

**СИСТЕМНЫЕ  
СИНДРОМЫ  
В  
АКУШЕРСКО-  
ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ  
КЛИНИКЕ**

Под редакцией  
А.Д. МАКАЦАРИЯ





# ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ тромбозов и тромбоэмболий



## НА СТРАЖЕ SOSУДОВ!

АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ВЫСОКОЙ ТОЧНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

### КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА\*

**Международное непатентованное название:**  
далтепарин натрия.

**Лекарственная форма:**  
раствор для внутривенного и подкожного введения.

**Фармакотерапевтическая группа:**  
антикоагулянтное средство прямого действия.  
**Код АТ:** B01AB04.

**Характеристика:**  
низкомолекулярный гепарин, состоящий из сульфатированных полисахаридных цепочек, имеющих среднюю молекулярную массу 5 000 Д.

**Показания к применению:**

- Лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии;
- Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения

во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью;

- Профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах;
- Профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в т.ч. при состояниях, требующих постельного режима);
- Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ);
- Длительное лечение (до 6 месяцев) с целью предотвращения рецидива венозных тромбозов и легочных тромбоэмболий у больных с онкологическими заболеваниями.

**Способ применения и дозы:**  
см. инструкцию по применению\*

**Противопоказания:**

возможные противопоказания приведены в специальной литературе.

**Побочные действия:**

в среднем у 1% пациентов – кровотечение, гематома в месте инъекции, обратимая нейтропения, тромбоцитопения, аллергические реакции, проходящее повышение активности АСТ и АЛТ.

**Производитель:**

ампулы: Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В., Бельгия,  
шприцы: Пфайзер МФГ. Бельгия Н.В., Бельгия, произведено Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ

**Регистрационный номер:**

П N0147/01 от 14.01.2009,  
П N014647/02 от 16.01.2009,  
П N012506/01 от 13.01.2006

Подробную информацию о препарате смотрите в Инструкции по медицинскому применению препарата Фрагмин\*

\* Инструкция по медицинскому применению препарата Фрагмин® к РУ П N0147/01 от 14.01.2009,  
П N014647/02 от 16.01.2009, П N012506/01 от 13.01.2006.

Представительство корпорации Пфайзер Эйч.Си.Пи. Корпорейшн (США).  
Россия, 109147 Москва, Таганская ул., д. 17–23.  
Тел.: (495) 258-5535 Факс: (495) 258-5538



Фрагмин

# **СИСТЕМНЫЕ СИНДРОМЫ В АКУШЕРСКО- ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ**

**Руководство для врачей**

*Под редакцией  
А.Д. МАКАЦАРИЯ*



Медицинское информационное агентство  
Москва  
2010

УДК 618.2  
ББК 57.16  
С41

**Авторский коллектив:**

А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова, С.В. Акиньшина,  
О.Ю. Панфилова, А.Л. Мищенко, Е.Б. Передеряева,  
Т.Б. Пшеничникова, Д.Х. Хизроева

**С41 Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике:** Руководство для врачей / Под ред. А.Д. Макацария. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. — 888 с.: ил.

ISBN 978-5-8948-1822-1

В руководстве изложены вопросы патогенеза системных синдромов — ДВС-синдрома, синдрома системного воспалительного ответа, антифосфолипидного синдрома, метаболического синдрома, а также роль этих синдромов в развитии акушерских осложнений. Впервые представлена концепция мультисиндромности критических состояний в акушерстве — септического шока, HELLP-синдрома, эклампсии, массивных акушерских кровотечений. Представленные клинико-лабораторные ориентиры для раннего прогнозирования диагностических синдромов, а также принципы патогенетической профилактики и терапии акушерских осложнений с позиций мультидисциплинарного характера их развития.

Для врачей клинической медицины, прежде всего для акушеров-гинекологов, анестезиологов, реаниматологов, а также учащихся медицинских вузов, клинических ординаторов и аспирантов.

**УДК 618.2  
ББК 57.16**

ISBN 978-5-8948-1822-1

© Коллектив авторов, 2010  
© ООО «Медицинское информационное агентство», 2010

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



# ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения .....	10
Предисловие.....	18
<b>Глава 1. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром).....</b>	<b>21</b>
1.1. История развития учения о ДВС-синдроме.....	21
1.2. Основные положения и критерии определения ДВС.....	37
1.3. Этиология и патогенез ДВС-синдрома .....	38
1.3.1. Невоспалительный и воспалительный варианты ДВС-синдрома .....	44
1.4. Стадии ДВС-синдрома .....	50
1.5. Общие положения клинической диагностики ДВС-синдрома .....	56
1.5.1. Клиническая картина острого и подострого ДВС-синдрома .....	59
1.5.2. Клиническая картина хронического ДВС-синдрома.....	62
1.5.3. Фазность течения ДВС-синдрома .....	63
1.6. Понятие о локализованном внутрисосудистом свертывании.....	64
1.6.1. Острое локализованное внутрисосудистое свертывание .....	64
1.6.2. Хроническое локализованное внутрисосудистое свертывание.....	65
1.7. Принципы лабораторной диагностики ДВС-синдрома.....	65
1.7.1. Молекулярные маркеры в диагностике ДВС.....	69
1.7.2. Особенности дифференциальной диагностики и причин массивных кровотечений у больных с врожденными формами геморрагических диатезов .....	75
1.7.3. Клиническое значение исследований тромбоцитарного звена гемостаза для диагностики ДВС-синдрома.....	80
1.8. Лечение ДВС-синдрома.....	81
1.9. Адаптивные изменения в системе гемостаза и ДВС-синдром .....	102
1.9.1. Варианты нарушений гестационной адаптации системы гемостаза.....	112

1.10.	Особенности патогенеза и течения ДВС-синдрома при различных патологических состояниях в акушерской практике.....	117
1.10.1.	Эмболия околоплодными водами как проявление анафилактоидного синдрома беременности.....	120
1.10.2.	Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.....	132
1.10.3.	Синдром мертвого плода .....	140
1.10.4.	Гестоз и ДВС-синдром.....	143
1.10.5.	HELLP-синдром .....	151
1.10.6.	Острый жировой гепатоз .....	155
1.10.7.	Пузырный занос.....	155
1.11.	Гиповолемический шок в акушерской практике .....	156
1.11.1.	Взаимосвязь ДВС-синдрома и геморрагического шока.....	159
1.12.	ДВС-синдром в гинекологической практике .....	161
1.13.	ДВС-синдром в онкологии. Применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в онкологической практике .....	164
1.14.	Клиническое применение НМГ у онкологических больных.....	172
1.15.	ДВС у пациентов с травматическими повреждениями .....	185
1.15.1.	Взаимосвязь ДВС и воспалительных реакций (ССВО).....	188
1.16.	ДВС-синдром и геморрагические диатезы .....	190
1.16.1.	ДВС и заболевания сосудов и системы крови.....	190
1.16.2.	ДВС-синдром и микроангиопатии .....	191
1.16.3.	Врожденные и приобретенные нарушения функции тромбоцитов и ДВС.....	194
1.16.4.	Врожденные и приобретенные сосудистые тромбогеморрагические заболевания и ДВС .....	204
1.16.5.	Диагностика и лечение геморрагических диатезов .....	217
1.17.	Современные взгляды на патогенез, клиническую картину и стратегии лечения ДВС-синдрома .....	220
	<i>Литература</i> .....	230
<b>Глава 2.</b>	<b>Антифосфолипидный синдром (АФС)</b> .....	238
2.1.	Понятие и история вопроса.....	238
2.2.	Диагностические критерии АФС .....	239
2.3.	Классификации АФС.....	242
2.4.	Клинические проявления АФС.....	248
2.4.1.	Неврологические проявления АФС .....	249
2.4.2.	Сердечно-сосудистые проявления АФС.....	252
2.4.3.	Легочные проявления АФС.....	256
2.4.4.	Кожные проявления АФС .....	259
2.4.5.	Поражение почек в рамках АФС.....	261
2.4.6.	Офтальмологические проявления АФС.....	262
2.4.7.	Проявления АФС со стороны печени .....	262
2.4.8.	Акушерские проявления АФС.....	264
2.5.	Патогенез АФС.....	266
2.5.1.	Патогенез осложнений со стороны репродуктивной системы при АФС: тромботические, нетромботические, эндокринные эффекты .....	266
2.5.2.	Патогенез тромбозомболических осложнений при АФС.....	270
2.5.2.1.	Патогенетическое значение различных видов антифосфолипидных антител (АФА) .....	270
2.5.2.2.	Роль эндотелия в патогенезе тромбофилии при АФС .....	280

	2.5.2.3. Взаимодействие АФА с тромбоцитами .....	283
	2.5.2.4. Апоптоз и АФА .....	287
	2.5.2.5. Участие системы комплемента в патогенезе АФС.....	290
	2.5.2.6. Патогенез тромбоза при инфекционно-обусловленном АФС.....	294
	2.5.3. Патогенез инфекционно-обусловленного АФС.....	298
	2.5.4. Патогенез акушерских осложнений при АФС.....	304
2.6.	Диагностика АФС .....	308
2.7.	Принципы терапии АФС.....	314
	2.7.1. Терапия венозных тромбоэмболических осложнений при АФС.....	316
	2.7.2. Терапия артериальных тромбозов при АФС.....	320
	2.7.3. Тактика при рецидивирующих тромбозах у пациентов с АФС.....	321
	2.7.4. Профилактика и лечение акушерских осложнений у пациенток с АФС.....	326
	2.7.4.1. Выбор препарата для профилактики осложнений беременности у пациенток с АФС .....	326
	2.7.4.2. Принципы профилактики акушерских осложнений у пациенток с АФС .....	338
	2.7.4.3. Тактика ведения пациенток с АФС при планировании ЭКО.....	340
	2.7.5. Терапевтическая тактика при бессимптомной циркуляции АФА .....	342
	2.7.6. Терапия при патологии клапанов сердца при АФС .....	343
	2.7.7. Терапевтическая тактика пациентов с АФС и легочной гипертензией .....	345
	2.7.8. Терапия при тромбоцитопении у пациентов с АФС .....	346
2.8.	Течение и прогноз АФС.....	347
	<i>Литература</i> .....	349
<b>Глава 3.</b>	<b>Катастрофический АФС, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром .....</b>	<b>359</b>
3.1.	Катастрофический АФС (КАФС) .....	359
	3.1.1. История вопроса .....	359
	3.1.2. Критерии классификации .....	360
	3.1.3. Клинические проявления .....	362
	3.1.4. Патогенез.....	366
	3.1.4.1. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител в патогенезе АФС и КАФС.....	374
	3.1.4.2. Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе КАФС.....	374
	3.1.4.3. Роль процессов апоптоза в патогенезе АФС .....	377
	3.1.4.4. Роль цитокинов в патогенезе АФС.....	378
	3.1.4.5. Значение инфекции как пускового механизма для развития КАФС. Антигенная мимикрия .....	380
	3.1.4.6. Роль системы гемостаза в патогенезе АФС и КАФС.....	382
	3.1.4.7. Роль тромбоцитов в патогенезе АФС и КАФС .....	383
	3.1.5. Дифференциальная диагностика .....	386
	3.1.6. Принципы терапии .....	388
	3.1.7. Роль КАФС в патогенезе акушерских осложнений.....	394



	3.1.8.	Пути профилактики КАФС.....	401
	3.1.9.	Прогноз .....	402
3.2.		Геларин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ).....	404
	3.2.1.	Понятие о ГИТ.....	404
	3.2.2.	История открытия.....	405
	3.2.3.	Современные представления о ГИТ. Определение и эпидемиология .....	410
	3.2.4.	Молекулярные аспекты патогенеза.....	421
	3.2.5.	Методы лабораторной диагностики.....	426
	3.2.6.	Принципы терапии ГИТ II .....	430
	3.2.7.	Рекомендации по терапии и профилактике ГИТ .....	437
3.3.		Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и гемолитико-уремический синдром (ГУС) .....	439
	3.3.1.	Понятие о тромботической микроангиопатии, ТТП, ГУС.....	439
	3.3.2.	Патогенетические аспекты различных вариантов ГУС/ТТП.....	443
	3.3.3.	Молекулярные основы патогенеза ГУС/ТТП .....	447
	3.3.4.	Механизмы генетической предрасположенности к развитию ГУС/ТТП .....	451
	3.3.5.	Патологоанатомическая картина при ГУС/ТТП.....	456
	3.3.6.	Лабораторная диагностика ГУС/ТТП.....	457
	3.3.7.	Принципы терапии ГУС/ТТП .....	459
		<i>Литература</i> .....	465
<b>Глава 4.</b>		<b>Метаболический синдром (МС). Ожирение. МС и репродуктивная система</b> .....	474
	4.1.	Метаболический синдром (МС).....	474
	4.1.1.	История вопроса .....	474
	4.1.2.	Эпидемиология МС .....	477
	4.1.3.	Генетические механизмы формирования и развития МС .....	479
	4.1.4.	Варианты МС .....	481
	4.1.5.	Этиология и патогенез МС.....	482
	4.1.5.1.	Инсулинорезистентность.....	484
	4.1.5.2.	Молекулярные основы действия инсулина.....	485
	4.1.5.3.	Метаболические эффекты инсулина.....	488
	4.1.5.4.	Генетические основы инсулинорезистентности .....	492
	4.1.5.5.	Основные патогенетические факторы инсулинорезистентности .....	493
	4.1.5.5.1.	Гипергликемия и гиперлипидемия .....	493
	4.1.5.5.2.	Инсулинорезистентность и ожирение.....	495
	4.1.5.5.3.	Развитие инсулинорезистентности при ожирении .....	501
	4.1.5.5.4.	Инсулинорезистентность и дислипидемия.....	509
	4.1.5.5.5.	Инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и ИНСД .....	512
	4.1.5.5.6.	Инсулинорезистентность и артериальная гипертензия .....	513
	4.1.5.5.7.	Метаболический синдром — дисфункция эндотелия, синдром системного воспалительного ответа и фактор риска развития атеросклероза.....	515

	4.1.5.5.8. Метаболический синдром и витаминно-минеральный дисбаланс .....	520
	4.1.5.5.9. Система гемостаза, инсулинорезистентность и ожирение .....	520
4.1.6.	Диагностика МС .....	527
4.1.7.	Основные принципы лечения МС .....	529
4.2.	Ожирение, метаболический синдром и репродуктивная система .....	539
4.2.1.	Метаболический синдром, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), или овариальная гиперандрогения неопухолового генеза, и тромбофилия .....	544
	4.2.1.1. Патогенез СПКЯ .....	547
	4.2.1.2. Клиническая картина СПКЯ .....	563
	4.2.1.3. Диагностика СПКЯ .....	576
	4.2.1.4. Принципы лечения СПКЯ .....	579
4.2.2.	Ожирение, МС и беременность .....	595
4.2.3.	Подготовка к операции кесарево сечение и ведение послеоперационного периода у женщин с ожирением и МС .....	608
	<i>Литература</i> .....	615
<b>Глава 5.</b>	<b>Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве</b> .....	<b>630</b>
5.1.	Понятие о воспалении .....	630
5.2.	История вопроса .....	631
5.3.	Терминология и классификация синдрома системного воспалительного ответа .....	634
5.4.	Молекулярные основы патогенеза синдрома системного воспалительного ответа .....	635
	5.4.1. Роль цитокинов и других медиаторов в развитии синдрома системного воспалительного ответа .....	639
	5.4.2. Сосудистый ответ в условиях системного воспаления, эндотелиальная дисфункция .....	655
	5.4.3. Взаимосвязь процессов воспаления и коагуляции .....	673
5.5.	Септический шок в акушерско-гинекологической практике .....	681
5.6.	Роль иммунной системы и баланса про- и противовоспалительных механизмов в сохранении беременности .....	694
5.7.	Воспалительный ответ, свободные радикалы, окислительный стресс и патология беременности .....	700
5.8.	Импантация, инвазия трофобласта и воспаление .....	705
5.9.	Синдром системного воспалительного ответа и нормальные роды .....	706
5.10.	Синдром потери плода и воспаление .....	711
5.11.	Преждевременное излитие околоплодных вод и синдром системного воспалительного ответа .....	714
5.12.	Гестоз как проявление синдрома системного воспалительного ответа .....	716
	5.12.1. История изучения гестоза .....	717
	5.12.2. Определение и классификация гестозов .....	719
	5.12.3. Факторы риска гестоза .....	720
	5.12.4. Патогенетические аспекты гестоза .....	723
	5.12.5. Повреждение эндотелиальных клеток при гестозе. Маркеры эндотелиальной дисфункции .....	741
	5.12.6. Гестоз и ДВС-синдром .....	748
	5.12.7. Отдаленные перспективы и последствия гестоза .....	751
5.13.	HELLP-синдром и синдром системного воспалительного ответа .....	757

