПФ, блокаторы ATGR1 в последнее время достаточно широко используются в качестве противогипертонических препаратов. Важная роль ATGR1 в регуляции кровяного давления и процессах ангиогенеза подтверждается тем фактом, что блокада этих рецепторов приводит к снижению сократительной способности гладкомышечной мускулатуры, уменьшению продукции таких вазопрессорных агентов, как альдостерон, вазопрессин, эндотелии, катехоламины.

Ген ATGR1 расположен в локусе «3q24» и характеризуется значительным полиморфизмом. Наиболее пристальное внимание в ассоциативных исследованиях уделяется нуклеотидной замене «1166A/C» в 3'-НТО-гена. Несмотря на то что функциональная значимость этого полиморфизма остается пока невыясненной, целый ряд авторов высказывают предположение о его роли в развитии эссенциальной гипертензии, особенно ее тяжелых форм, устойчивых к комплексной терапии противогипертоническими препаратами. Кроме того, существуют данные о синергичном эффекте полиморфизмов генов ATGR1 и ACE на риск развития артериальной гипертензии, коронарной болезни сердца, гипертрофической кардиомиопатии. В связи с появлением в клинической практике специфических блокаторов рецептора ATGR1 встал вопрос о важной фармакогенетической значимости полиморфизма «1166A/C». Первые результаты таких исследований оказались многообещающими. В частности, сообщается о существенном улучшении гемодинамических показателей, увеличении скорости гломерулофильтрации и снижении уровня артериального давления у носителей аллеля «1166C», получавших терапию антагонистами ATGR1.

29.7. Гипергомоцистеинемия

Молекулярные механизмы влияния гипергомоцистеинемии на здоровье женщины активно изучаются в последние 20 лет. Стали известны генетические причины и приобретенные факторы риска развития гипергомоцистеинемии, установлена ее роль в развитии артериальных и венозных тромбозов, осложнений беременности, уродством плода, повышенном риске развития онкологических заболеваний. В отличие от других генетических и приобретенных (АФС) форм тромбофилии, гипергомоцистеинемия хорошо поддается терапии при своевременном выявлении.

В 1932 г. в университете Иллинойса ученые Buts и Vigneaurd выделили новую аминокислоту — гомоцистеин. В 1962 г. вышла в свет публикация Carson, где впервые решили провести параллель между метаболическими нарушениями и умственной отсталостью. В моче у пациентов было выявлено значительное количество гомоцистеина. Открытое таким образом нарушение метаболизма метионина назвали *гомоцистинурией.* В дальнейшем в 1964 г. были опубликованы гистологические находки при гомоцистинурии, описания различных поражений сосудистой стенки и тромбозов при этом состоянии. В том же году Mudd и соавт. определили возможную причину развития гомоцистинурии при наличии дефекта гена, кодирующего фермент цистатионин-β-синтазу. Стало очевидно, что вышеуказанный дефект нарушает нормальный метаболизм метионина и приводит к значительному повышению в плазме крови метионина и гомоцистеина и снижению содержания цистеина. Также в 1969 г. было показано, что причиной сосудистых патологий при мутации цистатионин-β-синтазы относится увеличенное содержание гомоцистеина в крови, что установили у ребенка, умершего через 7,5 нед. после рождения. Биохимические исследования выявили значительное повышение в крови и моче ребенка концентрации гомоцистеина и цистатионина. Однако вопреки ожиданиям концентрация метионина была снижена в крови и равна нулю в моче. Дальнейшие исследования показали, что имело место нарушение реметилирования гомоцистеина в метионин, при этом отмечались метилмалоновая ацидурия и нормальная концентрация витамина B_{12} в печени, в связи с чем был сделан вывод о нарушении метаболизма витамина B_{12}.

Метаболизм метионина неразрывно связан с метиониновым циклом. Синтез цитотоксичной аминокислоты гомоцистеина в больших концентрациях — результат образования лабильных метильных групп.

Концентрация гомоцистеина в плазме крови зависит от генетических факторов, физиологических особенностей организма, образа жизни, наличия сопутствующих заболеваний и приема лекарственных препаратов.

Концентрация гомоцистеина в крови повышается в течение жизни как у мужчин, так и у женщин, у девочек и мальчиков в препубертате она примерно одинакова и равна в среднем 5 мкмоль/л. В пубертатном возрасте происходит значительное повышение концентрации, особенно у мальчиков, и по его окончании разница между полами становится сравнимой с таковой у взрослых лиц.

У взрослого мужчины концентрация гомоцистеина в крови на 1–2 мкмоль/л выше, чем у женщины. Причиной таких различий, возможно, является разница в количестве мышечной массы, витаминном и гормональном статусе. Концентрация гомоцистеина в постменопаузе значительно выше, чем в пременопаузе. При этом показано значительное снижение концентрации гомоцистеина в крови при приеме эстрогенов как в постменопаузе, так и оральных эстрогенсодержащих контрацептивов в репродуктивном периоде. Возрастные изменения могут быть связаны с нарушением функции почек, изменением фолатного статуса, в то время как половые различия определяются влиянием половых гормонов на гомоцистеин.

Отмечено достоверное снижение концентрации гомоцистеина во время беременности (менее 50%), не зависимое от содержания его в крови. Это снижение происходит между I и II триместрами, и такая концентрация гомоцистеина сохраняется затем на протяжении всей беременности. Уровень гомоцистеина после родов находится в обратной зависимости от массы тела плода и срока гестации. Нормализация концентрации гомоцистеина происходит в течение 2–4 дней послеродового периода. Снижение уровня гомоцистеина во время беременности можно рассматривать как физиологическую адаптацию организма матери, направленную на поддержание адекватной циркуляции крови в плаценте.

Уровень гомоцистеина в плазме крови возрастает примерно на 14% в течение 8 ч после приема пищи, богатой белком. Однако характер питания не считается причиной развития гипергомоцистеинемии при нормальном содержании кобаламина и фолатов в крови. Фрамингемское исследование доказало, что сниженный уровень фолатов и витаминов (группы В) в крови относится к причине развития различных по выраженности форм гипергомоцистеинемии.

Было отмечено значительное различие в содержании гомоцистеина в крови у курящих и некурящих лиц. Более того, прослежена зависимость от количества выкуриваемых за сутки сигарет концентрации гомоцистеина в плазме. Причем содержание гипергомоцистеина в плазме крови не зависит от возраста и пола даже у людей с высоким «фолатным статусом». Плюс ко всему табачный дым содержит свободные радикалы, которые усугубляют кислородный стресс.

Прием более 6 чашек кофе в день приводит к повышению в крови гомоцистеина примерно на 2–3 мкмоль/л. Кофе, как известно, традиционно ассоциируется с нездоровым образом жизни и плохим питанием. Физическая активность и умеренное употребление алкоголя способствуют поддержанию нормальной концентрации гомоцистеина в крови. У людей, занимающихся физической культурой, концентрация гомоцистеина в плазме на 1 мкмоль/л ниже, чем у лиц, ведущих сидячий образ жизни. Прием крепких спиртных напитков в больших количествах также способствует нарастанию количества гомоцистеина в крови. Причиной тому служит инактивация метионинсинтазы ацетальдегидом. Хронический алкоголизм — это один из факторов развития приобретенной гипергомоцистеинемии, особенно у лиц с несбалансированным питанием.

При 1-м типе сахарного диабета гипергомоцистеинемия сопровождается усилением концентраций креатинина и макроальбуминурией. Повышение уровня гомоцистеина в крови связано при этом с нарушением функции почек, однако и крайне низкая концентрация фолиевой кислоты также вносит свою лепту в развитие данного состояния. Умеренное увеличение гомоцистеина отмечено у больных с гипотиреозом, а снижение — у больных с гипертиреозом. Причина, возможно, связана с влиянием тиреоидных гормонов на рибофлавин, функцию фолатов или синтез креатинина. Концентрация гомоцистеина значительно снижается в острую фазу инфаркта миокарда и инсульта. После инфаркта содержание гомоцистеина повышается на 40% в течение недели и держится на постоянном уровне на протяжении 6 мес., а затем постепенно убывает. Низкая концентрация гомоцистеина в острую фазу инфаркта, возможно, вызвана стрессом, приводящим к гемодинамическим и гормональным изменениям.