5.14.	Эмболия околоплодными водами как синдром системного воспалительного ответа.....	768
5.15.	Синдром системного воспалительного ответа у плода.....	771
5.16.	Метаболический синдром и синдром системного воспалительного ответа.....	775
	<i>Литература</i> .....	780
<b>Глава 6.</b>	<b>Осложнения гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии и синдром системного воспалительного ответа</b> .....	795
6.1.	Понятие и характеристика оральных контрацептивов (ОК) и ЗГТ.....	795
6.2.	Артериальные и венозные тромбозы.....	798
6.2.1.	Патогенез артериальных и венозных тромбозов .....	798
6.2.2.	Риск венозных тромбозов при применении ОК.....	799
6.2.3.	Факторы, влияющие на риск венозных тромбозов при применении ОК .....	800
6.2.4.	Риск артериальных тромбозов при применении ОК.....	802
6.2.5.	Влияние ЗГТ на риск венозных тромбозов.....	804
6.2.6.	Влияние ЗГТ на риск атеротромботических осложнений .....	807
6.3.	Патогенетические основы влияния гормональных препаратов на риск тромботических осложнений .....	809
6.3.1.	Механизм действия эстрогенов.....	809
6.3.2.	Молекулярные основы эффектов эстрогенов.....	810
6.3.3.	Влияние женских половых гормонов на тонус сосудов .....	812
6.3.4.	Влияние эстрогенов на процессы пролиферации .....	814
6.3.5.	Влияние гормональных препаратов на липидный спектр .....	816
6.3.6.	Современные представления о причинах тромботических осложнений при применении гормональных препаратов .....	818
6.3.7.	Влияние состава и дозы гормональных препаратов на риск тромботических осложнений .....	819
6.3.8.	Гормональная терапия и синдром системного воспалительного ответа .....	821
6.3.9.	Значение изменения уровня С-реактивного белка при гормональной терапии.....	826
6.3.10.	Синдром системного воспалительного ответа и венозный тромбоз .....	830
6.3.11.	Причины повышения базальной активности процессов системного воспаления и их влияние на риск тромботических осложнений при гормональной терапии.....	831
6.3.12.	Значение полиморфизма эстрогеновых рецепторов в развитии тромботических осложнений при приеме гормональных препаратов .....	834
6.3.13.	Влияние женских половых гормонов на систему гемостаза.....	836
6.4.	Осложнения ОК и ЗГТ у пациентов с антифосфолипидным синдромом .....	843
6.5.	Современные представления о применении ОК и ЗГТ .....	846
6.6.	ЗГТ сегодня. Надежды, разочарования и перспективы.....	849
	<i>Литература</i> .....	854
<b>Глава 7.</b>	<b>Системные синдромы и материнская смертность</b> .....	864
7.1.	Понятие о материнской смертности .....	864
7.2.	Причины материнской смертности .....	871
7.2.1.	Тромбоэмболические осложнения.....	871
7.2.2.	Сепсис .....	872



7.2.3.	Кесарево сечение .....	873
7.2.4.	Осложнения при анестезии .....	873
7.3.	Новый взгляд на структуру и причины материнской смертности: системные синдромы как причина материнской смертности .....	874
7.3.1.	Роль генетических форм тромбофилии и АФС в патогенезе гестоза.....	876
7.3.2.	Генетические тромбофилии и АФС как причина тромбоэмболических осложнений в акушерстве.....	879
7.3.3.	Роль ССВО, ДВС-синдрома и метаболического синдрома в патогенезе акушерских осложнений.....	881
7.4.	Патогенетическая классификация причин материнской смертности .....	883
	<i>Литература</i> .....	885

# СОКРАЩЕНИЯ

А	— андростендион
АВР	— активированное время рекальцификации
АГ	— артериальная гипертензия
АГС	— аденогенитальный синдром
АД	— артериальное давление
АДФ	— аденозиндифосфат
АЗКЦ	— антителозависимая клеточная цитотоксичность
АКА	— антикардиолипиновые антитела
аКЛ	— антитела к кардиолипину
Акт	— транскрипционный фактор, протоонкоген
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АНКА, АНА	— антинуклеарные антитела
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АСТ	— аспаратаминотрансфераза
АТ II	— ангиотензин II
АТ III	— антитромбин III
АТ	— антитела
АТ III	— антитромбин III
АТФ	— аденозинтрифосфат
АФА	— антифосфолипидные антитела
а-ФС	— антитела к фосфатидилсерину
АФС	— антифосфолипидный синдром
АХ	— ацетилхолин
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
АЭАТ	— антиэндотелиальные антитела
АЭКА	— антиэндотелиальные клеточные антитела
БАВ	— биологически активные вещества

БГЛ	— большие гранулярные лимфоциты
БИК	— болезнь Иценко—Кушинга
БЛК	— большие лимфоидные кластеры
в/в Ig	— иммуноглобулин для внутривенного введения
ВА	— волчаночный антикоагулянт
ВВЗ	— вирус Varicella-Zoster
ВВИГ	— внутривенный иммуноглобулин
ВГТ	— врожденная геморрагическая телеангиоэктазия
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВМК	— высокомолекулярный кининоген
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВТ	— венозный тромбоз
ВТЭ	— венозный тромбоэмболизм
ВЭБ	— вирус Эбштейна—Барра
ВЭЛ	— внутриэпителиальные лимфоциты
ГА	— гиперандрогения
ГБ	— гипертоническая болезнь
ГГ	— генитальный герпес
ГЗА	— гепаринзависимые антитела
ГИ	— гиперинсулинемия
ГИТ	— гепарин-индуцированная тромбоцитопения
ГКГС	— главный комплекс гистосовместимости
ГК	— глюкокортикоиды
ГКС	— глюкокортикостероиды
Г-КСФ	— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГЛЮТ	— транспортер глюкозы
ГМК	— гладкомышечные клетки
ГМ-КСФ	— гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГнРГ	— гонадотропный рилизинг-гормон
ГР	— гормона роста
ГСГ	— гормонсвязывающий глобулин
ГСПГ	— гепарансульфат протеогликан
ГТФ	— гуанозинтрифосфат
ГУ	— гиперурикемия
ГУС	— гемолитико-уремический синдром
ДАД	— диастолическое артериальное давление
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДВС-синдром	— синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДГК	— докозагексаеновая кислота
ДГТ	— дигидротестостерон
ДГЭА	— дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С	— дегидроэпиандростерон-сульфат
ЖК	— жирные кислоты
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЗГТ	— заместительная гормональная терапия



ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
Ил	— интерлейкин
ИЛ-1Ra	— антагонист рецептора ИЛ-1
ИЛ-6	— интерлейкин-6
ИМ	— инфаркт миокарда
ИМТ	— индекс массы тела
ИНСД	— инсулиннезависимый сахарный диабет
ИНФ	— интерферон
ИП	— изолированное пубархе
иР	— инсулиновый рецептор
ИР	— инсулинорезистентность
ИТП	— индекс тромбодинамического потенциала
ИФН	— интерферон
ИФР-1	— инсулиноподобный фактор роста 1
КА	— коэффициент атерогенности
КАФС	— катастрофический антифосфолипидный синдром
КБС	— коронарная болезнь сердца
КЛ	— кардиолипиды
КЛЦМ	— киназа легких цепей миозина
КМА	— клеточные молекулы адгезии
КоА	— кофермент А (Q)
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
17-КС	— 17-кетостероиды
17-ОП	— 17-оксипрогестерон
КТРГ	— кортикотропин-релизинг-гормон
КЭЭ	— конъюгированные эквин-эстрогены
ЛВП	— липопротеины высокой плотности
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛИФ	— лейкемия-ингибирующий фактор
ЛПа	— липопротеин а
ЛПБ	— липополисахаридсвязывающий белок
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности
ЛППП	— липопротеины промежуточной плотности
ЛПРВ	— ложноположительная реакция Вассермана
ЛПС	— липополисахарид
МА	— максимальная амплитуда (агрегации тромбоцитов)
МНО	— международное нормализованное соотношение
МПА	— медроксипрогестерон ацетат
мРНК	— матричная РНК
МС	— метаболический синдром
МФЯ	— мультифолликулярные яичники
НГ	— нефракционированный гепарин
нДНК	— нативная ДНК

НЛФ	— неполноценность лютеиновой фазы
НМГ	— низкомолекулярный гепарин
НПВС	— нестероидные противовоспалительные препараты
НТГ	— нарушение толерантности к глюкозе
НФГ	— нефракционированный гепарин
НЭЖК	— неэстерифицированные жирные кислоты
ОБ	— объем бедер
ОЖДП	— острая жировая дистрофия печени
ОК	— оральные контрацептивы
oЛПНП	— окисленные липопротеины низкой плотности
ОПСС	— общее периферическое сопротивление сосудов
ОРДС	— острый респираторный дистресс-синдром
ОТ	— объем талии
ОХС	— общий холестерин
ОЦК	— объем циркулирующей крови
П	— прогестерон
ПВ	— протромбиновое время
ПДФ	— продукты деградации фибрина/фибриногена
ПИ	— протромбиновый индекс
ПИ	— протромбиновый индекс
ПКС	— протеинкиназа С
ПКЯ	— поликистозные яичники
ПНЖК	— полиненасыщенные жирные кислоты
ПНЭС	— послеродовый нейроэндокринный синдром
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПОНРП	— преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПРЛ	— пролактин
ПТШ	— протеины теплового шока
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ПЭ	— псевдоксантома эластическая
ПЯЛ	— полиморфно-ядерные лейкоциты
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РВ	— рептилазное время
РДСВ	— респираторный дистресс-синдром взрослых
РКМФ	— растворимые комплексы мономеров фибрина
РМЖ	— рак молочной железы
РНК	— рибонуклеиновая кислота
РПГА	— реакция прямой гемагглютинации
рРНК	— рибосомальная РНК
РТМ	— рак тела матки
РЭ	— рак эндометрия
САД	— систолическое артериальное давление
СГА	— синдром гиперандрогении
СГЯ	— синдром гиперстимуляции яичников
СД	— сахарный диабет
СЖК	— свободные жирные кислоты
СЗРП	— синдром задержки роста плода

СЗП	— свежемороженая плазма
СКВ	— системная красная волчанка
СНС	— симпатическая нервная система
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
СПОН	— синдром полиорганной недостаточности
СПП	— синдром потери плода
СПп	— сахаропонижающие препараты
СРБ	— С-реактивный белок
ССВО	— синдром системного воспалительного ответа
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
СССГ	— сексстероидсвязывающий глобулин
СТШ	— синдром токсического шока
СТЯ	— стромальный текоматоз яичников
СЭД	— синдром Элерса—Данлоса
Т	— тестостерон
ТАТ	— тромбин-антитромбин
ТАТ-комплекс	— тромбин—антитромбин-комплекс
ТГ	— триглицериды
ТГБП	— тетрагидробиоптерин
ТГВ	— тромбоз глубоких вен
ТМ	— тромбомодулин
ТМА	— тромботическая микроангиопатия
ТОЛ	— тромбоцитопения, ассоциированная с отсутствием лучевой кости
тРНК	— транспортная РНК
ТТГ	— тиреотропный гормон
ТТП	— тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТФ	— тканевой фактор
ТЭГ	— тромбоэластограмма
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ТЭСГ	— тестостерон- эстрадиолсвязывающий глобулин
УДФ-глюкоза	— уридиндифосфат-глюкоза
ФИ-3	— инозитол-3-фосфата
ФИ-ПК	— ФИ-зависимые протеин-киназы
ФКМ	— фиброзно-кистозная мастопатия
ФЛ	— фосфолипид
ФНО	— фактор некроза опухолей
ФНО- $\alpha$	— фактор некроза опухоли $\alpha$
ФПН	— фетоплацентарная недостаточность
ФС	— фосфатидилсерин
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ФХ	— фосфатидилхолин
ФЭ	— фосфатидилэтанолламин
ХГ	— хорионический гонадотропин
ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ХС	— холестерин
ХС-ЛПВП	— холестерин липопротеинов высокой плотности

цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВ	— цитомегаловирус
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ	— циклооксигеназа
ЦТЛ	— цитотоксические лимфоциты
ЧД	— частота дыхательных движений
чМГ	— человеческий менопаузальный гонадотропин
ЧСС	— частота сердечных сокращений
чХГ	— человеческий хорионический гонадотропин
Э1	— эстрон
Э2	— эстрадиол
ЭК	— эндотелиальные клетки
ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ЭОВ	— эмболия околоплодными водами
ЭПК	— эйкозопентаеновая кислота
ЭР	— эстрогеновый рецептор
ЭЭ	— этинилэстрадиол
APC	— активированный протеин С
APC-R	— резистентность к активированному протеину
APTT	— активированное частичное тромбопластиновое время
17-НОС	— 17-гидроксикортикостероиды
17-ОН-Р	— 17-оксипрогестерон
ANCA	— антинейтрофильные цитоплазматические антитела
Arg	— аргинин
BPI	— протеин, повышающий проницаемость
CARS	— компенсаторный системный противовоспалительный ответ
CD	— кластер дифференцировки (различных классов лимфоцитов)
CoA	— кофермент А (Q)
Coх	— циклооксигеназа
dRVVT	— deluted Russell viper venom time (время с разведенным ядом гадюки Рассела)
EDHF	— эндотелиальный гиперполяризующий фактор
EDRF	— эндотелиальный релаксирующий фактор
EGF	— эпидермальный фактор роста
ELISA	— enzyme linked immunosorbent assay (иммуноферментный анализ)
EPCR	— эндотелиальный рецептор протеина С/APC
EPR-1	— effector cell protease receptor (клеточный протеазный рецептор 1)
ET-1	— эндотелин-1
F1+2	— фрагменты 1+2 протромбина
FGF-β	— фактор роста фибробластов-β
FM	— мономеры фибрина
FPA	— фибринопептид А
FV Leiden	— фактор V Лейден
GLUT	— транспортер глюкозы
GP	— гликопротеин
β <sub>2</sub> -GP1/ β <sub>2</sub> -ГП1	— бета <sub>2</sub> -гликопротеин 1

HAIR	— синдром гиперандрогении и инсулинорезистентности
HC-II	— гепарин-кофактор II
HELLP-синдром	(гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения)
HES	— гидроксипропилированный крахмал
HIPA	— тест гепарин-индуцированной активации тромбоцитов
HLA	— human leucocyte antigens
HLA-DR	— антигены главного комплекса гистосовместимости II класса
HS	— гепарансульфат
HUVEC	— человеческие эндотелиальные клетки пупочной вены
ICAM-1	— внутриклеточная молекула адгезии-1
Ig	— иммуноглобулин
IgE	— иммуноглобулин E
IGF	— инсулиноподобный фактор роста
IgG	— иммуноглобулин G
IgG	— иммуноглобулины G
IgM	— иммуноглобулины M
IL-2	— интерлейкин-2
IL	— интерлейкин
IRS	— субстрат инсулинового рецептора
IκB	— ингибитор κB
KAR	— killer-activator receptor
KIR	— killer-inhibitor receptor
LAK	— lymphokine-activating killers
LPB	— липополисахаридсвязывающий белок
LT	— лейкотриены
MHC	— главный комплекс гистосовместимости
MCP-1	— моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1
MTHFR	— метилентетрагидрофолатредуктаза
N	— норма
NAP-2	— нейтрофилактивирующий пептид 2
NFκB	— ядерный фактор κB
NK-клетки	— natural killers (клетки-естественные киллеры)
NO	— оксид азота
NOS	— NO-синтаза
OSN	— онкастатин
PAF	— фактор активации тромбоцитов
PAI	— ингибитор активатора плазминогена
PAI-1	— plasminogene activator inhibitor I (ингибитор активатора плазминогена типа I)
PAP	— плазмин-антиплазмин
PAR(s)	— рецептор(ы), активируемый(ые) протеазами
PAT	— тест агрегации тромбоцитов
PC	— протеин C
PDGF	— тромбоцитарный фактор роста
PF4	— фактор 4 тромбоцитов
PG	— простагландины

PGI <sub>2</sub>	— простагландин I <sub>2</sub> (простациклин)
pH	— уровень кислотности
PIBF	— прогестерон-индуцирующий блокирующий фактор
PLA <sub>2</sub>	— фосфолипаза A <sub>2</sub>
PS	— протеин S
P	— прогестерон
PT	— протромбиновое время
p-TG	— p-тромбоглобулин
rFVIIa	— рекомбинантный фактор VIIa
RNP	— рибонуклеопротеин
RR	— относительный риск
SAA	— сывороточный амилоид A
SIRS	— синдром системного воспалительного ответа
TAFI	— тромбин-активированный ингибитор фибринолиза
TCR	— T-cell receptor
TF	— tissue factor (тканевой фактор)
TFPI	— ингибитор тканевого фактора
TGB-β	— трансформирующий фактор роста β
Th	— Т-хелперы
Th1	— Т-хелперы типа 1
Th1/Th2	— T-helpers
TLR	— Toll-подобный рецептор
TNF-α	— тумор-некротический фактор α
TNF-α	— фактор некроза опухоли альфа
t-PA	— tissue plasminogene activator (активатор плазминогена тканевого типа)
Trp	— триптофан
TSP-1	— тромбоспондин 1
TXA <sub>2</sub>	— тромбоксан A <sub>2</sub>
u-PA	— активатор плазминогена урокиназного типа
VCAM-1	— сосудистая молекула адгезии-1
VEGF	— сосудистый эндотелиальный фактор роста
VPF	— фактор сосудистой проницаемости
vWF	— фактор фон Виллебранда
WHO	— Всемирная Организация Здравоохранения



# ПРЕДИСЛОВИЕ

Научное акушерство — источник познания многих патологических процессов и открытий ряда общебиологических и общепатологических синдромов, в частности, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, синдрома системного воспалительного ответа, антифосфолипидного синдрома. Связано это, прежде всего, с тем, что беременность — уникальное состояние организма, сопровождающееся колоссальными изменениями в функционировании практически всех систем органов: гормональной, иммунной, сердечно-сосудистой, системы гемостаза и других. Беременность — своеобразный «экзамен» на наличие «скрытых» нарушений в функционировании многих систем органов, прежде всего, — компенсаторных механизмов. Безусловно, в первую очередь, это касается системы гемостаза, поскольку беременность сопровождается функциональной гиперкоагуляцией, изменениями сердечно-сосудистой системы (повышение объема циркулирующей крови), иммунной системы (формирование иммунотолерантности), изменениями в обмене углеводов, белков и жиров (перегрузка триглицеридами, повышение холестерина, тенденции к инсулинорезистентности).

Так, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) в акушерстве был открыт в 1947–1953 гг. Donald G. McKay, который впервые предположил взаимосвязь между эклампсией, некрозом коркового слоя почек, гипофиза и внутрисосудистым свертыванием крови с формированием внутрисосудистых фибриновых депозитов. Позже стала ясна роль ДВС-синдрома в патогенезе массивных акушерских кровотечений у пациенток с эклампсией и при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты — классической модели ДВС-синдрома в акушерстве.

Не менее интересна история открытия синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) в акушерстве. Впервые клиническая картина септического шока была описана именно в связи с акушерскими осложнениями. В 1955 г.

W. Studdiford и G. Douglas описали ранее неизвестный синдром, названный ими «плацентарной бактериемией», развившийся у женщин, перенесших аборт. Исследователи предположили, что гемодинамические нарушения, которые сегодня хорошо известны при септическом шоке, связаны с поступлением эндотоксина из очага инфекции — плаценты — в системный кровоток. Термин ССВО был предложен позже, в 1992 г.; его автором является Roger C. Bone. Появление нового термина стало необходимым для определения неспецифического генерализованного ответа на повреждающие стимулы не только на инфекционные, но и на неинфекционные агенты (травмы, ожоги, ишемия, иммунодефициты).

Развитие клинической медицины происходило от симптома к симптомокомплексу и далее — к синдрому. Позднее стала изучаться роль полисиндромных состояний в развитии патологических процессов и заболеваний. Лучшее понимание механизмов развития тех или иных синдромов позволяет усовершенствовать принципы профилактики и терапии многих заболеваний и осложнений, в том числе и в акушерстве. Парадоксально, но притом, что большинство системных синдромов открыты в связи с акушерскими осложнениями, по сей день многие осложнения беременности носят симптоматические «названия», как, например, преждевременная отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами и пр. С нашей точки зрения, это во многом определяет и обуславливает путаницу в понимании механизмов развития этих осложнений и, соответственно, не всегда адекватную их профилактику и терапию. К примеру, на сегодняшний день термин *эмболия околоплодными водами (ЭОВ)*, описывающий синдром, включающий острую гипоксию, гемодинамический коллапс и коагулопатию, сегодня в мире заменен на более точный — анафилактикоидный синдром беременности.

До последнего времени основным гистологическим подтверждением синдрома ЭОВ было обнаружение клеточных элементов плода в легочной артерии. Исследования последних десятилетий свидетельствуют о неспецифическом характере этих гистологических «находок»: сквамозные клетки обнаруживаются в легочных сосудах беременных с митральным стенозом ревматической этиологии и в 50% случаев у беременных в отсутствие ЭОВ. Таким образом, тяжелую клиническую симптоматику ЭОВ определяет далеко не только попадание субстанций в легочные сосуды.

Термин *преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП)* тоже носит симптоматический характер, ведь ПОНРП — это, прежде всего, маточно-плацентарная апоплексия (инсульт, инфаркт) с последующим развитием классической острой формы ДВС-синдрома.

ССВО лежит в основе таких известных осложнений беременности, как гестоз, септический шок, катастрофический антифосфолипидный синдром, и, возможно, других патологических состояний. Будучи одной из филогенетически наиболее древних реакций организма, воспаление и по сей день является одной из наиболее исследуемых проблем. Сегодня воспаление — это не только *tumor* (покраснение), *tumor* (припухлость), *color* (жар), *dolor* (боль) и *functio laesa* (нарушение функции), описанные еще в Древнем Риме Цельсом и Галеном, — это еще и цитокины, хемокины и другие медиаторы, принимающие участие во многих биологических процессах. Благодаря современным достижениям молекулярной медицины стали известны и естественные противовоспалительные механизмы, ограничивающие «избыточность» воспалительных реакций.

Беременность сопровождается формированием компенсированной формы системного воспалительного ответа, что связано с инвазией трофобласта в материнское сосудистое русло и внедрением в организм матери наполовину «чужеродного» эмбриона (плода). Дисбаланс про- и противовоспалительных механизмов может лежать в основе повторных прерываний беременности, особенно при одновременном наличии тромбофилии. Современные возможности позволяют диагностировать полиморфизм провоспалительных цитокинов, генетическую тромбофилию и т.д. Таким образом, достижения молекулярной медицины находят практическое применение в акушерской практике, где раннее прогнозирование позволяет проводить полноценную профилактику наиболее часто встречающихся и тяжелых осложнений беременности, в особенности повторных (преждевременная отслойка плаценты, тромбозы, тромбоэмболии, гестозы, синдром потери плода).

Я глубоко убежден, что большинство критических состояний и тяжелых осложнений беременности носят полисиндромный характер. Лучшее понимание патологических механизмов их развития и знание системных синдромов будет способствовать искоренению косности мышления в акушерстве и дальнейшему развитию научного акушерства — науки, которая прошла трудный путь от «повивального искусства» до молекулярной медицины. Игнорирование общебиологических механизмов развития осложнений в стремлении к примитивизации суждений, к сожалению, никогда не служило и не будет служить прогрессу клинической медицины.

С начала моей научной карьеры изучение клинических аспектов системных синдромов в акушерско-гинекологической практике всегда являлось одним из главных направлений научных исследований. В последнее время, благодаря появлению группы весьма талантливых исследователей, получивших медицинское образование на факультете подготовки научных и научно-педагогических кадров Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова и возможность стажировки в ряде ведущих университетов Европы и Северной Америки (Германия: Университет Людвиг Максимилиана, г. Мюнхен; Университет Кристиана Альбрехта, г. Киль; Филиппс-Университет, г. Марбург; Университет г. Бонн; Франция: Университет г. Лиль; Университет г. Лувен; США: Гарвардский Университет), позволило существенно углубить и расширить исследования в этой области. Все эти молодые ученые являются моими учениками и соавторами настоящей монографии.

Я искренне благодарен всем врачам акушерам-гинекологам, молодым врачам и учащимся, живо интересующимся новыми вопросами в научном акушерстве, поскольку много общаюсь с ними не только в Москве, но и в других городах и регионах России (Урал, Западная и Восточная Сибирь, Юг России). Многочисленные вопросы, которые они задают, эффективность новых концепций профилактики и терапии осложнений в свете новых знаний о патогенезе давно и хорошо известных акушерских осложнений еще раз убеждают меня, что работа, возглавляемой мной научной группы, востребована не только в науке, но и в самом, практическом акушерстве.

Надеюсь, что новый труд, посвященный клиническим аспектам наиболее значимых системных синдромов, принесет пользу в медицинском образовании всех врачей.

*Профессор*  
**А.Д. Макацария**

# СИНДРОМ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ (ДВС-СИНДРОМ)

## 1.1. ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ УЧЕНИЯ О ДВС-СИНДРОМЕ

Исследователем, впервые 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 **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 (**Schneider**). Однако со временем, после более детального и пристального изучения выводов, сформулированных **McKay**, предложенные им концепции были признаны основополагающими в развитии учения о ДВС-синдроме в акушерстве.

По своей структуре научная работа **McKay**, опубликованная в 1953 г., представляла собой последовательное описание следующих состояний: эклампсии, билатерального некроза коркового вещества почек, некроза гипофиза, неосложненной токсемии, изменений плаценты, дефибринации в клинических случаях, эмболии околоплодными водами, сходства с феноменом Санарелли—Шварцмана.

**Эклампсия.** При эклампсии в основном обнаруживались кровотечения и некроз, в большинстве случаев в патологический процесс вовлекались печень и головной мозг. На поверхности печени обнаруживались субкапсулярные

кровоизлияния. Микроскопически отмечались многочисленные повреждения портальных трактов: расширение синусоидов, геморрагическое пропитывание и некроз гепатоцитов, лейкоцитарная инфильтрация и отложения фибрина в синусоидах.

Согласно исследованиям **Sheehan**, эти повреждения имели отношение к развиту смертельного исхода при эклампсии. По мнению **Diecmann**, повреждение в основном было представлено расширением капилляров вокруг портальных трактов. **Teacher** утверждал, что первоначально происходит некроз гепатоцитов, и только потом возникает кровотечение. **Schmorl** подчеркнул важность тромбоза мелких сосудов в качестве причины возникновения некроза. **Ingerslev** и **Teilum** также поддерживали эту точку зрения. **Schmorl** обнаружил перипортальные кровоизлияния и некрозы гепатоцитов у 71 из 73 пациенток с эклампсией.

Почки обычно были нормальных размеров. Микроскопически в почечной капсуле обнаруживались отложения белка. Канальцы почек содержали эритроциты. Отмечался стаз крови в капиллярах, венах и артериолах.

Легкие отечны. В 60% случаев обнаруживались петехиальные кровоизлияния в сердце и участки фокальных некрозов в миокарде. В надпочечниках и других органах можно было увидеть признаки капиллярных кровоизлияний и микротромбозов.

Ткань мозга отечна. **Sheehan** описывал такой макроскопический признак, как кровоизлияния в менингеальную оболочку у 35% пациенток с эклампсией и у 45% пациенток с преэклампсией.

**Kellogg** описал субсерозные кровоизлияния в матку в половине наблюдаемых им случаев. Наиболее часто эти изменения встречались у пациенток с отслойкой плаценты.

**Билатеральный некроз коркового вещества почек.** **Duff** и **Murray** в 1941 г. описали 71 случай этого состояния. В большинстве случаев почки были увеличены в размере и размягчены. Микроскопически обнаруживались участки инфарктов коркового вещества. Мозговое вещество не было повреждено. Почечные артерии и вены были свободны от окклюзии почти во всех случаях. Клубочки некротизированной ткани нормального размера, но с некротическими изменениями. В клубочковых капиллярах обнаруживались отложения фибрина. Капилляры были растянуты и окружены скоплениями полиморфно-ядерных лейкоцитов.

Некоторые авторы описывали некрозы артериальных стенок и закупорку артериальных сосудов тромботическими массами. Из 71 случая 48 сопровождали беременность. Родоразрешение происходило на сроке 5—9 мес. У 21 пациентки зарегистрирована преждевременная отслойка плаценты и у 8 — преэклампсия. Кесарево сечение было проведено в 4 случаях. У 6 пациенток развился послеродовой эндометрит. Этому предшествовала анурия. Не принимая во внимание клиническую основу описанных случаев, можно было отметить, что клинически билатеральный некроз коркового вещества почек протекает аналогично тому, что наблюдается после нефрэктомии. Вначале отмечается анурия или терминальная олигурия. Это состояние сопровождается болью в эпигастрии или по ходу мочеточника. В моче определяются альбумины, эритроциты, лейкоциты. Обнаруживаются периферические отеки. Некоторые пациентки с эклампсией находились в коме в течение первых 2 дней, а практически перед смертью отмечалось улучшение их состояния.

**Некроз гипофиза.** В 1937 г. **Sheehan** описал 12 случаев *некроза гипофиза* у женщин, умерших после родов. В своей работе автор учитывал также и данные других ученых (в литературе было описано 48 аналогичных случаев). Участки некроза были разных размеров, практически все были локализованы в передней доле. Почти во всех случаях *в сосудах гипофиза были обнаружены тромбы*, которые и были причиной повреждения. Некроз возникал во время родоразрешения. Допускалась возможность все случаи разделить на две группы: ранние (27 случаев) и поздние (21 случай) некрозы. Поздние некрозы, представленные участками фиброза, были результатом острых некрозов. У женщин с обширным некротическим повреждением гипофиза наблюдались явления пангипопитуитаризма. Основными клиническими состояниями, сопровождавшими вышеуказанные изменения, были *кровотечение, сепсис и токсемия*. Самое частое осложнение во время родов — кровотечение, которое наблюдалось в 14 случаях ранних и в 10 случаях поздних некрозов. Другим важным фактором был коллапс, вызванный кровопотерей. У 5 пациенток с ранним некрозом была эклампсия, у 1 — токсемия в анамнезе. **Sheehan** ставил под сомнение вопрос о том, что эклампсия и токсемия являются этиологически значимыми в возникновении некроза. У 9 пациенток с ранним некрозом и у 6 с поздним некрозом развился на фоне сепсиса.

**McKay** проанализировал многочисленные зафиксированные в Бостонском госпитале случаи материнской смертности с 1930–1952 гг. В исследовании, проведенном **McKay**, описан 21 случай, из которых *эклампсия* наблюдалась в пяти, *токсемия вследствие операционного вмешательства* — в трех, *преждевременная отслойка плаценты* — в шести, *эмболия околоплодными водами* — в одном, *токсемия, ассоциированная с пузырьным заносом*, — в одном, *ревматическое заболевание сердца* — в одном, *бактериальная инфекция (менингит, пневмония)* — в трех, *токсемия и смерть вследствие наркоза* — в одном случае.

Результаты исследования оказались следующими. Продолжительность жизни пациенток, начиная с начала развития острого процесса, во всех случаях составляла от 4 ч до 11 дней. Кровотечение отмечалось в 6 случаях, шок развивался во всех случаях, кроме одного, анурия — в 9.

У всех пациенток с эклампсией диагностировали *шок*, кроме пациентки, которой произвели операцию кесарево сечение, и которая прожила 4 дня. У 4 из 5 пациенток с эклампсией развилась *анурия*, у одной — *кровотечение*. У 2 из 3 пациенток с токсемией вследствие операционного вмешательства развилось кровотечение, у всех 3 — анурия и шок. У 6 из 7 больных с преждевременной отслойкой плаценты отмечалась клиническая картина шока, у 2 — анурия и кровотечение. У пациентки с токсемией и пузырьным заносом развилось кровотечение и шок, она умерла в течение 8 ч. Только шок в отсутствие кровотечения был диагностирован у больной с ревматическим заболеванием сердца. Все пациентки с бактериальными инфекциями дали клиническую картину шока, у одной из них развилась анурия, но ни у кого из них не было отмечено кровотечения.