Гетерозиготная мутация гена цистатионин-β-синтазы как причина повышения в крови концентрации гомоцистеина впервые выявлена 30 лет назад. При дефиците цистатионин-β-синтазы повышение кон-

центрации гомоцистеина было не столь выраженным, хотя ученые и считали, что именно оно служило основной причиной развития сосудистой патологии у ряда больных. Более значимым наследственным дефектом, приводящим к выраженному повышению концентрации гомоцистеина в крови, был в дальнейшем признан полиморфизм гена MTHFR C677T. Мутация гена метионинсинтазы, как оказалось, относится к причине развития умеренной гипергомоцистеинемии.

Самое тяжелое проявление генетических нарушений — гомоцистинурия, возникающая при сочетании дефицита нескольких ферментов метаболизма гомоцистеина, таких как цистатионин-β-синтаза, метионин и MTHFR. К нарушению функции фермента приводят около 92 аутосомно-рецессивных мутаций гена цистатионин-β-синтазы. Клиническая картина гомозиготного дефицита цистатионин-β-синтазы характеризуется эктопией хрусталика, умственной отсталостью, скелетными аномалиями и высокой частотой развития ССЗ, в ряде случаев приводящих к смерти еще в младенчестве. Гетерозиготный дефект гена проявляет себя развитием гипергомоцистеинемии средней степени.

Мутация гена MTHFR была впервые выявлена у больных с выраженным повышением в крови гомоцистеина и низкой концентрацией метионина в крови. Наследуется мутация аутосомно-рецессивно и приводит в умеренной гипергомоцистеинемии.

MTHFR катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат при участии фолиевой кислоты как кофактора. При дефиците MTHFR происходит нарушение реметилирования гомоцистеина в метионин, что приводит к повышению в крови гомоцистеина, снижению содержания метионина без повышения цистатионина. Было показано, что при наличии данной мутации в крови и эритроцитах достоверно концентрация 5-метилтетрагидрофолата снижается, при этом возрастает концентрация 5,10-метилтетрагидрофолата, который при дефиците MTHFR в крови превращается в формилтетрагидрофолат.

Частота гомозиготной формы мутации «C677T» варьирует от 0–1,4% у африканцев и американцев до 15% у европейцев, жителей Среднего Востока и японцев. Частота мутации MTHFR C677T в России составляет 10–20%.

При гомозиготном дефиците MTHFR, кодируемой геном, локализованным в 1p.36.3 хромосоме, отмечаются преждевременное поражение сосудистой стенки, развитие тромбозов и различные поражения нервной системы. Нередки случаи смерти детей раннего возраста в связи с неврологическими осложнениями. При гомозиготном дефиците MTHFR отмечаются преждевременное поражение сосудистой стенки, развитие тромбозов и различные поражения нервной системы. Гомозиготная форма дефицита MTHFR ассоциируется с трехкратным увеличением риска преждевременного развития ССЗ [Morita H. et al., 1999].

У больных с гомозиготной формой мутации MTHFR концентрация гомоцистеина в плазме значительно повышена лишь в случае сочетанного дефицита фолатов. При нормализации концентрации фолатов в плазме, концентрация гомоцистеина соответствует таковой при гетерозиготной форме и у здоровых лиц.

С момента описания гена было открыто уже более 20 мутаций. Еще одним распространенным полиморфизмом фермента с аналогичной частотой является «1298 A/C» с заменой глутаминового кодона на аланиновый. При данной мутации не отмечается развития термолабильности фермента, уровень гомоцистеина в крови не повышается, так как активность фермента составляет 68%. Однако при сочетании этой мутации с мутацией «C677T» концентрация гомоцистеина в крови увеличивается. Одним из частых полиморфизмов считаются мутация «C559T», которая преобразовывает аргининовый кодон в терминальный, и вставочная мутация «G482A», преобразовывающая аргинин в глутамин. Kang описал наиболее частую изоформу фермента, не обладающего остаточной активностью при нагревании до 46°. Этот термолабильный вариант сопровождается 50% потерей активности фермента. Молекулярной основой термолабильности считается аутосомно-рецессивная мутация MTHFR C677T с заменой аланина на валин, приводящая к развитию гипергомоцистеинемии средней степени у взрослых лиц.

У больных с гомозиготной формой мутации MTHFR концентрация гомоцистеина в плазме значительно повышается лишь в случае сочетанного дефицита фолатов. При нормализации концентрации фолатов в плазме крови концентрация гомоцистеина соответствует таковым при гетерозиготной форме и у здоровых лиц. Рассмотренная выше ситуация приведена как пример состояния, при котором генетическая предрасположенность может корректироваться извне путем назначения фолиевой кислоты и витаминов группы В.

Результаты большинства клинических исследований свидетельствуют о взаимосвязи гипергомо-

цистеинемии и развития артериальных и венозных тромбозов. Гипергомоцистеинемия влияет сразу на многие механизмы, участвующие в тромбообразовании, включая коагуляционный каскад, сосудисто-тромбоцитарное звено, окислительно-восстановительные реакции, эндотелий, гладкомышечные клетки сосудов.

Также было установлено, что *гомоцистеин:*

- приводит к увеличению в плазме крови ключевого белка внутреннего коагуляционного каскада TF за счет своего повышенного уровня;
- ингибирует естественные антикоагулянтные механизмы, препятствуя связыванию антитромбина III с гепаран-сульфатом, входящим в состав эндотелия, блокируя взаимодействие мембранного белка тромбомодулина с тромбином, которое необходимо для активации PC;
- уменьшает количество участков связывания аннексина II с t-PA, что приводит к нарушению превращения плазминогена в плазмин и снижению фибринолитической активности;
- усиливает связывание высокоатерогенного липопротеина с фибрином, увеличивая аффинитет за счет удаления дисульфидных связей из молекулы аполипопротеина А. При этом нарушается связывание фибрина с плазмином и, следовательно, ингибируются процессы фибринолиза;
- изменяет метаболизм арахидоновой кислоты в тромбоцитах, что приводит к 30–40% увеличению синтеза тромбоксана A_2;
- проявляет атерогенный эффект. Так, гомоцистеин в плазме крови достаточно быстро окисляется, при этом в процессе окисления идет формирование активных форм кислорода, которые запускают перекисное окисление липидов. Окисленные формы ЛПНП способствуют активации тромбоцитов и проявлению атерогенного эффекта гомоцистеина. Важнейшей причиной атерогенных свойств гомоцистеина считается его возможность *вызывать эндотелиальную дисфункцию;*
- связывает NO, способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию, нарушает пролиферацию эндотелиоцитов.

Мутации MTHFR C677T и цистатион-β-синтазы наиболее часто относятся к причинам гипергомоцистеинемии. У таких пациентов выявляется повышенный уровень гомоцистена, наблюдаются преждевременное развитие атеросклероза и повышенный риск тромбоэмболических осложнений. Тяжелые формы гипергомоцистеинемии встречаются относительно редко, однако в общей популяции умеренное поднятие уровня гомоцистеина (более 15 мкмоль/л) обнаруживается с частотой приблизительно 10% [Kitchens K.S. et al., 2002]. При этом риск сердечно-сосудистых осложнений у таких лиц повышается на 40% по сравнению с теми, у кого уровень гомоцистеина не превышает 10 мкмоль/л [Malinow M.R. et al., 1999]. L. Brattstrom и соавт. (1994) провели метаанализ 23 исследований и показали, что риск развития тромбозов у носителей генотипа «ТТ» полиморфизма «С677Т» увеличивается в несколько раз по сравнению с носителями генотипа «СС». Повышение концентрации гомоцистеина на 1 мкмоль/л приводило к повышению риска сосудистых осложнений на 10%.

Гипергомоцистеинемия занимает ведущее место в структуре тромбофилии у пациенток с СПП, гестозами, развитии ПОНРП и тромбоэмболических осложнений во время беременности [Макацария А.Д. и др., 2003].