При аутопсии были обнаружены изменения, демонстрирующие сходство клинических и патологических находок, ранее рассматриваемых по отдельности. Например, некроз гипофиза возникал в сочетании с клиникой эклампсии и при наличии патологических изменений, соответствующих некрозу коркового вещества почек, даже у пациенток с бактериальной инфекцией без доказа-

тельств предшествующей этому токсемии. Фибриновые тромбы, локализующиеся в гломерулярных капиллярах, обнаруживались при билатеральном некрозе коркового вещества почек, что часто наблюдалось у пациенток с эклампсией и бактериальной инфекцией. Из 10 пациенток с эклампсией у 9 определялись фибриновые тромбы в нескольких органах. Из 16 пациенток с предшествующей токсемией у 14 в сосудах разных органов обнаруживались фибриновые тромбы. Эти патологоанатомические находки свидетельствовали, по мнению **McKay**, о том, что тромбоз сосудов лежит в основе патогенеза вышеописанных синдромов.

Таким образом, тромбы были обнаружены в сосудах мелкого калибра — капиллярах и прекапиллярных артериолах. Наиболее обширные тромботические поражения отмечались в артериолах печени, центральных артериолах белой пульпы селезенки, прекапиллярных артериолах почек и приводящих сосудах передней доли гипофиза. В большинстве случаев *тромбоз сочетался с кровотечением и/или некрозом*. Фибриновые тромбы состояли из гомогенных фибриновых масс. Иногда тромботические массы содержали эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Органы, наиболее часто вовлекаемые в патологический процесс в 20 случаях, — почки. Фибриновые тромбы были обнаружены в почечной ткани у 14 пациенток, кровотечение и некроз — у 2. В печени тромбы локализовались в 13 случаях, некроз — в 15 и кровотечение — в 13. **Тромботические, геморрагические и некротические изменения** также обнаруживались в надпочечниках, селезенке, гипофизе и в единичных случаях — в желудочно-кишечном тракте, легких, мозге, миокарде. В серозных полостях содержалось большое количество жидкости. В некоторых случаях имела место экставазация больших количеств крови в брюшную полость. Во многих случаях была диагностирована бронхопневмония.

**Неосложненная токсемия.** Существовала точка зрения, что патологические изменения, наблюдаемые при неосложненной токсемии, следует дифференцировать от патологических изменений при эклампсии и других вышеописанных состояниях. Среди рассматриваемых случаев к этой категории следует отнести один, когда смерть пациентки с токсемией наступила в результате спинальной анестезии. У этой больной при исследовании не было обнаружено фибриновых отложений, признаков кровотечения и некроза. **Ingerslev** и **Teilum** в своих наблюдениях также не обнаружили вышеуказанных признаков у пациенток с токсемией, т. к. токсемия, в отличие от острых процессов, обычно протекает достаточно длительное время, исследователи предположили, что патологические изменения при токсемии могут быть обусловлены длительностью данного процесса. В основном эти изменения обнаруживались в почках и были представлены истончением базальных мембран гломерулярных капилляров, набуханием клеток висцерального слоя капсулы Боумена с отложениями жира и гликогена и гиалиновыми депозитами в эпителии канальцев. Это сочеталось с увеличением реабсорбции белка в канальцах почек. Данные изменения в сочетании с изменениями в плаценте и децидуальной оболочке можно было объяснить длительным течением токсемии, в отличие от патологических находок при остро возникающих состояниях (эклампсии и некрозе коры почек).

**Sheehan** поддерживал эту точку зрения и утверждал, что эти состояния очень сходны, но не идентичны. Последние могут быть проявлениями тяжелой сте-

пени первого, но существуют значительные отличия, которые дают основание рассматривать эти состояния по отдельности:

1. Обычное клиническое течение токсемии, сопровождающееся такими симптомами, как гипертензия, альбуминурия, представляет собой длительно текущее расстройство; при этом гистологические изменения в органах незначительны.
2. Острое нарушение функций обычно развивается у пациенток с эклампсией или отслойкой плаценты. При преэклампсии клиническая картина характеризуется внезапно возникающей резкой головной болью, появлением глазных симптомов, болью в животе.

**Изменения плаценты.** Патологические изменения в плаценте и децидуальной оболочке имеют большое значение в связи с важной ролью этих тканей в развитии токсемии и эклампсии.

В плаценте пациенток с токсемией и эклампсией часто обнаруживались *участки инфарктов* разных размеров (некоторые были видны только при микроскопии, другие же — при макроскопическом исследовании), тромбы в межворсинчатом пространстве. Одно из наиболее постоянных изменений, описанное **Tenney**, — появление большого количества объединенных в группы синцитиальных ядер. Эти изменения являются проявлением *преждевременного старения синцитиального трофобласта*. В децидуальной оболочке часто определялись некрозы, геморагии, инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами. Признаки кровотечения часто сочетались с тромбозом одного из синусоидов децидуальной оболочки. Тогда как незначительные некрозы децидуальной оболочки и признаки кровотечения могли обнаруживаться при нормально протекающей беременности, тромбоз синусоидов и другие вышеуказанные изменения встречались при токсемии и эклампсии.

По мнению **Hertig**, два вида сосудистых повреждений могут присутствовать в децидуальной оболочке при токсемии или эклампсии. Эти изменения представлены так называемой *фибриноидной дегенерацией стенок спиральных артериол* и *атеросклерозом этих сосудов* и могут 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.

**Дефибринация в клинических случаях.** Гематологические наблюдения у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты подтверждали предположение о том, что образование внутрисосудистых фибриновых депозитов — основа описанных выше процессов. Дефект свертывания, который обуславливает 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. Внезапное снижение уровня фибриногена не являлось, по мнению **Reid**, результатом печеночной недостаточности, т. к. у большинства пациенток функция печени не была нарушена. Осложнения дефибринации в некоторых случаях сочетались с токсемией, но были обнаружены и при отсутствии токсемии. У большинства пациенток отмечалось развитие неостанавливаемого кровотечения.



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.

Другим возможным механизмом формирования афибриногенемии было *расщепление фибриногена фибринолитическими ферментами*. **Tagnon** показал, что предшественник фибринолизина всегда присутствует в крови и активируется при шоке и кровотечении. Рассматривались наблюдения автора, в которых он утверждал, что активатор фибринолитических ферментов образуется в легких. Вещества, выделяемые маткой, возможно, оказывали определенное воздействие на паренхиму легких и способствовали выделению ферментов фибринолиза. Вслед за процессом дефибринации, уровень фибриногена у пациенток с благоприятным исходом мог вернуться к нормальному в течение 1–3 дней. **Schneider** описал два случая частичной дефибринации крови у пациенток с эклампсией. У этих больных уровень фибриногена восстановился до нормального. Данным пациенткам не проводили трансфузию, и повышение уровня фибриногена, вероятно, произошло за счет его синтеза в печени. **Schneider** позже обратил внимание на то, что у некоторых больных с эклампсией была ретроплацентарная гематома, возможно, вследствие отслойки плаценты.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ РАБОТА

**Schneider** разработал гипотезу, что *в основе патофизиологических изменений при эклампсии и преждевременной отслойке плаценты лежит внезапное поступление в материнский кровоток децидуального или плацентарного тромбопластина*. Децидуальная оболочка обладает высокой *тромбопластиновой активностью* по сравнению с другими тканями организма. Составляющие компоненты децидуальной оболочки при внутривенном введении в экспериментах на мышах вызывали судороги и гибель животных. При патологоанатомическом исследовании у погибших мышей были обнаружены *признаки блокады периферического кровотока*, увеличение печени и расширение правых камер сердца. Микроскопически определялись признаки диссеминированной тромбоэмболии легочных сосудов. Структура тромбов была представлена фибриновыми депозитами, которые локализовались в том числе и в головном мозге. Помимо тромбоцитарных, имели место геморрагические и некротические проявления. Тромбы в сосудах легких встречались достаточно редко у животных, которые выжили.

В экспериментах **Green** и **Stoner** образование и лизис тромбов происходили быстро. У мышей, которым вводились сублетальные дозы свертывающих агентов, тромбы лизировались в течение 24 ч. В работе **Heard**, проводившего эксперименты на кроликах, животным вводили большие дозы свертывающих агентов, и фибринолиз происходил очень быстро.

**Schneider** отмечал, что у животных, которым вводили тромбопластин, обнаруживался дефицит фибриногена после инъекции, что объяснялось внутрисосудистой дефибринацией. Аналогичные изменения наблюдались у беременных кроликов, которым

в эксперименте повреждали плаценту. Проанализировав результаты экспериментов, **Schneider** пришел к выводу, что у человека *дефибринация возникает вслед за поступлением плацентарного или трофобластического тромбопластина в материнский кровоток во время преждевременной отслойки плаценты.*

**Эмболия околоплодными водами.** У пациенток с эмболией околоплодными водами (ЭОВ) отмечались такие явления, как шок, кровотечение и афибриногенемия. Хотя в этих случаях тромбы обнаруживались достаточно редко, они локализовались преимущественно в легких и содержали сквамозные клетки. Эти тромбы отличались от фибриновых, т. к. они содержали лейкоциты и эритроциты, находящиеся между волокон фибрина. Внезапное поступление больших количеств амниотической жидкости, содержащей тромбопластиноподобные вещества, в венозный кровоток во время родов объясняло появление тромбов именно в легких, а также возникновение афибриногенемии и кровотечения у данных пациенток.

**Сходство с феноменом Санарелли—Шварцмана.** Механизмы, описанные **Schneider** в качестве причин материнской смертности при ЭОВ, эклампсии, преждевременной отслойке плаценты и токсемии, во многом схожи, но между ними есть различия. Основная разница в том, что тромбы в организме человека формируются в большинстве случаев в местах активной циркуляции крови, нежели в слабо кровоснабжаемых участках. Печеночные, селезеночные, почечные артериолы и капилляры, артериолы желудочно-кишечного тракта обычно оказываются тромбированными. В отличие от человека, у животных при внутривенном введении тромбопластина тромбы обнаруживались главным образом в легочных сосудах и редко в головном мозге. Почти идентичные результаты наблюдаются при сравнении патологических изменений в организме человека и изменений в организме животных, у которых наблюдали феномен Санарелли—Шварцмана.

Согласно исследованиям **Thomas**, основная характеристика этого феномена — возникновение у экспериментальных животных билатерального некроза коркового слоя почек. Повреждение клубочкового аппарата почек лежит в основе феномена Шварцмана. Основные изменения заключаются в окклюзии капилляров гломерул плотными гомогенными эозинофильными массами. Это отмечается в течение нескольких часов после провокации реакции Шварцмана и происходит во всех почках (развивается некроз коркового слоя). Повреждение почек у пациенток с токсемией и пузырьным заносом идентично тому, которое **Thomas** наблюдал в эксперименте у кроликов. Кроме того, у животных имели место геморрагические проявления в легких, селезенке, печени и желудочно-кишечном тракте.

Используя бактериальные фильтраты в качестве токсических агентов, **Gratia** и **Linz** индуцировали в эксперименте гибель кроликов, вызванную кровотечением. Патологоанатомическое исследование показало наличие крови в брюшной полости, кровоизлияния в стенку кишки, множественные петехиальные кровоизлияния в почках, легких, лимфатических узлах, тимусе и костном мозге.

**Apitz** в аналогичном эксперименте использовал менингококковый токсин и получил следующие результаты: гибель животных в течение 48 ч после инъекции, признаки геморрагического диатеза и характерные повреждения почек с некрозами и кровоизлияниями.

Клиническая картина *тромбоза гломерулярных капилляров* при введении менингококкового токсина в эксперименте **Thomas** была аналогичной тем изменениям, которые обнаруживались в почках человека.

В связи с вышеуказанными общими признаками, регистрируемыми у людей и животных, ученые сделали вывод об идентичности этиологических и патогенетических факторов, лежащих в основе этих состояний.

Феномен Санарелли—Шварцмана является системным проявлением кожной реакции Шварцмана. Вместо внутривенного введения первой дозы токсина и внутривенного введения второй, обе дозы вводились внутривенно. Первая инъекция вызывает подготовку тканей внутренней среды организма, а вторая запускает реакцию Шварцмана во многих органах. Токсины, используемые для осуществления этой реакции, различны.

Феномен Шварцмана никогда не наблюдался после одной инъекции токсина, кроме двух состояний. Первое — это *беременность*. **Apitz** описал билатеральный некроз коркового слоя почек после одной внутривенной инъекции менингококкового токсина у беременных кроликов. Второе исключение наблюдалось *при лечении кроликов большими дозами кортизона* (эксперимент **Thomas**).

Существовало несколько фактов, которые позволяли предположить, что феномен Шварцмана представляет собой неспецифический ответ организма, что это не просто реакция антиген-антитело. В некоторых случаях реакция могла быть вызвана одним токсином при первой инъекции и другим токсином — при второй. Второй токсин мог быть не антигеном. Кроме того, только одной внутривенной инъекции токсина было достаточно для беременных или пролеченных кортизоном животных, что также позволяло утверждать, что феномен Шварцмана осуществляется не по механизму антиген-антитело. При беременности не было необходимости проводить вторую инъекцию, токсический материал мог быть получен вследствие септицемии, которая наблюдалась в этих случаях.

Для объяснения описанной реакции в случаях материнской смертности, не связанной с инфекцией, необходимо было использовать другой источник токсинов. **Smiths** в своем исследовании применил *материал, полученный из децидуальной оболочки* у пациенток с токсемией. Этот токсин при подкожном введении животным вызывал гибель крыс. Источником этого токсина были участки отторгаемого при менструации эндометрия. Однако это вещество имело сходство с бактериальными токсинами, используемыми для индукции феномена Шварцмана, т. к. оно также являлось продуктом катаболизма.

Таким образом, ученые предположили, что **вещества, источником которых является децидуальная оболочка или плацента, играют важную роль в активации и развитии генерализованной реакции Шварцмана у беременных.**

Подводя итоги проведенной работы, **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—Шварцмана (изучением феномена Шварцмана занимались также **Shapiro, Lasch**).

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 Шварцмана, что выражается в образовании внутрисосудистых отложений фибрина во многих органах. Данное состояние сопровождается симптомами кровотечения и шока. Происходит высвобождение фибринолизина, осуществляющего расщепление фибрина. Пациентки могут погибнуть внезапно, возможно развитие некроза гипофиза, билатерального некроза коркового слоя почек или обширное повреждение печеночной ткани. Некоторые больные могут выжить, несмотря на перечисленные патологические изменения в органах.
3. Механизм, лежащий в основе образования фибриновых отложений, аналогичен механизму развития генерализованной реакции Шварцмана. В некоторых случаях источником токсина может быть бактериальная инфекция. В других случаях, сопровождающихся токсемией во время беременности, это вещество сходно с «менструальным токсином», описанным **Smiths**.

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 шоке у животных и в клиническом шоке у людей и выделил следующие причины ДВС:

1. Замедление капиллярного кровотока, вызванное следующими причинами: артериальная гипотензия, артериальная вазоконстрикция, внезапное одновременное раскрытие всех капилляров, раскрытие артерио-венозных шунтов.
2. Гиперкоагуляция и повышение свертывающего потенциала крови. Включают в себя: ацидоз, гемолиз, повышение уровня факторов свертывания и бактериальных токсинов и т. д.

**Hardaway** также описал клинические проявления ДВС, среди которых выделил следующие: тенденция к кровоточивости, снижение количества факторов свертывания из-за массивного их потребления, эндогенная активация фибринолизина, артериальная гипотензия. Автор отметил, что ДВС играет важную роль в развитии шоковых состояний (в основе шока, по мнению **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.

Одно из первых описаний ДВС встречается в работе **Walter H. Seegers**, профессора физиологии **Wayne State University**, опубликованной в апреле 1950 г. В своей работе автор описывает недавно обнаруженный фактор свертывания. **V. Seegers** предполагает, 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. При введении тромбопластина в экспери-

менте в кровотоке животным были получены разные результаты. **Seegers** обнаружил, что в экспериментальных моделях механическая травма плаценты сопровождалась выделением тромбoplastина, который вызывал разные изменения в организме животных.

В клинических исследованиях у людей были получены результаты, аналогичные тем, которые были получены при введении тромбoplastина животным. Незадолго до этой работы **Seegers** и его коллега **Charles L. Schneider** заметили, что амниотическая жидкость и плацента содержат большое количество тромбoplastина. При наблюдении за животными, которым вводили тромбoplastин, было обнаружено, что инъекции тромбoplastина вызывали полное прекращение тока крови в мелких сосудах. Смерть животных была вызвана характерным внутрисосудистым тромботическим повреждением и тромбоэмболией ветвей легочной артерии. ЦНС была повреждена периваскулярным кровотечением, присутствовали печеночные некрозы. **Seegers** не только одним из первых дал определение ДВС и описал патофизиологический механизм синдрома, но и указал, что кровотечения и тромбозы являются основными клиническими проявлениями ДВС.

Эти наблюдения применимы и к нескольким пациентам с эклампсией. **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. Во время презентации авторы обратили внимание на то, что тромбoplastин может быть ответственен за возникновение ряда затруднительных для диагностики и лечения состояний, возникающих на поздних сроках беременности, таких как геморрагические диатезы и токсемия. *Тромбoplastин приводит к процессу внутрисосудистого свертывания.* Это вещество инициирует механизм свертывания или прокоагулянтную систему. Процесс коагуляции приводит к истощению запасов фибриногена и, соответственно, к дефибринации. Впоследствии кровь оставалась рефрактерной к дальнейшим инъекциям тромбoplastина из-за неадекватного уровня фибриногена. Методом исключения авторы установили, что механизм введения тромбoplastина в системный материнский кровоток должен быть рассмотрен в качестве фактора, вызывающего некоторые осложнения на поздних сроках беременности и не просто как один из видов осложнений, т. к. разные участки поврежденных тканей в разных органах вызывают разные клинические проявления.

Таковыми представляются основные важные моменты в изучении **акушерских аспектов синдрома ДВС**.

История открытия и изучения общебиологического и общепатологического синдрома внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) насчитывает пять десятилетий. Однако о феномене внутрисосудистого свертывания известно уже несколько веков. Одно из первых описаний ДВС-синдрома принадлежит выдающемуся представителю восточной медицины **Зайнуддину-Абу Ибрахиму Гургони**, которое он приводит в своеобразной медицинской энциклопедии, написанной в 1110 г. Не согласившись с существовавшими до него взглядами, автор объясняет механизм отравления змеиными ядами не тем, что «природа этих ядов холодная или горячая», а тем, что «люди умирают от свертывания крови в сердце и сосудах, после чего из всех отверстий начинает течь жидкая кровь... Яд, убивающий в более продолжительные сроки, вызывает в месте укуса онемение и частичное свертывание крови».

В этой работе приводится достаточно правильная интерпретация факта: «...сначала в сосудах происходит распространенное свертывание крови, а затем разворачивается кровотечение».

Правильность этой концепции получила подтверждение только в начале XX в., когда было детально изучено коагулирующее и гемолитическое действие змеиных ядов.

Экспериментальные работы по ДВС-синдрому уходят корнями в прошлый век. Так, в 1834 г. **H.M. de Blainville** воспроизвел и правильно истолковал диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, развивающееся после внутривенного введения растертой ткани мозга.

Изучению проблемы диссеминированного свертывания способствовали экспериментальные исследования переливания несовместимой крови. Еще в 1875 г. **Landois** обнаружил и описал гиалиновые тромбы в брыжейке собак, которым переливали кровь несовместимых групп.

В 1886 г. **L.C. Wooldridge** медленной инфузией тканевого тромбопластина воспроизвел в эксперименте обе фазы ДВС-синдрома — диссеминированное свертывание и последующую гипокоагуляцию.

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.

В 1912 г. **T.R. Fraser, J.A. Gunn** впервые детально изучили этот процесс при отравлении змеиным ядом, правильно связав фазу гипокоагуляции с ее дефибрированием.

В 1919 г. **G. Obata** воспроизвел в эксперименте тромботические и геморрагические явления при внутривенной инъекции экстрактов плаценты.

Врачи давно заметили, что *переливание крови несовместимой группы часто приводило к кровотечению*. В 1922 г. **Astrowe** описал следующий клинический случай: в клинику поступил 18-месячный ребенок с двусторонним отитом, хирургическое лечение которого заключалось в дренировании гнойника. Однако через неделю произошел рецидив, и было принято решение о переливании ребенку донорской (материнской) крови. Результатом гемотрансфузии стало появление таких симптомов, как рвота, цианоз, потеря сознания, затруднение дыхания; развилась клиническая картина шока. В моче определялся гемоглобин, началось кровотечение в области оперативного вмешательства на сосцевидных отростках. Имела место анурия, однако вскоре произошло выздоровление. Впоследствии выяснилось, что у ребенка была I, а у матери II группа крови.

**Levine и Segall в 1922 г.** описали случай повторной гемотрансфузии, повлекшей за собой лихорадку, цианоз, слабый пульс, кровоточивость десен, боль в поясничной области и рвоту с примесью крови. Спустя 7 ч началось кровотечение из прямой кишки и влагалища пациентки. Обнаружена кровь в моче. По прошествии 5 дней симптомы исчезли, и больная выздоровела.

В 1935 г. **Parr и Krischner** зафиксировали случай переливания крови женщине, имеющей пятерых детей и три аборта на ранних сроках беременности в анамнезе. За 40 дней до поступления у пациентки было кровотечение вследствие аборта, которое привело к тяжелой анемии. При обследовании матка больной соответствовала 3 мес. беременности, во влагалище были обнаружены сгустки

крови. Трансфузия 200 мл донорской крови привела к возникновению головокружения, тошноты, приливов, затрудненного дыхания и цианоза. Через 1,5 ч после переливания началось кровотечение из мест подкожных инъекций, влагалища, а также появилась рвота с примесью крови. Отмечалась уремия. Спустя 4,5 ч пациентка умерла.

**Abramson** в том же 1935 г. описал подобный случай. Женщина 24 лет, 2 беременности, 1 роды, поступила с уровнем гемоглобина 34%. У пациентки была I группа крови, у ее мужа — II. 100 мл крови мужа было введено больной в связи с жалобами на тяжесть в грудной клетке, тошноту, рвоту с примесью крови, диарею. После прекращения трансфузии появился цианоз, ослабление пульса, кашель. Через 4 ч началось кровотечение из влагалища, желудка, а также из небольшой ранки на мочке уха, из которой день назад была взята кровь для исследования. Спустя еще 1,5 ч женщина родила мертвого ребенка, после чего началось профузное кровотечение из влагалища, которое невозможно было остановить, что и послужило причиной смерти.

В своих наблюдениях **Melnick** и соавт. (1935) указывали на то, что у двух из исследуемых ими животных после гемотрансфузии развилась клиническая картина анафилактического шока. Отмечались такие симптомы, как гиперсаливация, рвота, поверхностное дыхание, неконтролируемое мочеиспускание и дефекация. Свертывающая способность крови при этом была настолько снижена, что сильные кровотечения возникали из мест пункций бедренной артерии и яремной вены. У одного из экспериментальных животных время свертывания увеличилось от 2 мин до 6 ч.

**Lindau** в 1943 г. в эксперименте на животных обнаружил изъязвление и кровотечение в ободочной кишке после гемотрансфузии.

В 1949 г. **Seldon** обратил внимание на то, что у пациентов, которым было оказано анестезиологическое пособие, часто развивалось кровотечение из места операции, что, по мнению ученого, являлось одним из основных признаков, свидетельствующих о трансфузии несовместимой крови.

**Young** и соавт. в 1949 г. в эксперименте заметили временное, преходящее снижение тромбоцитов и лейкоцитов, увеличение времени свертывания и уменьшение концентрации протромбина у животных, подвергшихся трансфузии крови несовместимых групп.

**Nelson** (1950) проводил исследование, в котором вводил собакам гемолизированную кровь, что способствовало возникновению геморрагических проявлений. Анализ крови свидетельствовал о снижении степени ретракции сгустка. Восстановление способности крови к коагуляции было возможно при введении тромбопластина или свежей крови других собак. Изменения в органах животных были следующими: кровоизлияния в серозные полости, во внутренние органы.

В 1951 г. **Friesen** и **Nelson** описали 7 случаев массивной кровопотери, ассоциированной с гемотрансфузией. Эти случаи представляли особый интерес, поскольку кровотечение происходило из операционных разрезов. В нескольких случаях причина была установлена точно — переливание несовместимой крови. У всех пациентов диагностировали тромбоцитопению, однако в то время снижение уровня тромбоцитов было единственно возможным объяснением кровотечения, природа же дефектов свертывающей системы оставалась неизвестной.

**Muirhead (1951)** в своей практике также столкнулся с возникновением кровотечения после трансфузии несовместимой крови. Под его наблюдением находилось несколько пациенток с клиническими симптомами маточного кровотечения. Все методы лечения, в том числе хирургический гемостаз посредством выскабливания и даже гистерэктомия, оказались неэффективными. Чаще всего при аутопсии обнаруживались обширные гематомы в малом тазу.

**В 1954 г. Hardaway, D. McKay и Williams** описали 4 случая кровотечений, развившихся после переливания несовместимой крови. У всех пациенток было отмечено удлинение протромбинового времени, у двух — повышение фибринолитической активности. При проведении анализа крови определялись также следующие изменения: афибриногенемия, удлинение времени кровотечения, тромбоцитопения, гипопротромбинемия. Кровь утратила способность к свертыванию.

С целью обобщения знаний о *механизмах гипокоагуляции* после трансфузии несовместимой крови и формирования более полного представления о патологическом процессе диссеминированного внутрисосудистого свертывания **D. McKay и Hardaway в 1954 г.** провели экспериментальные исследования на собаках. Особое внимание авторы уделили изучению снижения уровня фибриногена и влияния стероидных гормонов на исход трансфузии крови несовместимых групп.

По мнению **McKay**, механизм, наилучшим образом объяснявший нарушения в системе свертывания крови в данных экспериментах, был описан еще в **1952 г. Crosby** в наблюдениях за пациентами с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и назван «реакция на трансфузию плазмы». В основе этого механизма — *внутрисосудистое свертывание крови*. Если внутрисосудистая коагуляция происходит, то можно ожидать утилизации факторов свертывания с уменьшением фибриногена и протромбина, и кровь, таким образом, утрачивает способность к коагуляции. Именно этот патологический процесс, по мнению **D. McKay**, объяснял результаты проведенных экспериментов. *Пусковым фактором в данном случае являлась агглютинация и частичное повреждение тромбоцитов*. На основании того, что количество тромбоцитов и лейкоцитов в первые часы после трансфузии уменьшалось, а затем вновь восстанавливалось до нормальных значений, **D. McKay** предположил, что эти клетки временно секвестрируются в сосудистой системе; возможно, происходит их агглютинация и нарушение функции. Разрушение тромбоцитов приводит к высвобождению «тромбоцитарных ферментов», что способствует образованию тромбопластины и, соответственно, сохранению тенденции к коагуляции крови.

Факторы, отвечающие за агглютинацию и деструкцию тромбоцитов, в то время оставались неизвестными. Предполагалось возможное влияние на эти процессы гетерологичной плазмы, стромы гемолизированных эритроцитов и т. д. *Повышение антикоагулянтной активности вслед за внутрисосудистым свертыванием отражало, по мнению D. McKay, защитный ответ организма на процесс свертывания крови*.

Влияние предварительного введения кортизона на результаты исследования автор объяснял следующим образом. Инъекции кортизона, проведенные за 3 дня до трансфузии, вызвали повышение уровня фибриногена практически у всех животных среди факторов, играющих роль в регуляции уровня фибриногена,



в том числе и стероидные гормоны. Реакцией на введение кортизона стало повышение лейкоцитов и удлинение времени свертывания. В то же время кортизон, по-видимому, способствовал значительному и быстрому уменьшению концентрации фибриногена в первый час после трансфузии. **Д. МакКау** пришел к выводу о том, что кортизон играет роль в увеличении тенденции к гемокоагуляции.

При сравнении клинических и экспериментальных наблюдений автор сделал такое заключение: между изменениями в системе гемостаза у людей и животных много общих моментов, в том числе *возникновение тромбоцитопении, уменьшение концентрации фибриногена, удлинение времени свертывания, увеличение протромбинового времени и появление циркулирующих антикоагулянтов*, обладающих сходными с гепарином свойствами.

При определении принципов лечения кровотечений, возникающих вследствие трансфузии несовместимой крови, **Д. МакКау** руководствовался тем, что существуют **два основных момента, лежащих в основе развития геморрагических реакций: афибриногенемия** или фибриногенопения и **активация системы антикоагулянтов**. Соответственно, основные принципы лечения должны быть основаны на введении очищенного фибриногена и средств, действие которых противоположно действию гепарина.

Завершив исследование и проанализировав его результаты, **МакКау** сформулировал следующие выводы:

1. Кровотечение, возникающее после трансфузии несовместимой крови, сопровождается такими изменениями в системе гемостаза, как **тромбоцитопения, увеличение времени коагуляции и протромбинового времени, снижение количества лейкоцитов, повышение фибринолитической и антикоагулянтной активности**.
2. Реакция отличается у людей и животных (уровень фибриногена в крови животных не снижается так значительно, как у человека).
3. Предполагаемое лечение должно основываться на незамедлительной оценке содержания основных факторов свертывания с последующим введением фибриногена или использованием антигепариновых лекарственных веществ.

Спустя год, в **1955 г. Hardaway и Д. МакКау** провели еще одно экспериментальное исследование внутрисосудистого свертывания крови, возникающего после трансфузии несовместимой крови у собак. На этот раз ученые осуществляли внутриаортальную гемотрансфузию.

В предыдущем исследовании авторами было установлено, что внутривенное введение несовместимой крови вызывает **развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови**. Хотя тромбообразование происходит во многих органах, *наиболее часто тромбы обнаруживались в легких*. Последствия этого процесса, в свою очередь, зависели от того, в каком органе преимущественно образуются тромбы. Авторам было важно узнать, что произойдет, если процесс свертывания будет локализоваться преимущественно в органах брюшной полости. Именно это и повлекло за собой идею о введении несовместимой крови в аорту. Целью исследования стало описание функциональных и патологических эффектов гемотрансфузии в аорту собак.

Введение несовместимой крови в аорту собак вызывало изменения, аналогичные тем, которые возникали при внутривенной инъекции. Однако при

аутопсии были выявлены некоторые отличия. *Макроскопически* на поверхности почек определялись многочисленные петехии, а на слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не обнаруживалось никаких геморрагических признаков. В корковом веществе некоторых почек *микроскопически* выявлялись признаки тубулярного некроза. В синусоидах печени содержались тромбы, кроме того, определялись признаки некроза клеток печени. Тромбы локализовались также в легких и селезенке.

Интерпретация результатов двух проведенных экспериментов позволила **D. McKay** сделать заключение о том, что исходы внутривенного и интраортального введения несовместимой крови во многом схожи. Однако существовали и различия. Свертывание происходило главным образом в органах, через которые коагулированная кровь проходила в первую очередь. При *внутривенном введении* тромбоз возникал преимущественно в легких, при *интраортальном* — в капиллярах слизистой оболочки пищеварительного тракта и почках. Еще один фактор, влияющий на исходы трансфузии несовместимой крови, — хирургическая травма. В эксперименте операционная травма, предшествующая и следующая за трансфузией, могла, по мнению **D. McKay**, рассматриваться в качестве одной из причин локализации тромбов в пищеварительном тракте и почках. Подобная травма вызывает так называемый «компенсированный шок» перед трансфузией. Это состояние сопровождается спазмом артериол и расширением капилляров с перераспределением крови в капилляры внутренних органов. Возникающий при этом стаз крови мог рассматриваться как основной фактор, обуславливающий локализацию тромбов в капиллярах слизистой ЖКТ.