Важно отметить, что гипергомоцистеинемия считается достаточно легко модифицируемым фактором риска. Уровень гомоцистеина в плазме крови можно снизить, принимая витамины B_6, B_{12} и фолиевую кислоту. Существуют данные об обратимости проатерогенных изменений, возникающих при снижении уровня гомоцистеина. Так, J. Peterson и соавт. (1998) показали замедление прогрессирования стеноза сонных артерий при применении витаминотерапии.

29.7.1. Пороки развития плода, связанные с гипергомоцистеинемией. Профилактика

Несмотря на значительные успехи общей современной пренатальной диагностики, дефекты нервной трубки (ДНТ) по-прежнему остаются одними из самых распространенных врожденных пороков развития. Ежегодно в США регистрируется 1 случай ДНТ на 1 тыс. беременностей, при этом 4 тыс. беременностей в год прерываются (включая самопроизвольный выкидыш и искусственный аборт) из-за нарушений развития ЦНС плода. Частота развития ДНТ варьирует от 2 на 1 тыс. новорожденных в Мексике и Ирландии до 0,2 на 1 тыс. новорожденных в Финляндии и Японии. Частота рецидивов при дальнейших беременностях составляет 2%. Впервые ДНТ описали еще древние египтяне. Первым автором изображения *spina*

bifida (1641) стал Nicholas Tulp, ученик Рембрандта. Ежегодно частота выявления ДНТ в России — 0,45%; смертность вследствие ДНТ — 300 новорожденных, что составляет 2% от детской смертности.

Большинство случаев развития ДНТ — результат нарушений закрытия концов нервной трубки или повторного открытия. Нервная трубка у человека формируется из эктодермы. Замыкание нервной трубки происходит на 21–28-й день после зачатия. В этот период женщина еще не знает о беременности. При нарушении процессов формирования нервной трубки формируются анэнцефалия или *spina bifida,* в зависимости от места появления дефекта. Клиническая картина *spina bifida* может проявляться параличом нижних конечностей, мочевого пузыря, прямой кишки и т.д.

На возникновение ДНТ влияют наследственные и внешней среды факторы. Среди наследственных особенностей можно выделить половые и этнические различия, повышенную степень конкордантности среди монозиготных близнецов, мутации генов и хромосомные нарушения. Лишь незначительное количество ДНТ считается результатом хромосомных нарушений. К приобретенным факторам, способным приводить к развитию ДНТ, относятся сахарный диабет, гипертермия, прием вальпроевой кислоты и других антиконвульсантов, употребление алкоголя, курение. Среди лекарственных препаратов, нарушающих обмен фолатов и тем самым повышающих риск появления ДНТ, выделяют *триметаприм, сульфасалазин, метанол, карбамазепин, фенитоин и т.д.* Нельзя не учитывать в анамнезе факт рождения детей с ДНТ, а также наследственность к этой патологии. Определенную роль могут также играть место проживания, время года, в которое произошло зачатие, возраст матери, социально-экономические факторы, а также диета.

Одним из первых факторов риска развития *spina bifida* был признан алиментарный. Так, ученый Stein отметил высокую частоту *spina bifida* у 18-летних юношей, поступающих на военную службу. Было выявлено, что все они рождены во время голода в конце Второй мировой войны. В дальнейшем Hibbard и Smithells показали, что женщины, родившие детей с ДНТ, во время беременности испытывали дефицит витаминов. После начала приема мультивитаминных комплексов частота рецидивов при дальнейших беременностях резко сократилась.

Несмотря на то что ДНТ известны человеку с древних времен, до сих пор не ясны все механизмы их развития, хотя уже не вызывает сомнений, что большое значение имеют генетические факторы, дефицит фолатов и витамина B_{12}, гипергомоцистеинемия. Результатом ряда описательных и экспериментальных исследований также стал вывод о том, что прием мультивитаминов или фолиевой кислоты предотвращает развитие ДНТ. Одним из них было мультицентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование, проведенное Medical Research Council в Великобритании, направленное на выявление возможного влияния приема мультивитаминов и фолиевой кислоты на частоту рецидивов ДНТ. В эксперименте использовалось четыре схемы: ежедневный прием фолиевой кислоты в дозе 4 мг/сут; фолиевой кислоты в комплексе с другими витаминами; витаминов без фолиевой кислоты и плацебо. В группах, принимающих фолиевую кислоту, было выявлено достоверное снижение частоты рецидивов ДНТ на 72%.

В рандомизированном исследовании, проведенном в Венгрии, беременные принимали 800 мкг/сут фолиевой кислоты. Контрольная группа использовала плацебо. Однако эффекта от приема фолиевой кислоты в этой дозе выявлено не было. Оба исследования проводились на популяциях с высокой частотой развития ДНТ.

R.P. Steegers-Theunissen и соавт. (1991) впервые предположили возможную заинтересованность нарушения фолатзависимых процессов обмена гомоцистеина в развитии ДНТ. Авторы показали, что концентрация гомоцистеина в амниотической жидкости у новорожденных, родившихся с ДНТ, была выше, чем у контрольной группы. Прием фолиевой кислоты, в свою очередь, снижает концентрацию гомоцистеина в плазме крови беременных.

N.M. Van der Put и соавт. (1995) в семьях с нарушениями нервной трубки в Дании выявили повышенную частоту полиморфизма фермента MTHFR C677T. Мутация была обнаружена у матерей (16%), отцов (10%) и новорожденных со *spina bifida* (13%), по сравнению с 5% в контрольной группе. В данном исследовании было показано, что риск развития *spina bifida* повышается в 7 раз при сочетании гомозиготной мутации у матери и у плода. Это подтверждает влияние нарушения обмена гомоцистеина у самого плода на развитие ДНТ.

Большинство исследований последних лет демонстрирует роль нарушений в обмене фолатов и в метиониновом цикле: поскольку они неразрывно связаны друг с другом, то и дефекты любого кофактора (витаминов группы В, фолатов) и фермента(-ов), которые могут быть как приобретенными, так и генетически

обусловленными, ведут в итоге либо к гипергомоцистеинемии, либо к стертым/выраженным формам фолатдефицитных состояний.

Молекулярные механизмы развития ДНТ вследствие дефицита фолатов могут включать недостаточное метилирование (гипометилирование) ДНТ и важнейших метаболитов развивающегося эмбриона и/или нарушения в процессах пролиферации, модификации и апоптоза нервных клеток. Дефицит фолатов в пролиферирующих клетках ведет к разъединению нуклеотидов ДНК, способствует повышению частоты хромосомных аберраций, нарушению конформации ДНК и расхождению хромосом. Отсюда и более высокий риск рождения детей с синдромом Дауна.

Многие патологические эффекты дефицита фолатов связаны с повышением в плазме уровня гомоцистеина. Было отмечено, что у женщин с дефицитом фолатов, особенно в сочетании с мутациями ферментов, участвующих в обмене гомоцистеина, чаще отмечается рождение детей с ДНТ и синдромом Дауна.

Если роль фолатов в развитии ДНТ известна уже более 40 лет, то роль витаминов (вит.) B_{12} и B_6 была установлена позже: внутриклеточный вит. B_{12} действует как фактор реметилирования гомоцистеина в метионин при участии фермента метионинсинтетазы. Дефицит вит. B_{12}, таким образом, может стать причиной гипергомоцистеинемии, хотя в крови концентрация фолатов бывает нормальной или даже повышенной: такой феномен известен как «ловушка метил-фолатов».

Следует подчеркнуть, что сочетание гипергомоцистеинемии и дефицита фолатов (вит. группы В, особенно вит. B_6) — мощный фактор риска развития не только ДНТ, но и сосудистых осложнений (венозных и артериальных тромбозов, гестоза, ПОНРП, фетоплацентарной недостаточности и СЗРП, антенатальной гибели плода, ранних и поздних выкидышей) (схема 29.18).

Витамин B_6 в форме пиридоксаль-5-фосфата участвует в транссульфатировании гомоцистеина в цистеин с помощью фермента цистатионин-β-синтетазы. Вообще, относительно регуляции концентрации гомоцистеина следует заметить, что, как уже указывалось, метаболизм гомоцистеина неразрывно связан с метиониновым циклом (схема 29.19).