Еще одним отличием между группой экспериментальных животных, которым проводилась внутривенная гемотрансфузия, и группой, в которой кровь вводили интраортально, стало обнаружение в последней изменений в почках — наличие тромбов в почечных сосудах. Кроме того, при внутривенном введении крови не было выявлено некрозов в почечной паренхиме.

Указанные наблюдения позволили **Hardaway** и **D. McKay** сделать вывод о том, что тромбообразование происходит очень быстро (доказательством этого служил эксперимент, закончившийся внезапной смертью животного, в пульмонарных сосудах которого были обнаружены многочисленные тромбы). Однако в развитии данного патологического процесса, по мнению авторов, играли роль не только тромбоциты. Внутрисосудистое свертывание происходит и при очень низкой концентрации циркулирующих в крови тромбоцитов. В исследованиях **Quick (1954)** было доказано, что эритроциты содержат специальный фактор, способствующий коагуляции, вызывающий *in vitro* быструю утилизацию протромбина. Возможно, что в экспериментах на собаках свертывание крови было обусловлено в определенной степени внутрисосудистым гемолизом эритроцитов и выделением большого количества вышеупомянутого фактора.

Обобщив результаты исследования, **D. McKay** сформулировал следующие положения:

1. Введение несовместимой крови в аорту экспериментальных животных приводит к внутрисосудистому свертыванию.
2. Тромбы быстро образуются и быстро исчезают.
3. Локализация тромбов варьирует в зависимости от разных условий эксперимента. Клиническая картина зависит от локализации повреждений,

обусловленных образованием тромбов в том или ином органе. Локализация же в свою очередь определяется скоростью и местом инъекции, а также состоянием сосудов. Вероятнее всего, процесс коагуляции запускается вследствие гемолиза эритроцитов донорской крови.

Действительно, в начале 50-х годов **ДВС-синдром стал рассматриваться как общебиологическая проблема**. **Donald 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. McKay** разработал концепцию о полиэтиологичности ДВС-синдрома, считая его «*промежуточным механизмом заболеваний*», от выраженности которого зависит эффект заболевания на организм человека.

Позже (1963) **D. McKay** публикует монографию «Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови как промежуточный механизм патогенеза болезней человека». Несмотря на значительный отрезок времени с момента первых научных обобщений **McKay**, предложенная им концепция продолжает оставаться основополагающей в трактовке роли синдрома ДВС в патогенезе различных по этиологии патологических состояний в клинике.

В 1966 г. **G. Selye** в монографии «Тромбогеморрагические феномены» рассматривает ДВС-синдром как одно из проявлений дезадаптации организма. Он же обратил внимание на то, что первым в мире ученым, описавшим внутрисосудистое свертывание крови в эксперименте, был знаменитый русский врач и ученый **С.П. Боткин (1858)**.

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.

Несмотря на интенсивное изучение ДВС и успехи в области клинической гемостазиологии и общей патологии, до настоящего времени нет стандартизированного определения ДВС. Различные исследователи в разных странах применяли термины «синдром ДВС», «синдром дефибрирования», «коагулопатия потребления», «внутрисосудистое свертывание и фибринолиз», «тромбогеморрагический синдром».

Однако ни один из этих терминов не охватывает в полной мере сущности данного общебиологического процесса. Термин «синдром ДВС» наиболее полно и диалектически верно отображает сущность биологического процесса, поскольку тромбоцитарно-фибриновые тромбы представляют собой морфологический субстрат данного патологического процесса; возникающая же иногда кровоточивость является следствием повышенной скорости образования сгустков крови. «Синдром дефибрирования» — определение, которое характеризует только состояние гипо- и афибриногенемии, но не учитывает потребления других важнейших факторов свертывания крови. «Коагулопатия потребления» — лишь одна из фаз динамического процесса. «Внутрисосудистое свертывание» и «фибринолиз» — сравнительно недавно (1974) введенные термины. Отмечено, что не

всегда процессы свертывания и фибринолиза происходят параллельно. «Тромбогеморрагический синдром» — термин неудачный, ибо не всегда можно наблюдать клинически выраженные тромботические и геморрагические явления.

Из существующих определений синдрома ДВС наиболее удачным представляется определение, данное одним из главных исследователей этой проблемы **Д. МакКау (1973)**: «...диссеминированное внутрисосудистое свертывание охватывает намного больше, чем просто формирование тромба или эмбола в микроциркуляторном русле. Это динамический биологический процесс, который вовлекает множество химических веществ и физиологических активаторов. Возникая в момент проникновения в кровь прокоагулянтного материала, он прогрессирует до стадии агрегации тромбоцитов и формирования фибрина, которые могут приводить к образованию микротромбов в капиллярах, артериолах и венах различных органов. Внутрисосудистое свертывание часто сочетается с активацией фибринолитической системы, расщеплением фибрина и фибриногена, высвобождением продуктов их деградации. Этот процесс сопровождается сильной вазомоторной реакцией и не заканчивается до тех пор, пока коагуляционный механизм и вазомоторный аппарат не нормализуют свою функцию, а продукты деградации фибрина не будут удалены из крови».

## 1.2. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И КРИТЕРИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДВС

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 гемостаза, вплоть до превращения фибриногена в фибрин;
- 4) ДВС — это **пусковой механизм, запускающий кругооборот факторов свертывания крови**;
- 5) ДВС характеризуется **ускорением катаболизма**;
- 6) коагулопатия потребления не всегда присутствует при ДВС.

Формирование микросгустков может происходить и без коагулопатии потребления, что во многом зависит от интенсивности активации свертывания, длительности этой активации и компенсаторных резервов организма. К сожалению, в клинике часто на этом этапе ДВС не диагностируется, хотя сам характер основного заболевания или патологического состояния уже должны быть сигналом к проведению специальных гемостазиологических тестов, выявляющих ДВС.

### Определение ДВС

(минимальные набор критериев, необходимых для диагностики)

(по *R.L. Bick, 2006*)

ДВС-системная тромбогеморрагическая патология, развивающаяся в известных клинических ситуациях

Лабораторные доказательства:

- а) активации прокоагулянтного звена;
- б) активации фибринолиза;

- в) потребление ингибиторов;
- г) биохимическое подтверждение нарушения или недостаточности функций пораженных органов.

### 1.3. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ДВС-СИНДРОМА

ДВС-синдром может развиваться в связи с инфекцией, неоплазией, акушерскими осложнениями (отслойка плаценты, септический аборт, внутриутробная гибель плода и пр.), сосудистыми заболеваниями, сепсисом и эндотоксемией, травмой, респираторным дистресс-синдромом и другими состояниями (табл. 1.1).

#### Основные этиологические механизмы ДВС-синдрома:

- 1) экспрессия тканевого фактора и/или тромбопластиноподобных веществ;
- 2) активация эндотелиальных клеток и системный воспалительный ответ;
- 3) повреждение эндотелиального слоя сосудов.

ДВС — это не только диссеминированное «распространение» процесса физиологического свертывания. ДВС-синдром — это пусковой механизм, который обеспечивают 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 (схема 1.1). В большинстве случаев

Схема 1.1. Пусковые факторы ДВС-синдрома

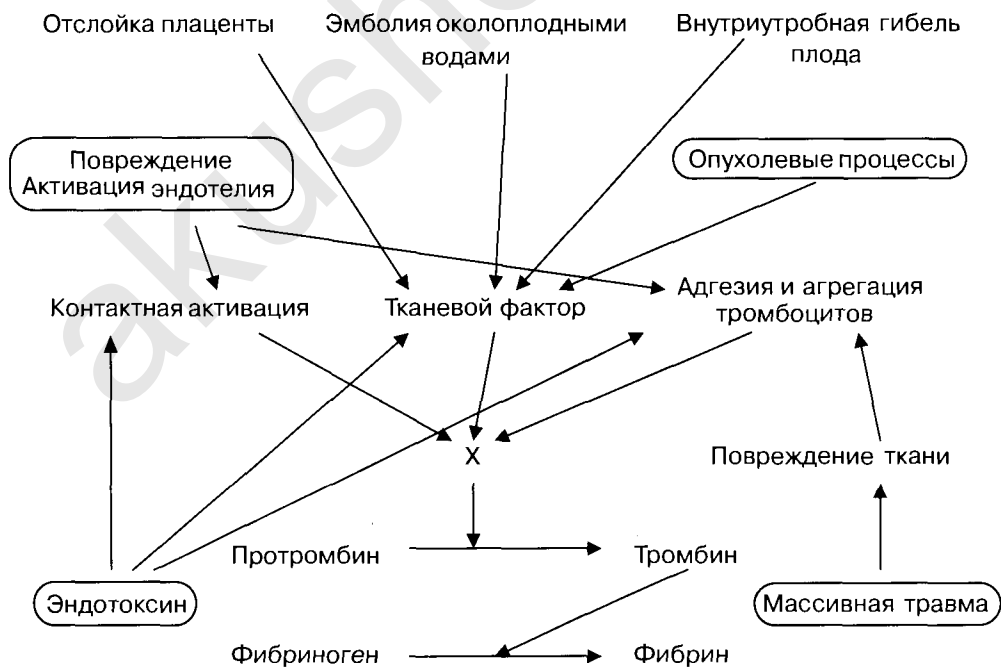


Таблица 1.1

**Основные причины развития  
ДВС-синдрома**

<p><b>Инфекции</b></p> <p><i>Грамнегативные бактерии</i></p> <p><i>Neisseria meningitidis</i></p> <p><i>Enterobacteriaceae sp.</i></p> <p><i>Salmonella sp.</i></p> <p><i>Haemophilus sp.</i></p> <p><i>Pseudomonas sp.</i></p> <p><i>Грамположительные бактерии</i></p> <p><i>Pneumococcus</i></p> <p><i>Staphylococci</i></p> <p><i>Hemolytic streptococci</i></p> <p>Анаэробы</p> <p><i>Clostridium sp.</i></p> <p><i>Mycobacterium tuberculosis</i></p> <p>Эрлихиоз</p> <p>Бактериальный менингит</p> <p>Септический шок</p> <p>Постспленэктомический сепсис</p> <p>Синдром токсического шока</p> <p>Грибная инвазия</p> <p><i>Aspergillus sp.</i></p> <p><i>Histoplasma sp.</i></p> <p><i>Candida sp.</i></p> <p>Лихорадка скалистых гор</p> <p>Вирусы</p> <p>Простейшие</p> <p><b>Малярия</b></p> <p>Висцеральный Лейшманиоз</p> <p>Бабезиоз</p> <p><b>Опухоли</b></p> <p>Солидные опухоли</p> <p>Аденокарцинома</p> <p>Лимфома</p> <p><b>Лейкемии</b></p> <p>Промиелоцитарная</p> <p>Острая миелогенная</p> <p>Хроническая миелогенная</p> <p>Острая лимфобластическая</p>	<p><b>Трансфузионные реакции</b></p> <p>Острый гемолиз</p> <p>Массивная трансфузия</p> <p><b>Травма и повреждение тканей</b></p> <p>Повреждение головного мозга</p> <p>Синдром длительного сдавления</p> <p>Ожоги</p> <p>Гипертермия</p> <p>Асфиксия/гипоксия</p> <p>Радомиолиз</p> <p>Жировая эмболия</p> <p><b>Шок</b></p> <p><b>Респираторный дистресс-синдром</b></p> <p><b>Врожденные заболевания</b></p> <p>Дефицит антитромбина III</p> <p>Гомозиготная недостаточность протеина C</p> <p>Гомозиготная недостаточность протеина S</p> <p>Гиперлипопротеинемия II и IV типа</p> <p><b>Лекарственные вещества</b></p> <p>Фибринолитики</p> <p>Гепарин-ассоциированная тромбоцитопения</p> <p>Варфарин (при синдроме Труссо)</p> <p>Внутривенное введение липидов</p> <p>Введение концентратов свертывающих факторов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ фактор IX</li> <li>◆ активированный фактор IX</li> <li>◆ фактор XI</li> </ul> <p>Интерлейкин-2</p> <p><b>Разное</b></p> <p>Анафилаксия</p> <p>Острый внутрисосудистый гемолиз</p> <p>Болезнь Кавасаки</p> <p>Панкреатит</p> <p>Амилоидоз</p> <p>Гистиоцитарные нарушения</p> <p><b>Реакция трансплантат против хозяина</b></p>
---	---

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.

### Этиопатофизиологические механизмы

Внутрисосудистый гемолиз любой этиологии — частая причина ДВС. Гемолитическая трансфузионная реакция — триггер ДВС. Во время гемолиза высвобождение аденозиндифосфата (АДФ) из эритроцитов или фосфолиппротеины клеточной мембраны эритроцитов активируют прокоагулянтную систему, что приводит к ДВС.

Септицемия также часто ассоциирована с ДВС; септицемия или некоторые инфекционные процессы часто имеют место в акушерской и гинекологической практике.

Один из микроорганизмов, ассоциированных с развитием ДВС, — менингококк. Триггерный механизм включает в себя инициацию коагуляции посредством эндотоксина-бактериального липополисахарида. Эндотоксин активирует фактор XII, превращая его в фактор XIIa, активирует тромбоциты, вызывает эндотелиальное повреждение с последующей активацией факторов XII в XIIa и XI в XIa, приводит к выбросу гранулоцитами прокоагулянтов, любой из которых может незамедлительно спровоцировать развитие ДВС.

Мукополисахариды бактериальной клеточной стенки индуцируют ДВС спомощью механизмов, аналогичных эндотоксинам активации.

У многих гинекологических пациентов имеет место вирусемия, в частности, вирусы ВИЧ, варицелла, гепатита и цитомегаловирус часто ассоциированы с ДВС. Триггерные механизмы до конца не изучены, однако имеет место антиген-антитело ассоциированная активация фактора XII, активация тромбоцитов, эндотелиальные повреждения с экспозицией субэндотелиального коллагена и базальной мембраны.

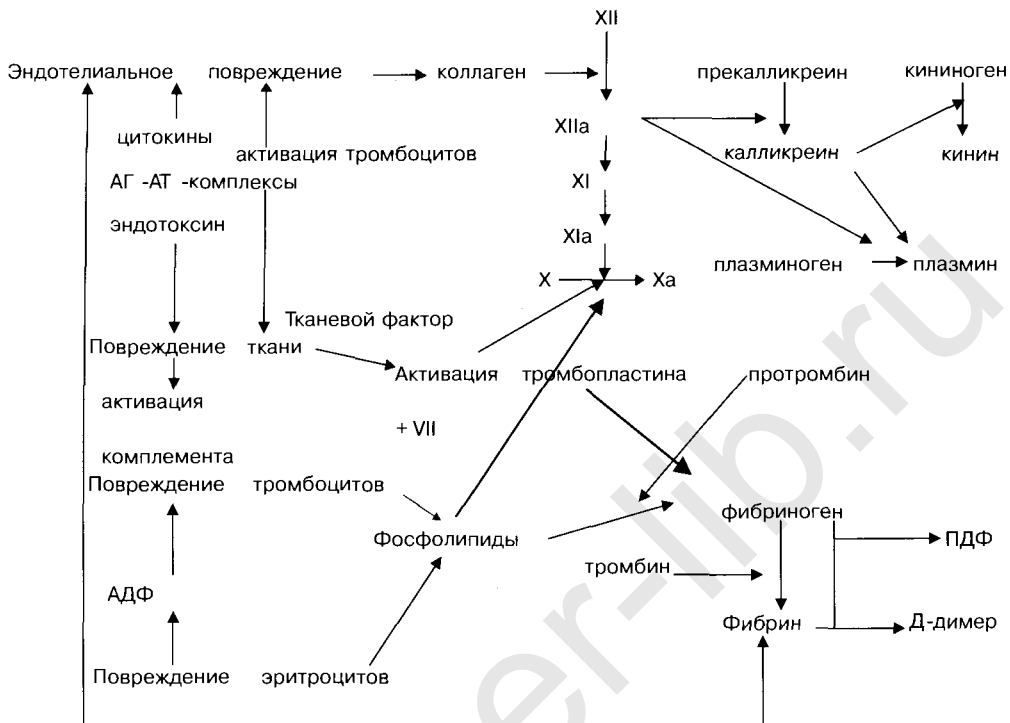
Тяжелый вирусный гепатит и острая печеночная недостаточность любой этиологии, включая лекарственную и инфекционную, могут приводить к ДВС, в данной ситуации конкретный этиологический фактор невозможно выделить среди множества других нарушений, ассоциированных с тяжелой дисфункцией печени. Так, внутри или внепеченочный холестаза, особенно более 5 дней, может сопровождаться ДВС.