Синтез гомоцистеина, цитотоксичной аминокислоты, в больших концентрациях является результатом образования лабильных метильных групп. Несмотря на то что во всех клетках происходит образование гомоцистеина как продукта метионинового цикла, различие заключается в наличии путей его утилизации.

Схема 29.18. Интегральная роль тромбофилии в формировании осложнений со стороны материнского и плодового организма

akusher.in.ua

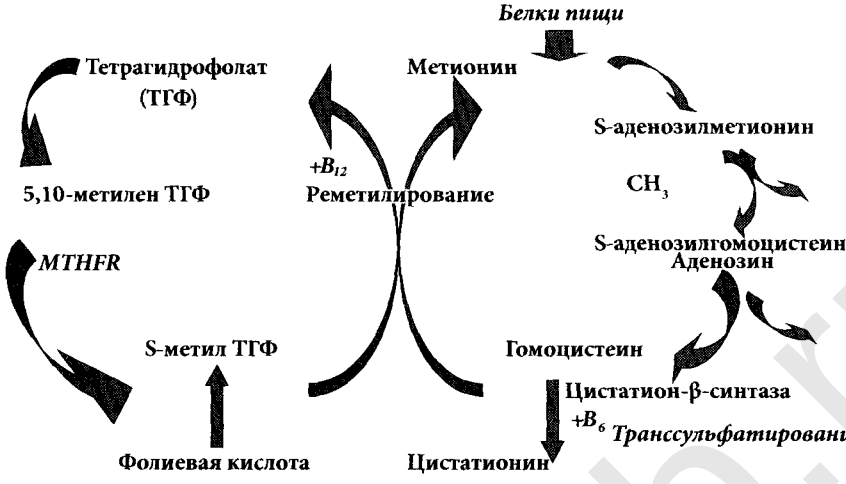


Схема 29.19. Метаболизм гомоцистеина

Большинство клеток и тканей могут реметилировать гомоцистеин (при участии фолатов, витамина B_{12}), но лишь некоторые клетки способны осуществлять процессы транссульфатирования. Этим, по-видимому, объясняется высокая эффективность фолиевой кислоты и витаминов группы В в снижении уровня гомоцистеина в плазме крови.

Обменные процессы с участием гомоцистеина протекают в мозге менее активно, чем в других тканях. В нервной ткани особенно тесно переплетены метаболизм фолатов и гомоцистеина. Концентрация 5-метилтетрагидрофолата в цереброспинальной жидкости в 5 раз ниже, чем в крови, таким образом, мозг особенно чувствителен к нехватке фолатов. Реметилирование гомоцистеина в метионин и формирование «АдоМет» обеспечивает метильными группами все жизненно важные процессы, происходящие в нервной системе.

Для протекания реакций с участием метионинсинтаза мозгу также необходим кобаламин. Это объясняется тем, что метионин-синтаза в нервной системе — единственный фермент, способный реметилировать гомоцистеин в метионин. В случае инактивации метионинсинтазы концентрация S-аденозилгомоцистеина в мозге возрастает в несколько раз.

Реакции транссульфатирования в мозге не приводят к удалению гомоцистеина, так как само транссульфатирование неполное. Активность цистатион-β-синтазы в мозге составляет лишь 20% от таковой (например, в печени), а активность цистатионазы и того ниже, если не равна нулю. В эксперименте было показано, что клетки астроглии не способны переводить метионин или гомоцистеин в цистеин. При этом в мозге отмечается повышенное по сравнению с другими тканями содержание цистатионина.

Нервная ткань использует следующие механизмы для поддержания концентрации гомоцистеина на должном уровне: 1) реметилирование с участием метионинсинтазы при нормальном содержании кобаламина и фолатов; 2) переход гомоцистеина в цистатионин под действием цистатион-β-синтазы. Цистатионин менее токсичный для мозга продукт; 3) экспорт гомоцистеина в кровь.

В нервной системе, как и в других органах, отрицательные изменения обмена гомоцистеина представляют собой результат генетических нарушений, приема различных лекарственных препаратов и других приобретенных факторов.

Гомоцистеин оказывает на нервную систему как прямой, так и опосредованный эффект. Известно, что гомоцистеин, цистеин и другие серосодержащие вещества действуют как агонисты N-метил-D-аспартат подтипа глутамат-рецепторов. Через влияние на эти рецепторы нервных клеток гомоцистеин, выступая в роли нейротрансмиттера, оказывает нейротоксическое воздействие. Гомоцистеин представляет себя как агонист глутаматных рецепторов, выступая еще и частичным агонистом рецепторов глицина. Однако при нормальных концентрациях гомоцистеина его влияние на эти рецепторы, а следовательно, и токсический эффект не наблюдаются. При таких состояниях, как инсульт и травма мозга, когда концентрация глицина возрастает, даже незначительные концентрации гомоцистеина начинают оказывать выраженное нейротоксическое воздействие. К токсичному для нервной ткани относится и действие свободных радикалов,

формирующихся при повышении концентрации гомоцистеина.

Среди всех известных генетических причин гипергомоцистеинемии наиболее частой считается MTHFR C677T. Было показано, что при наличии мутации MTHFR C677T у плода повышается частота развития не только ДНТ, но и таких патологий, как «заячья губа», «волчья пасть», пороки сердца.

Повышение концентрации гомоцистеина само по себе может приводить к поражению нервной ткани. Помимо этого среди важного механизма развития неврологических нарушений выделяют снижение синтеза метионина и S-аденозилметионина. Последний участвует в более чем 100 реакциях метилирования липидов, ДНК и белков. Отмечено развитие таких патологических изменений, как расширение желудочков мозга, микрогирия, периваскулярные изменения, демиелинизация и макрофагальная инфильтрация, глиоз и астроцитоз. Возможно также развитие шизофрении, окклюзии вен сетчатки, варикозного расширения вен, диабетический ретинопатии и различных акушерских осложнений.

В последние годы заметна тенденция к генетической селекции в отношении генотипа MTHFR. Исследования показали, что частота гомозиготного генотипа среди популяции подростков Испании значительно возросла. Это связано с активным использованием фолатов во время беременности в течение последних двух декад, что значительно снизило частоту выкидышей при наличии мутации у плода *in utero*. Наиболее подвержены развитию дефицита фолатов дети, женщины во время беременности и пожилые люди. Однако в развитых странах в связи с профилактическим приемом фолиевой кислоты различий между возрастными группами не отмечается.

Гипергомоцистеинемия при гомозиготной форме мутации MTHFR может стать причиной таких осложнений беременности, как ПОНРП, СПП и преэклампсия. Риск развития этих осложнений увеличивается при сочетании с другими формами тромбофилии (мутация протромбина, FV Leiden и др.).

Фолатный статус у темнокожих и латиноамериканцев значительно ниже, чем у европейцев. Этнические различия более выражены среди женщин, чем среди мужчин. Отмечено, что, несмотря на риск развития дефицита фолатов во время беременности, в целом концентрация фолатов в крови у женщин выше, чем у мужчин.

Концентрация гомоцистеина в крови беременной на 50–60% ниже, чем вне беременности. К возможным причинам снижения концентрации гомоцистеина относятся гемодилюция, повышение синтеза стероидов, потребление метионина и гомоцистеина растущим плодом.

В крови женщин, использующих ОК, концентрация вит. А повышена, а вит. B_{12} и фолиевой кислоты — снижена. Оральные контрацептивы, содержащие менее 50 мкг эстрогенов (а все современные препараты содержат не более 35 мкг эстрогенов), нарушают кинетику фолатов. Таким образом, риск развития ДНТ и других осложнений беременности, связанных с дефицитом фолатов, витаминов группы В и гипергомоцистеинемией, выше у пациенток, которые забеременели сразу после прекращения длительного приема ОК, особенно при наличии генетических мутаций (MTHFR C677T и др.) и в отсутствие дополнительного приема фолиевой кислоты и витаминов группы В.

Если исследований, посвященных роли дефектов фолатов и гипергомоцистеинемии в генезе развития ДНТ, на сегодняшний день проведено относительно немало, то изучения, посвященные роли витамина B_{12} и дефектам реметилирования с участием кобаламина, стали проводиться в последние 5–10 лет.

Низкий уровень витамина B_{12} встречается не так часто, как дефицит фолатов. Так, поступающий с пищей вит. B_{12}, абсорбируется в кишечнике (в среднем около 4 мкг) с запасом, покрывающим суточную потребность в организме (1 мкг). Депо витамина B_{12} в организме, составляющее 2000–5000 мкг, считается достаточным для обеспечения потребностей организма даже в условиях нехватки потребления витамина B_{12} с пищей в течение определенного времени (по некоторым данным, этот запас в отсутствие абсорбции в кишечнике полностью расходуется за 4 года). Однако если имеет место скрытый дефицит витамина B_{12}, как правило, вследствие проблем с абсорбцией в кишечнике (мальабсорбция, гельминтозы и др.), то риск развития ДНТ у плода многократно повышается.

К причинам развития дефицита кобаламина относятся

1. **Алиментарные факторы:** вегетарианство; дети, рожденные и питающиеся молоком матерей с дефицитом кобаламина.
2. **Мальабсорбция**
   - **Нарушение абсорбции, опосредованной внутренним фактором:** пернициозная анемия (отсутствие секреции внутреннего фактора), инфекционные заболевания, бактериальная контаминация тонкой кишки, гельминтозы (*Diphyllobotrium latum*), приоб-

ретенные заболевания тонкой кишки (*спру*), операции на тонкой кишке (резекция), нарушения захвата энтероцитами, влияние лекарств (например, колхицина), синдром Золингера—Эллисона.

- **Нарушение выделения кобаламина из пищи:** мальабсорбция кобаламина с пищей, атрофический гастрит, операции на желудке, нарушения секреции соляной кислоты.

3. **Нарушения обмена и транспорта кобаламина:** приобретенные, влияние оксида азота, наследственные, дефицит транскобаламина II, мутации *Cbl*.

Для дефицита вит. B_{12} также характерна мегалобластная анемия, которая подвергается обратному развитию при назначении вит. B_{12} в суточной дозе 1 мкг. Следует учитывать, что назначение фолатов в такой ситуации не исключает «маскировку» дефицита вит. B_{12}, поскольку исчезают признаки мегалобластной анемии. В то же время изолированный дефицит вит. B_{12} может стать причиной не только развития ДНТ, но и выраженных неврологических нарушений вследствие демиелинизации в центральной и периферической нервной системе.

Исследование M. Paskal и соавт., изучавших концентрации вит. B_{12} в плазме крови матерей, родивших детей со *spina bifida*, продемонстрировали, что снижение концентрации вит. B_{12} в материнской сыворотке крови менее 185 пмоль/л связано с 3,5-кратным увеличением риска рождения ребенка со *spina bifida*. Средние концентрации вит. B_{12} у матерей группы *spina bifida* были на 21% меньше по сравнению с контрольной группой, в то время как различий между концентрациями фолатов в сыворотке крови и эритроцитах, вит. B_6 и гомоцистеина не наблюдалось. Эти данные подтверждают многофакторность происхождения ДНТ и необходимость включения вит. B_{12} наряду с фолатами в профилактику ДНТ плода.

Витаминопрофилактика фолатами и витаминами группы В, а также коррекция диеты значительно снижают частоту развития пороков нервной трубки у плода. При этом терапия, направленная на снижение концентрации гомоцистеина, должна быть начата еще до зачатия, так как смыкание нервной трубки приходится на 21-й и 27-й день после зачатия. Другие органы плода (например, один из них — сердце) закладываются позже, однако при некоррелированной гипергомоцистеинемии могут развиться и пороки их развития. Среди прочих патологий плода при гипергомоцистеинемии наиболее часто встречаются «заячья губа» и «волчья пасть», пороки сердца, мочевыводящего тракта и конечностей.

Особую группу риска по дефициту фолатов и витаминам группы В составляют пациентки, длительное время получавшие гормональную контрацепцию, а также курящие, злоупотребляющие кофе (более 5 чашек) и, безусловно, пациентки с генетическими факторами — мутацией MTHFR, цистатион-β-синтазы, транскобаламина, мальабсорбцией, несбалансированным питанием, диагностированной гипергомоцистеинемией и ДНТ плода в анамнезе. Следует учитывать также, что до 80% женщин в возрасте от 18 до 40 лет имеют субоптимальные концентрации фолатов в крови.

Профилактика ДНТ приобрела масштабы Национальных программ здоровья во многих развитых странах. Некоторые страны, такие как США и Канада, ввели в действие программу по обогащению зерновых фолатами, прежде всего для снижения риска рождения детей с патологией нервной трубки. На фоне этого количество новорожденных с ДНТ уменьшилось на 19% [Honein M.A. et al., 2001]. Ряд стран предпочитает обогащению продуктов программы, направленные на увеличение использования фолатсодержащих препаратов женщинами детородного возраста.

Добавление вит. B_{12} в 1981 г. и фолиевой кислоты в 1987 г. к крупам, которые употреблялись на завтрак (фортификация зерновых), что является важной составной ирландской диеты (образа питания), стало причиной снижения частоты рождения детей с ДНТ в Дублине с 4,7 до 1,3 на 1 тыс. новорожденных. В то же время более 75% случаев ДНТ, по данным многоцентрового исследования, проведенного в 33 клинических центрах Англии (обследовано 1817 женщин), можно предотвратить с помощью назначения фолиевой кислоты.

Актуальными вопросами оптимальной профилактики ДНТ плода считаются длительность и дозы применения фолиевой кислоты. Согласно рекомендациям различных международных организаций (включая Food and Drug Administration, США, March of Dimes CDC-Alanta — Spina Bifida Association Public Health Service, National Academy of Science Dpto. Salud, Reino Unido Junta de Sanidad y Consumo de Espana, 2001), женщины с не отягощенным по ДНТ анамнезом должны получать 400 мкг фолиевой кислоты в сочетании с 2 мкг вит. B_{12} как минимум за 1 мес. до зачатия и на протяжении не менее I триместра беременности.

Учитывая последние данные о роли вит. B_{12}, важно, чтобы помимо фолиевой кислоты препараты включали вит. B_{12}.

На сегодняшний день к таким препаратам относится Фолибер («Италфармако», Италия), содержащий в 1-й таблетке рекомендуемую суточную дозу как фолатов, так и вит. B_{12} для эффективной профилактики ДНТ плода.

Фолибер — препарат для эффективной профилактики ДНТ у планирующих беременность и беременных женщин:

- достоверно снижает риск развития ДНТ на 50–70%;
- содержит 400 мкг ФК и 2 мкг вит. B_{12};
- должен применяться как минимум 1 мес. до зачатия и на протяжении I триместра беременности.

Безусловно, у пациенток с ДНТ плода в анамнезе, тяжелыми гестозами, выкидышами в анамнезе, необходимо обследование, в частности определение концентрации гомоцистеина, в ряде случаев выявление генетических мутаций, MTHFR, транскобаламина и др.

Терапия предполагает более высокие дозы фолиевой кислоты (4–6 мг/сут) и 1 мг вит. B_{12}, B_6 (при дефиците пиридоксальфосфата). Поскольку дефицит B_{12} чаще обусловлен мальабсорбцией, то рекомендовано парентеральное введение вит. B_{12} в течение одной недели, в последующем с переходом на пероральный режим приема витаминов группы В (содержащих не менее 1 мг вит. B_{12}) с сохранением ежемесячно недельного курса парентерального введения вит. B_{12}.

Таким образом, профилактические дозы фолиевой кислоты и вит. B_{12} (как в препарате Фолибер) показаны каждой пациентке, планирующей беременность.

Более высокие дозы должны подбираться индивидуально. Эффект необходимо контролировать по уровням гомоцистеина (который должен снижаться до нормативных значений) и метилмалоновой кислоты (отражает динамику повышения концентрации вит. B_{12}).

Литература

Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Баймурадова С.М. и др. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности. — М.: Триада-Х, 2005. — 215 с.

Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.

Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д. Метаболический синдром и тромбофилия — состояния высокого риска у беременных // Р.М.Ж. — 2006. — С. 53–60.