Ацидоз и менее часто алкалоз также может способствовать ДВС. При ацидозе триггерным механизмом является эндотелиальное повреждение с активацией факторов XII в XIIa и XI в XIa, высвобождение тромбоцитарных субстанций.

Многие сосудистые заболевания также могут быть ассоциированы с ДВС.

На приведенной ниже схеме 1.2 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 плазмينا и тромбина, при наличии которых запускается ДВС. Пути активации и инициации свертывания могут быть различными. После активации коагуляции и начала системной коагуляции тромбина и плазмينا, патофизиологические механизмы ДВС при различных патологических состояниях идут одинаково.

Схема 1.2. Триггерные механизмы ДВС



АГ-АТ -комплексы — комплексы антиген — антитело

ПДФ — продукты деградации фибрина/фибриногена

АДФ — аденозиндифосфат

### Последствия системной активации тромбина

Когда тромбин циркулирует в системном кровотоке, фибринопептиды А и В отщепляются от фибриногена, образуя мономеры фибрина. Мономеры полимеризуются в фибриновые сгустки, приводя к тромбированию микро- и макрососудов, периферической ишемии, внутриорганным повреждениям. Когда фибрин поступает в микроциркуляцию, развивается тромбоцитопения.

Плазмин также попадает в системную циркуляцию и отщепляет карбокси-терминальные концы фибриногена, формируя ПДФ, таким образом образуются лабораторно определяемые фрагменты X, Y, D и E. ПДФ могут соединяться с циркулирующими мономерами фибрина до полимеризации и тогда фибриновые мономеры становятся «растворимыми». Комплексы ПДФ+мономеры фибрина называются растворимыми мономерами фибрина. Присутствие растворимых мономеров фибрина представляет собой основу реакций «паракоагуляции», этанол-желатанового и протаминсульфатного тестов. При добавлении протаминсульфата или этанола к пробирке с цитратом и плазмой пациента, содержащей растворимые мономеры фибрина, этанол или протаминсульфат очищают ПДФ от фибриновых мономеров, они полимеризуются, формируются сгустки фибрина, и это интерпретируется как положительный протаминсульфатный или этанолжелатановый тест.



Таким образом, ПДФ в системной циркуляции нарушают полимеризацию мономеров фибрина, в последующем это нарушает гемостаз и приводит к кровотечению. Поздние фрагменты D и E обладают высокой аффинностью к мембранам тромбоцитов и вызывают значительные нарушения функций тромбоцитов. Таким образом, в крови продолжают циркулировать дисфункциональные тромбоциты, что также способствует геморрагическим проявлениям.

ПДФ и D-димер индуцируют синтез и высвобождение из макрофагов и моноцитов интерлейкина-1, -6 (ИЛ-1, -6) и ингибитор активатора плазминогена типа 1 (РАI-1). ИЛ-1 и ИЛ-6 индуцируют дополнительные повреждения сосудистого эндотелия, повышенный уровень РАI-1 ингибирует фибринолиз, приводя к усилению тромбообразования.

Тромбин также индуцирует высвобождение из моноцитов фактора некроза опухолей (ФНО), ИЛ-1 и ИЛ-6, высвобождение растворимого тромбомодулина, эндотелина и селектина из эндотелия. Эндотелин способствует вазоконстрикции, вазоспазму и сосудистой окклюзии, приводя к органным повреждениям и недостаточности. Селектин E связывается с гранулоцитами и лимфоцитами, моноцитами и макрофагами, индуцируя дополнительный выброс цитокинов и в том числе фактор активации тромбоцитов (ФАТ), который также высвобождается из поврежденного эндотелия, тучных клеток, эозинофилов и тромбоцитов. ФАТ в дальнейшем способствует развитию тромбоцитопении.

Кроме того, ПДФ индуцируют выброс моноцитами ИЛ-1 и тканевого фактора, что ускоряет тромбообразование. Высвобождение ИЛ-1 из моноцитов усиливается в присутствии липополисахаридов клеточной стенки грамотрицательных бактерий.

Прикрепление гранулоцитов к эндотелию способствует выбросу гранулоцитарных катепсинов и эластаз, что приводит к повреждению органов. Цитокины, катепсины и эластазы могут вызвать деградацию многих прокоагулянтных и профибринолитических факторов.

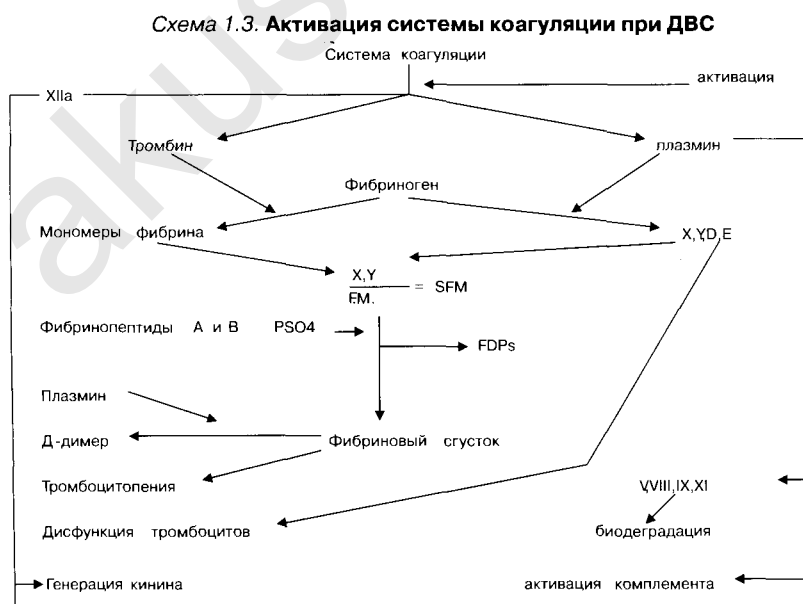
Плазмин, в отличие от тромбина, — протеолитический фермент и имеет одинаковую аффинность к фибриногену и фибрину. Плазмин подвергает биодеградации фактор V, VIII, IX, XI, другие белки плазмы, включая гормоны роста, адренкортикотропный гормон (АКТГ), инсулин и др. Т.к. плазмин приводит к биодеградации перекрестно-связанного фибрина, в крови появляются специфические продукты деградации фибрина, одним из которых является D-димер. Плазмин может активировать C-1, C-3, C-8 и C-9, что вызывает лизис эритроцитов и тромбоцитов. Комплемент также активируется ФНО посредством тромбин-ассоциированным выбросом ФНО клетками моноцитарно-макрофагальной системы. Лизис эритроцитов приводит к высвобождению АДФ и фосфолипидов эритроцитарных мембран, что является дополнительным прокоагулянтным материалом. Активация системы комплемента повышает сосудистую проницаемость, вызывая гипотензию и шок. Повышенный уровень РАI-1 при ДВС приводит к снижению активности процессов фибринолиза и лизиса фибриногена, усиливая таким образом преципитацию фибрина.

Активация кининовой системы также играет важную роль в патофизиологии ДВС. Генерация фактора XIIa при ДВС способствует конверсии прекалликреина в калликреин и впоследствии — конверсии высокомолекулярного кининогена в кинин. Это также приводит к повышению сосудистой проницаемости, гипотензии и шоку.

Итак, последствиями системной циркуляции тромбина являются многочисленные тромбозы с отложением фибриновых мономеров и полимеризацией фибрина сначала в микроциркуляторном русле, а затем и в больших сосудах. Большинство из этих следствий циркуляции тромбина происходят вследствие активности прокоагулянтной системы, других тромбин-активирующих систем и тромбин-индуцированным выбросом цитокинов. При ДВС многие из вышеуказанных явлений также происходят вследствие эндотелиальных повреждений, высвобождения эндотелиальных медиаторов и цитокинов, взаимодействия эндотелиальных клеток с гранулоцитами, лимфоцитами и клетками моноцитарно-макрофагальной системы.

Плазмин также циркулирует в системном кровотоке и в первую очередь отвечает за геморрагические проявления ДВС посредством образования ПДФ и нарушения полимеризации мономеров фибрина и функции тромбоцитов. Индуцированный плазмином лизис многих вышеупомянутых факторов свертывания также приводит к кровотечению. Имея в виду и учитывая эти особенности патофизиологии ДВС, становится понятным, почему у большинства пациентов с ДВС имеют место как геморрагические, так и тромботические проявления. Многие клиницисты зачастую недостаточно внимательны при оценке и понимании патофизиологии ДВС, уделяя внимание в первую очередь геморрагическим проявлениям синдрома, поскольку в клинической картине на первое место часто выходят именно кровотечения. Однако стоит помнить о не менее значимых тромбозах микроциркуляторного русла, поскольку именно они приводят к повреждениям органов и полиорганной недостаточности. Важно иметь в виду, что при наблюдении пациентов с ДВС нужно уделять внимание не только возможному развитию кровотечения, но и высокой вероятности возникновения диффузных тромбозов.

На приведенной ниже схеме 1.3 представлена система коагуляции при ДВС.



## Тканевый тромбопластин как пусковой фактор ДВС-синдрома

**Тканевый тромбопластин (тканевой фактор, ТФ/ТФ)** играет одну из центральных ролей в патогенезе ДВС-синдрома. При многих условиях выработка ТФ является пусковым механизмом ДВС-синдрома. Большая часть ТФ распределена во внесосудистом пространстве и необходима для генерации тромбина при попадании небольших количеств плазмы во внесосудистое пространство.

*Причины повышения концентрации ТФ:*

- 1) повреждение эндотелиальных клеток;
- 2) экспрессия ТФ на поверхности клеток крови (моноклеарные клетки) под действием различных стимулов, таких как механическое повреждение, эндотоксин, цитокин и пр.;
- 3) высвобождение ТФ сосудистой выстилкой опухоли (в этих случаях, хотя ТФ и является активным прокоагулянтном, его роль, в первую очередь, связана с ангиогенезом и метастазированием, а не ДВС-синдромом).

Если достаточное количество ТФ попадает в кровь, начинается быстрое и распространенное образование тромбина. Тромбин вызывает образование растворимого фибрина, активацию циркулирующих тромбоцитов и, во вторую очередь, фибринолиза.

*Роль других прокоагулянтов в инициации ДВС-синдрома:*

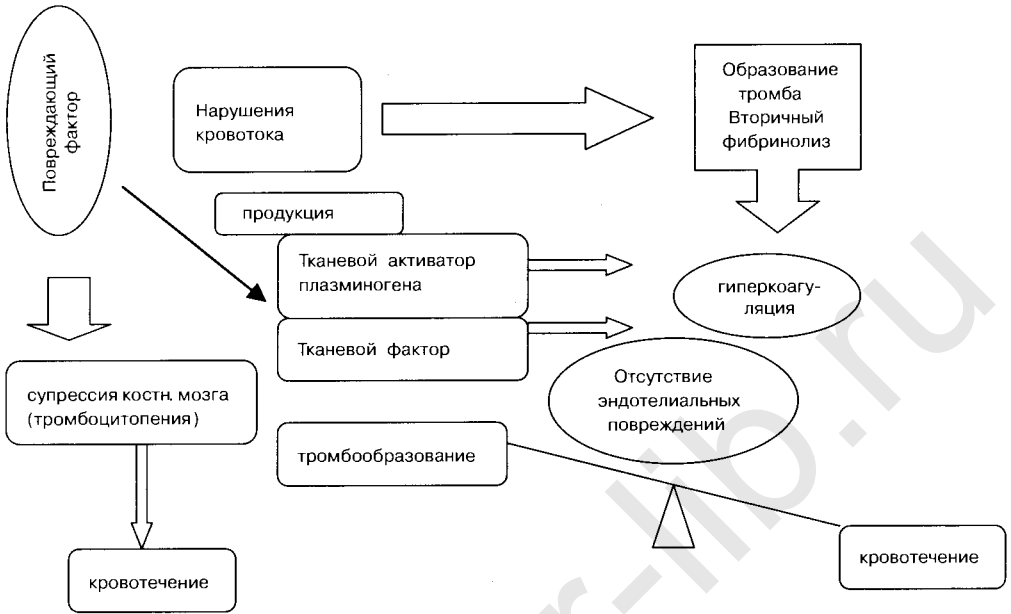
- 1) внутренний путь свертывания крови активируется при сепсисе; при этом продуцируются *кинины*, которые обуславливают гемодинамические нарушения при септическом шоке и участвуют в образовании тромбина;
- 2) помимо ТФ, эндотелиальные клетки способны вырабатывать другие *протеазы*, которые могут активировать протромбин под воздействием эндотоксина или воспалительных цитокинов;
- 3) в опухолевых клетках обнаружены вещества с прокоагулянтной активностью (так, *цистеиновая протеаза*, прямо активирующая фактор X, секретируется некоторыми злокачественными клетками, а также в избытке присутствует в амниотической жидкости, что может обуславливать развитие ДВС при раке и эмболии околоплодными водами. Фактор X-активирующей активностью обладают также *экстракты муцина*, поэтому ДВС часто развивается у лиц с муцин-продуцирующей аденокарциномой).

### 1.3.1. НЕВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ВАРИАНТЫ ДВС-СИНДРОМА

В патогенезе ДВС играют роль два основных механизма, исходя из которых можно говорить о невоспалительном генезе (без повреждения эндотелиальных клеток сосудов) и о воспалительном (с повреждением эндотелиальной выстилки сосудов: схема 1.4). Невоспалительный ДВС возникает у пациентов с острой лейкемией, аневризмой аорты и другими патологическими состояниями, воспалительный ДВС имеет место у пациентов с травматическими повреждениями, сепсисом, ожогами.

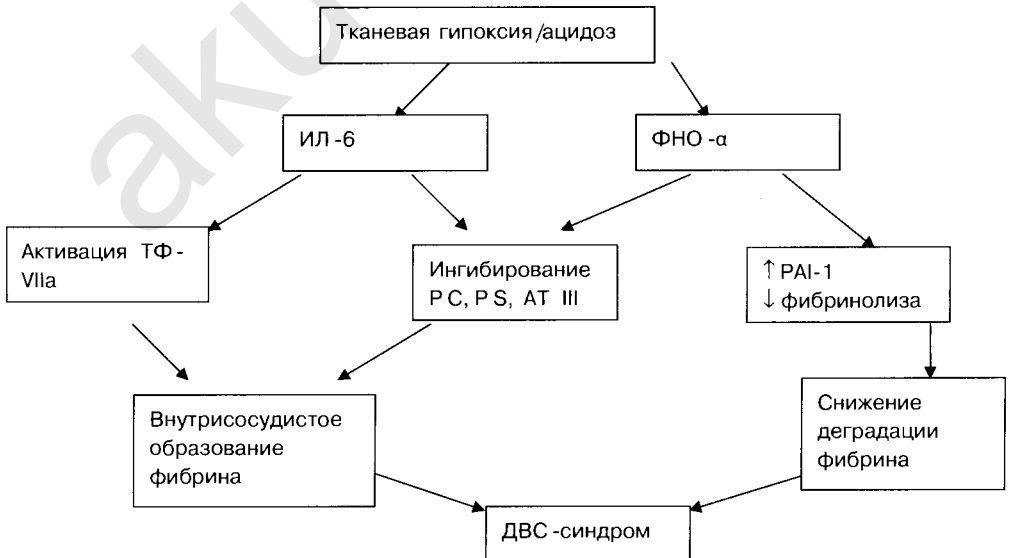
В настоящее время ДВС-синдром рассматривается как часть патогенеза синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), при котором имеет место неконтролируемое высвобождение провоспалительных цитокинов, запус-

Схема 1.4. Патогенез невоспалительного варианта ДВС-синдрома



кающих генерализованную активацию свертывающей системы. ДВС-синдром, соответственно, является ключевым фактором, обуславливающим развитие полиорганной недостаточности и летального исхода при ССВО. ДВС-синдром в акушерстве носит в основном воспалительный характер и проявляется в форме ССВО (схема 1.5).