Пшеничникова Т.Б., Пшеничникова Е.Б. Оптимизация ведения женщин с синдромом поликистозных яичников, метаболическим синдромом и тромбофилией // Р.М.Ж. — 2006. — С. 49–52.

Agirbasli M. Pivotal role of plasminogen-activator inhibitor 1 in vascular disease // Int. J. Clin. Pract. — 2005. — V. 59 (1). — P. 102–106.

Allaart C.F., Poort S.R., Rosendaal F.R. et al. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect // Lancet. — 1993. — V. 341 (8838). — P. 134–138.

Almasy L., Soria J.M., Souto J.C. et al. A locus on chromosome 2 influences levels of tissue factor pathway inhibitor: results from the GAIT study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2005. — V. 25 (7). — P. 1489–1492.

Ameziane N., Seguin C., Borgel D. et al. The -33T->C polymorphism in intron 7 of the TFPI gene influences the risk of venous thromboembolism, independently of the factor V Leiden and prothrombin mutations // Thromb. Haemost. — 2002. — V. 88 (2). — P. 195–199.

Arruda V.R., Annichino-Bizacchi J.M., Goncalves M.S. et al. Prevalence of prothrombin gene variant (nt20201A) in venous thrombosis and arterial disease // Thromb. Haemost. — 1997. — V. 78. — 1430–1433.

Bang C.O., Park H.K., Ahn M.Y. et al. 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and insertion/deletion polymorphism of the tissue-type plasminogen activator gene in atherothrombotic stroke // Cerebrovasc. Dis. — 2001. — V. 11 (4). — P. 294–299.

Bayston T.A., Ireland H., Olds R.J. et al. A polymorphism in the human coagulation factor V gene // Hum. Mol. Genet. — 1994. — V. 3 (11). — P. 2085.

Bertina R.M. Elevated clotting factor levels and venous thrombosis // Pathophysiol. Haemost. Thromb. — 2003/2004. — V. 33 (5–6). — P. 395–400.

Bertina R.M., Koeleman B.P., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C // Nature. — 1994. — V. 369 (6475). — P. 64–67.

Bertina R.M., Poort S.R., Vos H.L. et al. The 46C->T polymorphism in the factor XII gene (F12) and the risk of venous thrombosis // J. Thromb. Haemost. — 2005. — V. 3 (3). — P. 597–599.

Bick R.L. Bisorders of thrombosis and haemostasis // Clinical. and laboratory practice. — 3th ed. — USA: Lippincott Williams and Walkins, 2002. — P. 446.

Brattstrom L., Lindgren A., Israelsson B. et al. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects // J. Intern. Med. — 1994. — V. 236 (6). — P. 633–641.

Burr D., Doss H., Cooke G.E. et al. A meta-analysis of studies on the association of the platelet PlA polymorphism

akusher.ru

of glycoprotein IIIa and risk of coronary heart disease // Stat. Med. — 2003. — V. 22 (10). — P. 1741–1760.

Burzotta F., Paciaroni K., De Stefano V. et al. G20210A prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes: a phenotype-specific meta-analysis of 12 034 subjects // Heart. — 2004. — V. 90 (1). — P. 82–86.

Cadroy Y., Sie P., Boneu B. Frequency of a defective response to activated protein C in patients with a history of venous thrombosis // Blood. — 1994. — V. 83 (7). — P. 2008–2009.

Carter A.M., Catto A.J., Grant P.J. Association of the alphafibrinogen Thr312Ala polymorphism with poststroke mortality in subjects with atrial fibrillation // Circulation. — 1999. — V. 99. — P. 2423–2426.

Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E. et al. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls // Arch. Neurol. — 2004. — V. 61 (11). — P. 1652–1661.

Castaman G., Faioni E.M., Tosetto A. et al. The factor V HR2 haplotype and the risk of venous thrombosis: a meta-analysis // Haematologica. — 2003. — V. 88 (10). — P. 1182–1189.

Ceelie H., Bertina R.M., van Hylckama V.A. et al. Polymorphisms in the prothrombin gene and their association with plasma prothrombin levels // Thromb. Haemost. — 2001. — V. 85. — P. 1066–1070.

Chen C.H., Eng H.L., Chang C.J. et al. 4G/5G promoter polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1, lipid profiles, and ischemic stroke // J. Lab. Clin. Med. — 2003. — V. 142 (2). — P. 100–105.

Cooper D.N., Krawezak M. Venous thrombosis from genes to clinical medicine // BIOS. — USA: Scientific Publishers Ltd., 1997. — P. 352.

Cui J. et al. Fatal haemorrhage and incomplete block to embryogenesis in mice lacking coagulation factor V // Nature. — 1996. — V. 384. — P. 66–68.

Dahlback B. Human coagluation factor V purification and thrombin-catalyzed activation // J. Clin. Invest. — 1980. — V. 66 (3). — P. 583–591.

Dahlback B. Physiological anticoagulation. Resistance to activated protein C and venous thromboembolism // J. Cli. Invest. — 1994. — V. 94. — P. 923–927.

Dahlback B., Carlsson M., Svensson P.J. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — V. 90 (3). — P. 1004–1008.

Dahlback B., Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — V. 91 (4). — P. 1396–1400.

Dahlback B., Villoutreix B.O. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2005. — V. 25 (7). — P. 1311–1320.

Dahm A., Van Hylckama V.A., Bendz B. et al. Low levels of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) increase the risk of venous thrombosis // Blood. — 2003. — V. 101 (11). — P. 4387–4392.

Dai K., Gao W., Ruan C. The sma I polymorphism in the von Willebrand factor gene associated with acute ischemic stroke // Thromb. Res. — 2001. — V. 104. — P. 389–395.

de Fouw N.J., van Tilburg N.H., Haverkate F. et al. Activated protein C accelerates clot lysis by virtue of its anticoagulant activity // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 1993. — V. 4. — P. 201–210.

De Stefano V., Rossi E., Paciaroni K. et al. Different circumstances of the first venous thromboembolism among younger or older heterozygous carriers of the G20210A polymorphism in the prothrombin gene // Haematologica. — 2003. — V. 88 (1). — P. 61–66.

Di Castelnuovo A., de Gaetano G., Benedetta Donati M. et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa polymorphism and coronary artery disease: implications for clinical practice // Amer. J. Pharmacogenomics. — 2005. — V. 5 (2). — P. 93–99.

Dizon-Townson D.S., Meline L., Nelson L.M. et al. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — V. 177 (2). — P. 402–405.

Dizon-Townson D.S., Nelson L.M., Easton K. et al. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — V. 175 (1). — P. 902–905.

Doix S., Mahrousseh M., Jolak M. et al. Factor V Leiden and myocardial infarction: a case, review of the literature with a meta-analysis // Ann. Cardiol. Angeiol. — 2003. — V. 52 (3). — P. 143–149.

Dolan G., Neal K., Cooper P. et al. Protein C, antithrombin III and plasminogen: effect of age, sex and blood group // Brit. J. Haematol. — 1994. — V. 86 (4). — P. 798–803.

Duering C., Kosch A., Langer C. et al. Total tissue factor pathway inhibitor is an independent risk factor for symptomatic paediatric venous thromboembolism and stroke // Thromb. Haemost. — 2004. — V. 92 (4). — P. 707–712.

Ebert R.F. Index of Variant Human Fibrinogen. — USA, Florida, Boca Raton: CRC Press, 1994.

Endler G., Mannhalter C. Polymorphisms in coagulation factor genes and their impact on arterial and venous thrombosis // Clin. Chim. Acta. — 2003. — V. 330 (1–2). — P. 31–55.

Fedi S., Sofi F., Brogi D. et al. Low protein Z plasma levels are independently associated with acute coronary syndromes // Thromb. Haemost. — 2003. — V. 90 (6). — P. 1173–1178.

Folsom A.R., Cushman M., Tsai M.Y. et al. A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors // Blood. — 2002. — V. 99 (8). — P. 2720–2725.

Fontana P., Dupont A., Gandrille S. et al. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects // Circulation. — 2003. — V. 108 (8). — P. 989–995.

Gallimore M.J., Harris S.L., Jones D.W. et al. Plasma levels of factor XII, prekallikrein and high molecular weight kininogen in normal blood donors and patients having suffered venous thrombosis // Thromb. Res. — 2004. — V. 114 (2). — P. 91–96.

Gandrille S., Borgel D., Eschwege-Gufflet V. et al. Identification of 15 different candidate causal point mutations and three polymorphisms in 19 patients with protein S deficiency using a scanning method for the analysis of the protein S active gene // Blood. — 1995. — V. 85 (1). — P. 130–138.

Ginsburg D. Identifying novel genetic determinants of hemostatic balance // J. Thromb. Haemost. — 2005. — V. 3 (8). — P. 1561–1568.

Girolami A., Scarano L., Tormene D. et al. Homozygous patients with the 20210 G to A prothrombin polymorphism remain often asymptomatic in spite of the presence of associated risk factors // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2001. — V. 7. — P. 122–125.

Girolami A., Simioni P., Girolami B. et al. A novel dysfunctional protein C (protein C Padua 2) associated with a thrombotic tendency: substitution of Cys for Arg-1 results in a strongly reduced affinity for binding of Ca^{2+} // Brit. J. Haematol. — 1993. — V. 85 (3). — P. 521–527.

Glueck C.J., Kupferminc M.J., Fontaine R.N. et al. Genetic hypofibrinolysis in complicated pregnancies // Obstet. Gynecol. — 2001. — V. 97 (1). — P. 44–48.

Greeg I.A. Venous thrombosis in women. Pregnancy, contraceptive pill and hormone replacement therapy. — Parthenon Publishing, 2003. — P. 111.

Gresele P., Page C., Fuster V. et al. Platelets in thrombotic and non-thrombotic disorders. — N.Y.: Cambridge University Press, 2002. — P. 1101.

Hallam P.J., Millar D.S., Krawczak M. et al. Population differences in the frequency of the factor V Leiden variant among people with clinically symptomatic protein C deficiency // J. Med. Genet. — 1995. — V. 32 (7). — P. 543–545.

Hassan H.J., Leonardi A., Chelucci C. et al. Blood coagulation factors in human embryonic-fetal development: preferential expression of the FVII/tissue factor pathway // Blood. — 1990. — V. 76 (6). — P. 1158–1164.

Haywood S., Liesner R., Pindora S. et al. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review // Arch. Dis. Child. — 2005. — V. 90 (4). — P. 402–405.

Henkens C.M., van der Meer J., Hillege J.L. et al. The clinical expression of hereditary protein C and protein S deficiency: a relation to clinical thrombotic risk factors and to levels of protein C and protein S? // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 1993. — V. 4 (4). — P. 555–562.

Hillarp A., Dahlback B., Zoller B. Activated protein C resistance: from phenotype and genotype and clinical practice // Blood Rev. — 1995. — V. 9. — P. 201–212.

Hoibraaten E., Qvigstad E., Andersen T.O. et al. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism-results from a randomized, double-blind, clinical trial // Thromb. Haemost. — 2001. — V. 85 (5). — P. 775–781.

Hoke M., Kyrle P.A., Minar E. et al. Tissue factor pathway inhibitor and the risk of recurrent venous thromboembolism // Thromb. Haemost. — 2005. — V. 94 (4). — P. 787–790.

Holmer S.R., Schunkert H. Adaptive and genetic alterations of the renin angiotensin system in cardiac hypertrophy and failure // Basic. Res. Cardiol. — 1996. — V. 91 (2). — P. 65–71.

Honein M.A., Paulozzi L.J., Mathews T.J. et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects // J.A.M.A. — 2001. — V. 285 (23). — P. 2981–2986.

Incalcaterra E., Hoffmann E., Averna M.R. et al. Genetic risk factors in myocardial infarction at young age // Minerva Cardioangiol. — 2004. — V. 52 (4). — P. 287–312.

Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y.V. et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen // Cell. — 1992. — V. 71 (1). — P. 169–180.

Juul K. et al. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population // Ann. Intern. Med. — 2004. — V. 140 (5). — P. 330–337.

Kanaji T., Okamura T., Osaki K. et al. A common genetic polymorphism (46 C to T substitution) in the 5'-untranslated region of the coagulation factor XII gene

is associated with low translation efficiency and decrease in plasma factor XII level // Blood. — 1998. — V. 91 (6). — P. 2010–2014.

Katayama K., Hashimoto N., Tanaka Y. et al. Identification of a novel amino acid deletion mutation and a very rare single nucleotide variant in a Japanese family with type I antithrombin deficiency // Thromb. Res. — 2005. — V. 116 (3). — P. 215–221.

Kemkes-Matthes B., Matthes K.J. et al. R255h amino acid substitution of protein Z identified in patients with factor V Leiden mutation // Brit. J. Haematol. — 2005. — V. 128 (2). — P. 248–252.

Kim R.J., Becker R.C. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies // Amer. Heart J. — 2003. — V. 146 (6). — P. 948–957.

Kitchens K.S., Alving B.M., Kessler C.M. Consultative haemostasis and thrombosis // Elsivier. Science. — 2002. — P. 617.

Kobbervig C., Williams E. FXIII polymorphisms, fibrin clot structure and thrombotic risk // Biophys. Chem. — 2004. — V. 112 (2–3). — P. 223–228.

Koeleman B.P., Reitsma P.H., Allaart C.F. et al. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families // Blood. — 1994. — V. 84 (4). — P. 1031–1035.

Koster T., Rosendaal F.R., Reitsma P.H. et al. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms — the Leiden Thrombophilia Study (LETS) // Thromb. Haemost. — 1994. — V. 71 (6). — P. 719–722.

Le Flem L., Mennen L., Aubry M.L. et al. Thrombomodulin promoter mutations, venous thrombosis, and varicose veins // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2001. — V. 21 (3). — P. 445–451.

Lensen R., Bertina R.M., Vandenbroucke J.P. et al. High factor VIII levels contribute to the thrombotic risk in families with factor V Leiden // Brit. J. Haematol. — 2001. — V. 114 (2). — P. 380–386.

Libourel E.J., Bank I., Meinardi J.R. et al. Co-segregation of thrombophilic disorders in factor V Leiden carriers; the contributions of factor VIII, factor XI, thrombin actvatable fibrinolysis inhibitor and lipoprotein (a) to the absolute risk of venous thromboembolism // Haematologica. — 2002. — V. 87. — 1068–1073.

Lunghi B., Iacoviello L., Gemmati D. et al. Detection of new polymorphic markers in the factor V gene: association with factor V levels in plasma // Thromb. Haemost. — 1996. — V. 75 (1). — P. 45–48.

Lowe G.D.O., Woodward M., Vessey M.P. et al. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45–64 years: relationship to hormone replacement therapy // Thromb. Haemost. — 2000. — V. 83. — P. 530–535.

Malinow M.R. Homocyst(e)ine, vitamins and genetic interactions in vascular disease // Can. J. Cardiol. — 1999. — V. 15 (l). — P. 31–34.

Michelson A.D. Platelets. — USA: Academic Press, 2002. — P. 956.

Middendorf K., Gohring P., Huehns T.Y. et al. Prevalence of resistance against activated protein C resulting from factor V Leiden is significantly increased in myocardial infarction: investigation of 507 patients with myocardial infarction // Amer. Heart J. — 2004. — V. 147 (5). — P. 897–904.

Morita H., Kurihara H., Sugiyama T. et al. Polymorphism of the methionine synthase gene: association with homocysteine metabolism and late-onset vascular diseases in the Japanese population // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1999. — V. 19 (2). — P. 298–302.

Nichols W.C., Amano K., Cacheris P.M. et al. Moderation of hemophilia A by the factor V R506Q mutation // Blood. — 1996. — V. 88. — P. 1183–1187.

Niessner A., Graf S., Nikfardjam M. et al. Circulating t-PA antigen predicts major adverse coronary events in patients with stable coronary artery disease-a 13-year follow-up // Thromb. Haemost. — 2003. — V. 90 (2). — P. 344–350.

Norstrom E., Thorelli E., Dahlback B. Functional characterization of recombinant FV Hong Kong and FV Cambridge // Blood. — 2002. — V. 100 (2). — P. 524–530.

Nowak-Gottl U., Koch H.G., Aschka I. et al. Rersistence to activated protein C (APCR) in children with venous and arteriel thromboembolism // Brit. J. Haematol. — 1996. — V. 92. — P. 992–998.

Oguzulgen I.K., Ekim N., Erkekol F.O. et al. Is tissue-plasminogen activator gene polymorphism a risk factor for venous thromboembolism in every population? // J. Thromb. Thrombolysis. — 2005. — V. 19 (1). — P. 61–63.

Pabinger I., Kyrle P.A., Heistinger M. et al. The risk of thromboembolism in asymptomatic patients with protein C and protein S deficiency: a prospective cohort study // Thromb. Haemost. — 1994. — V. 71 (4). — P. 441–445.

Pabinger I., Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft fur Thrombose-und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1996. — V. 16 (6). — P. 742–748.

Pauer H.U., Burfeind P., Kostering H. et al. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions // Fertil. Steril. — 2003. — V. 80 (3). — P. 590–594.

Peterson J.C., Spence J.D. Vitamins and progression of atherosclerosis in hyper-homocyst(e)inaemia // Lancet. — 1998. — V. 351 (9098). — P. 263.

Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H. et al. A common denetic variation in the 3'-untraslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and increase in venous thrombosis // Blood. — 1996. — V. 88. — P. 3698–3703.

Reitsma P.H., Ploos van A.H.K., Bertina R.M. Three novel mutations in five unrelated subjects with hereditary protein S deficiency type I // J. Clin. Invest. — 1994. — V. 93 (2). — P. 486–492.

Ridker P.M., Baker M.T., Hennekens C.H. et al. Alu-repeat polymorphism in the gene coding for tissue-type plasminogen activator (t-PA) and risks of myocardial infarction among middle-aged men // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1997. — V. 17 (9). — P. 1687–1690.

Rintelen C., Pabinger I., Knold B. et al. Probability of reccurence of thrombosis in patients with and without factor V Leiden // Thromb. Haemost. — 1996. — V. 75. — P. 229–232.

Rosendaal F.R., Doggen C.J., Zivelin A. et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant // Thromb. Haemost. — 1998. — V. 79. — P. 706–708.

Sanson B.J., Friederich P.W., Simioni P. et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women // Thromb. Haemost. — 1996. — V. 75 (3). — P. 387–388.

Santamaria A., Oliver A., Borrell M. et al. Risk of ischemic stroke associated with functional thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor plasma levels // Stroke. — 2003. — V. 34 (10). — P. 2387–2391.

Sartori M.T., Saggiorato G., Spiezia L. et al. Influence of the Alu-repeat I/D polymorphism in t-PA gene intron 8 on the stimulated t-PA release after venous occlusion // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2003. — V. 9 (1). — P. 63–69.

Schunkert H., Hense H.W., Holmer S.P. et al. Association between a deletion polymorpism of the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy // New Engl. J. Med. — 1994. — V. 330. — P. 1634–1638.

Simioni P., Prandoni P., Lensing A.V. et al. The risk of reccurent venous thromboembolism in patients with an Arg506Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden) // New Engl. J. Med. — 1997. — V. 336. — P. 339–403.

Soria J.M., Almasy L., Souto J.C. et al. A genome search for genetic determinants that influence plasma fibrinogen levels // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2005. — V. 25 (6). — P. 1287–1292.

Souri M., Koseki-Kuno S., Iwata H. et al. A naturally occurring E30Q mutation in the Gla domain of protein Z causes its impaired secretion and subsequent deficiency // Blood. — 2005. — V. 105 (8). — P. 3149–3154.

Staessen J.A., Kuznetsova T., Wang J.G. et al. M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk // J. Hypertens. — 1999. — V. 17 (1). — P. 9–17.

Steegers-Theunissen R.P., Boers G.H., Trijbels F.J. et al. Neural-tube defects and derangement of homocysteine metabolism // New Engl. J. Med. — 1991. — V. 324 (3). — P. 199–200.

Steen M. et al. Functional characterization of Factor V Ile359Thr, a novel mutation associated with thrombosis // Blood. — 2004. — V. 103. — P. 3381–3387.

Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Katano K. et al. The true incidence of this pregnancy complication is unknown, because research. Classically, it was believed that aPL antibodies induced thrombosis // Fertil. Steril. — 2005. — V. 84. — P. 331–335.

Tirado I., Fontcuberta J., Soria J.M. Rapid detection of the 46C -> T polymorphism in the factor XII gene, a novel genetic risk factor for thrombosis, by melting peak analysis using fluorescence hybridization probes. Genet. Test // Winter. — 2003. — V. 7 (4). — P. 295–301.

Tollefsen D.M. Does heparin cofactor II modulate atherosclerosis and restenosis? // Circulation. — 2004. — V. 109 (22). — P. 2682–2684.

Tripodi A. Levels of coagulation factors and venous thromboembolism // Haematologica. — 2003. — V. 88 (6). — P. 705–711.

Tsai A.W., Cushman M., Rosamond W.D. et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE) // Amer. J. Med. — 2002. — V. 113 (8). — P. 636–642.

van der Put N.M., Steegers-Theunissen R.P., Frosst P. et al. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida // Lancet. — 1995. — V. 346 (8982). — P. 1070–1071.

van Dijk K., van der Bom J.G., Fischer K. et al. Do prothrombotic factors influence clinical phenotype of severe haemophilia? // Thromb. Haemost. — 2004. — V. 92 (2). — P. 305–310.

van Hylckama V.A., van der Linden I.K., Bertina R.M. et al. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis // Blood. — 2000. — V. 95. — 3678–3682.

Vandenbroucke J.P., Koster T., Driet E. et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation // Lancet. — 1994. — V. 344. — P. 1453–1457.

Wang W.B., Fu Q.H., Ding Q.L. et al. Characterization of molecular defect of 13387-9delG mutated antithrombin in inherited type I antithrombin deficiency // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2005. — V. 16 (2). — P. 149–155.

Water N., Tan T., Ashton F. et al. Mutations within the protein Z-dependent protease inhibitor gene are associated with venous thromboembolic disease: a new form of thrombophilia // Brit. J. Haematol. — 2004. — V. 127 (2). — P. 190–194.

Weltermann A., Eichinger S., Bialonczyk C. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among patients with high factor IX levels // J. Thromb. Haemost. — 2003. — V. 1 (1). — P. 28–32.

Wiklund P.G., Nilsson L., Ardnor S.N. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts // Stroke. — 2005. — V. 36 (8). — P. 1661–1665.

Yin Z.F., Huang Z.F., Cui J. et al. Prothrombotic phenotype of protein Z deficiency // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — V. 97 (12). — P. 6734–6738.

Zidane M., de Visser M.C., ten Wolde M. et al. Frequency of the TAFI -438 G/A and factor XIIIA Val34Leu polymorphisms in patients with objectively proven pulmonary embolism // Thromb. Haemost. — 2003. — V. 90. — P. 439–445.

Zoller B., Garcia D.F., Hillarp A., Dahlback B. Thrombophilia as a multigenic disease // Haematologica. — 1999. — V. 84. — P. 59–70.

akusher-lib.ru

Научное издание

БЕРЕМЕННОСТЬ ВЫСОКОГО РИСКА

Под редакцией
А.Д. Макацария,
Ф.А. Червенака,
В.О. Бицадзе

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.000945.01.10 от 21.01.2010 г.

Подписано в печать 28.11.14. Формат 84×108/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Minion Pro.
Объем 57,5 печ. л. Тираж 1500 экз. Заказ № 6238

ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6
Тел./факс: (499) 245-45-55
E-mail: miapubl@mail.ru
http://www.medagency.ru
Интернет-магазин: www.medkniga.ru

Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037
E-mail: maxbooks@svitonline.com
Телефоны: +380688347389, 8 (0432) 660510

Отпечатано в ОАО «Тверской полиграфический комбинат»
170024, г. Тверь, проспект Ленина, д. 5

ISBN 978-5-9986-0205-4

akusher-lib.ru