Схема 1.5. Патогенетические механизмы воспалительного ДВС-синдрома



### Патофизиология ССВО

- высвобождение цитокинов и факторов ИЛ-2, -6, -8, ФНО-альфа и др.
- дисфункция эндотелия.
- ◆ Экспрессия селектинов Е и Р:
  - активизация тромбоза и фибринолиза.
- ◆ Повышение уровня PAI-1.
- ◆ Повышение уровня фактора фон Виллебранда.
- ◆ Повышение уровня тромбомодулина.
- ◆ Повышение уровня тканевого активатора плазминогена (t-PA).
- ◆ Повышение уровней фрагментов 1+2 протромбина (F1+2), тромбин—антитромбин-комплексов (ТАТ-комплексов) и Д-димера.

### Диагностика ССВО

**Клинические критерии** (для постановки диагноза необходимо наличие 2 критериев и более):

- ◆ температура тела более 38 °С или менее 36 °С;
- ◆ тахикардия (ЧСС более 90 в минуту);
- ◆ тахипное (ЧД более 20, PСO<sub>2</sub> менее 32 мм Hg);
- ◆ уровень тромбоцитов крови более 12 или менее 4;

Ассоциированные состояния:

- ◆ системный сепсис;
- ◆ геморрагический шок;
- ◆ массивная трансфузия;
- ◆ аппарат искусственного кровообращения;
- ◆ хирургическое вмешательство;
- ◆ травма;
- ◆ другие.

### Нарушения функционального состояния эндотелиальных клеток

Важный механизм, запускающий ДВС-синдром, — **эндотелиальная активация**:

1. Локальная эндотелиальная активация (возникает при воспалении, приводит к выходу провоспалительных клеток в сосудистое русло).
2. Генерализованная эндотелиальная активация (возникает при системных процессах, например при сепсисе).

**Стимулы, в ответ на которые происходит активация эндотелиальных клеток:**

- ◆ тромбин;
- ◆ липополисахарид (ЛПС);
- ◆ цитокины (фактор некроза опухоли, ИЛ-1);
- ◆ оксидативный стресс;
- ◆ радиация.

**Некоторые эффекты воспалительных медиаторов на свертывание крови** представлены в табл. 1.2.

В месте контакта нейтрофила и эндотелиальной клетки высвобождаются и активируются ряд провоспалительных медиаторов, оказывающих существенное влияние на гемостаз. Это приводит к двум последствиям:

- 1) эндотелиальная клетка меняет свой фенотип в *прокоагулянтную* сторону;
- 2) в месте активации эндотелия происходит прогрессивное *снижение антикоагулянтных факторов*.

Таблица 1.2

Воспалительный медиатор	Прокоагулянтный эффект
Провоспалительные цитокины	Увеличивают экспрессию тканевого фактора; снижают экспрессию тромбомодулина; снижают экспрессию эндотелиального рецептора к протеину С; увеличивают концентрацию PAI-1
Компоненты комплемента	Повреждение мембраны клеток, что приводит к усилению прокоагулянтной активности; связывание протеина S
Белки острой фазы	A <sub>1</sub> -антитрипсин снижает уровень активированного протеина С; С-реактивный белок усиливает экспрессию тканевого фактора; гиперфибриногенемия
Нейтрофилы	Эластаза гидролизует антитромбин, тромбомодулин
Активированный эндотелий	P-селектин стимулирует агрегацию тромбоцитов, TF стимулирует дегрануляцию и адгезию тромбоцитов; предоставляет прокоагулянтную поверхность

### **Роль ФНО в патогенезе ДВС:**

- 1) осуществляет эндотоксический эффект при сепсисе;
- 2) активирует гранулоциты и способствует их адгезии к эндотелию;
- 3) индуцирует образование более широкого круга медиаторов (ИЛ-1 и ИЛ-6);
- 4) является медиатором депрессии системы протеина С, т. к. снижает экспрессию тромбомодулина в эндотелии;
- 5) вызывает PAI-1-индуцированную депрессию фибринолитической системы.

### **Роль ФНО при инфекционном процессе:**

- 1) активирует гранулоциты и индуцирует образование радикалов кислорода;
- 2) осуществляет интрацеллюлярную элиминацию возбудителей;
- 3) активирует фибробласты и индуцирует ангиогенез.

Будет ли действие ФНО- $\alpha$  физиологическим или патологическим, зависит от локальной или системной концентрации медиатора.

### **Цели терапии, направленной против медиаторов шока:**

- 1) подавление избыточного образования медиаторов;
- 2) сохранение базисной активности (для сохранения физиологического защитного эффекта воспалительных цитокинов).

### **Действие ИЛ-1 и ИЛ-6:**

- 1) активируют пролиферацию лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов;
- 2) индуцируют лихорадку и синтез белков острой фазы;
- 3) индуцируют экспрессию молекул адгезии и синтез лимфокинов;
- 4) вызывают активацию и освобождение гранулоцитов из костного мозга;
- 5) вызывают выброс стресс-гормонов (кортикостероидов).

Расстройства коагуляции и фибринолиза при ДВС опосредуются цитокинами практически при любых клинических ситуациях. Регулируется активация коагуляции ИЛ-6, в то время как ФНО играет основную роль в угнетении антикоагулянтных механизмов и нарушает фибринолиз.

С одной стороны, активация эндотелия носит приспособительный характер, а с другой — чрезмерная активация эндотелия на большем протяжении сосудис-

того русла ведет к **избыточной активации прокоагулянтных факторов свертывания**, что ведет к лавинообразному накоплению активных факторов свертывания и ДВС-синдрому. Ситуация усугубляется и тем, что наблюдается торможение активности антикоагуляционных свойств крови, эндотелия.

Другим важным состоянием, изменяющим функциональную активность эндотелия, является его **повреждение**. *Повреждение эндотелия* происходит достаточно часто в нормальных условиях. Эндотелиальная клетка представляет собой полифункциональный комплекс, который в каждый момент времени подвергается действию различных факторов: цитокинов, липидных медиаторов, клеточных дериватов; эндотелиальная клетка является связующим звеном между кровью и соединительной тканью, она очень чутко реагирует на изменения почти каждого параметра с обеих сторон.

**Факторы, вызывающие повреждение эндотелия:**

- ◆ механические травмы;
- ◆ цитокины (особенно провоспалительные);
- ◆ липополисахариды бактерий;
- ◆ тромбоциты;
- ◆ циркулирующие микрочастицы синцитиотрофобласта;
- ◆ комплексы тяжелых металлов с металл-связывающими протеинами.

Эти факторы могут как *активировать* эндотелиальную клетку, так и *повредить* ее: это в большей степени зависит от степени воздействия.

**Изменения, вызванные повреждением эндотелия:**

- 1) изменение экспрессии тканевого фактора;
- 2) изменение активности тромбомодулина;
- 3) изменение количества рецепторов к активированному протеину С;
- 4) смена антитромботического фенотипа эндотелиальной клетки на протромботический;
- 5) увеличение экспрессии мембранного фактора V;
- 6) нарушение активности фосфолипидного комплекса (фосфолипаза A<sub>2</sub>);
- 7) снижение синтеза простаглицина;
- 8) высвобождение и экстернализация анионных фосфолипидов, обладающих прокоагулянтным действием;
- 9) снижение синтеза тканевого активатора плазминогена и увеличение PAI-1.

Таким образом, при повреждении эндотелия создаются условия для тромбообразования. Массивное повреждение эндотелия наблюдается при тяжелых формах гестоза (преэклампсия, HELLP-синдром). Такие состояния создают большую площадь для активации системы гемостаза и возникает **одно из главных условий развития ДВС** — интенсивное и длительное активирование коагуляционного потенциала крови, которое приводит к истощению и срыву противосвертывающих механизмов.

**Препараты, редуцирующие негативное взаимодействие тромбоцитов с эндотелием:**

- ◆ селективные антагонисты синтеза тромбосана A<sub>2</sub> и рецепторов тромбосана A<sub>2</sub>;
- ◆ блокаторы рецепторов серотонина;
- ◆ гирудин;
- ◆ тиклопидин.

### Антифосфолипидные антитела как пусковой фактор ДВС-синдрома

**Антифосфолипидный синдром (АФС)** — приобретенное мультисистемное расстройство коагуляции, при котором наблюдаются венозные и/или артериальные тромбозы. Серологическими маркерами этого синдрома являются **антифосфолипидные антитела**, которые могут быть обнаружены либо в *тестах на волчаночный антикоагулянт*, либо в *кардиолипидных тестах*.

#### *Данные, необходимые для постановки диагноза:*

- 1) хотя бы один клинический маркер;
- 2) серологический маркер, подтвержденный в нескольких тестах на протяжении не менее 8 нед.

#### **Классификация АФС:**

- 1) *первичный АФС* — появляется в отсутствие других заболеваний, связанных с появлением антифосфолипидных антител;
- 2) *вторичный АФС* — ассоциирован с большим спектром заболеваний.

#### **Патологические состояния, при которых встречается вторичный АФС:**

- ◆ системная красная волчанка (СКВ) и другие аутоиммунные заболевания;
- ◆ злокачественные опухоли (особенно лимфопролиферативные расстройства);
- ◆ инфекции (ВИЧ, гепатит С, боррелиоз);
- ◆ прием лекарственных препаратов (хлорпромазин, гидралазин, фенитоин, интерферон).

Антифосфолипидные антитела обнаруживаются у 2% здоровых людей, причём у 0,2% — в высоких титрах.

#### **Классификация АФС по лабораторным признакам:**

- 1) АФС, протекающий с преимущественным образованием *волчаночного антикоагулянта (ВАК-синдром)*; чаще ассоциирован с *венозными тромбозами*;
- 2) АФС с образованием *антикардиолипидных антител (АКА-синдром)*; сопровождается как *артериальными*, так и *венозными тромбозами*.

#### **Антитела, выявляемые при АФС:**

- а) **волчаночный антикоагулянт (ВА)** впервые описан Conley и Hartman. ВА представляют собой иммуноглобулины — Ig (обычно IgG, реже IgA, IgM), которые взаимодействуют *in vitro* с фосфолипид-зависимыми коагуляционными тестами, такими как протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время. Эти антитела направлены чаще всего *против протромбина, фактора свертывания V, фактора свертывания X, против фосфолипидов*;
- б) **антикардиолипидные антитела (АКА)** обнаружены в 1983 г. Harris, Gharavi и Woeu. АКА — антитела, представленные чаще всего IgG и направленные *против кардиолипина*.
- в) антитела *против аннексина V, антигепариновые антитела, антикининоновые антитела и др.*

#### **Роль антифосфолипидных антител в патогенезе ДВС-синдрома:**

- 1) антифосфолипидные антитела связываются с факторами фибринолиза и антикоагулянтными факторами;
- 2) снижается активность факторов фибринолиза и антикоагулянтных факторов;



- 3) антифосфолипидные антитела связываются с эндотелиальными клетками;
- 4) увеличивается прокоагулянтная активность, экспрессия тканевого фактора и адгезионных молекул;
- 5) снижается синтез простациклина и повышается синтез тромбоспандина.

**Антифосфолипидные антитела влияют на гемостаз на нескольких уровнях:**

1. Воздействуя на плазматическую мембрану эндотелиоцитов, антифосфолипидные антитела перестраивают фенотип эндотелиальной клетки в прокоагулянтную сторону.
2. Взаимодействие антифосфолипидных антител с фибринолитическими и антикоагуляционными факторами приводит к приобретенной недостаточности этих факторов, что значительно изменяет гемокоагуляционный фон.
3. Повышенное потребление тромбоцитов, вызванное взаимодействием антитромбоцитарных антител с поверхностными протеинами плазматической мембраны тромбоцитов, вызывает *тромбоцитопению*, которая также изменяет гемокоагуляционный фон.

### **Прогрессирование ДВС-синдрома**

Пусковые факторы ДВС-синдрома можно разделить на три группы:

- 1) факторы, запускающие внешний каскад свертывания крови;
- 2) факторы, запускающие внутренний механизм;
- 3) факторы, одинаково влияющие на два пути свертывания крови.

Новейшие открытия в гематологии и патофизиологии свидетельствуют о комбинированном действии всех пусковых факторов.

У больных с различными по происхождению вариантами ДВС-синдрома (септическим, травматическим, акушерским) в процессе их формирования и развития отмечается ряд принципиальных закономерностей:

- 1) наступление фазы гиперкоагуляции;
- 2) срыв и прогрессирующее истощение основных противосвертывающих факторов (антитромбина III, протеина С).

ДВС-синдром в ряде случаев (болезнь Виллебранда, гемофилия) может протекать без фазы гиперкоагуляции: в такой ситуации манифестация заболевания начинается с фазы гипокоагуляции и проявляется массивными кровотечениями.

## **1.4. СТАДИИ ДВС-СИНДРОМА**

### **I. Стадия гиперкоагуляции**

- ◆ Избыточное образование тромбина.
- ◆ Активация фибринолиза.
- ◆ Активация системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ).

### **Роль тромбина в развитии ДВС-синдрома**

- 1) *отщепляет фибринопептиды А и В от фибриногена*, что ведет к образованию растворимого фибрин-мономера. В микрососудистом русле фибрин-мономер полимеризуется в фибрин-полимер, что ведет к блокаде микроциркуляторного русла, нарушая ток крови и вызывая ишемию органов и тканей;

- 2) индуцирует высвобождение ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, ИЛ-6 из моноцитов, что приводит к повреждению эндотелиальных клеток и к высвобождению из них растворимого тромбомодулина, эндотелина и селектина. Эндотелин вызывает вазоспазм, что способствует тромбозу в сосудах и их окклюзии. Е-селектин вызывает высвобождение фактора активации тромбоцитов (ФАТ). ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 вызывают активацию эндотелия с экспрессией на поверхности эндотелиальных клеток L-селектина; вызывают активацию нейтрофилов, которые адгезируются к эндотелию, повреждая его, и выделяют катепсин и эластазу — ферменты, которые могут протеолитически расщеплять прокоагулянтные факторы, приводя к увеличению концентрации активных факторов свертывания;
- 3) тромбин, проявляющий в физиологических условиях антитромботические эффекты и в то же время поддерживая на достаточном (базальном) уровне реакции коагуляционного каскада, под действием дополнительных факторов (патологических) превращается в ключевой фермент ДВС; при этом в условиях повышенной тромбинемии протромботические эффекты превалируют над антитромботическими эффектами тромбина («тромбиновый парадокс»).

Циркулирующий в крови активный плазмин отщепляет от С-конца фибриногена пептидные остатки, названные *продукты деградации фибрина/фибриногена* (ПДФ). Выделяют четыре вида ПДФ — фрагменты X, Y, D, E.

#### **Значение ПДФ:**

- ◆ взаимодействуют с фибрин-мономером, препятствуя его полимеризации;
- ◆ поздние фрагменты ПДФ обладают аффинностью к тромбоцитарным мембранам и, взаимодействуя с ней, вызывают *функциональный дефект тромбоцитов*.

Именно поэтому, на ранних стадиях ДВС-синдрома, когда количество тромбоцитов снижено до  $90-80 \times 10^9$  мл, начинается *тромбоцитопеническое кровотечение*, в то время как при других ситуациях, снижение количества тромбоцитов даже ниже  $60 \times 10^9$  мл такового не вызывает.

Прогрессирование ДВС после образования комплексов ТФ—фактор VIIa зависит от потенциала естественных антикоагулянтов, таких как анти-тромбин III (АТ III), протеин С, протеин S.

#### **Механизмы, снижающие запас ингибиторов свертывания:**

- 1) хронические заболевания;
- 2) сниженный синтез ингибирующих протеинов печенью (в том числе и в результате полиорганной недостаточности);
- 3) «истощение насыщением», т. к. постоянно образуются ферменты свертывания крови, и скорость их образования увеличена;
- 4) образование неактивных комплексов (например, тромбин—анти тромбин — ТАТ), вследствие чего синтез естественных антикоагулянтов значительно отстает от их потребления;
- 5) протеолитическая инактивация ингибиторов под действием протеаз.

Важную роль играет ингибитор тканевого фактора (TFPI) — ингибитор коагуляции и воспаления; его концентрация обычно не снижена при ДВС. При назначении TFPI здоровым волонтерам происходит полное угнетение эндотоксин-индуцированного образования тромбина.

**Роль антитромбина III в патогенезе ДВС-синдрома:**

- 1) на долю антитромбина III приходится около 80% первичной антикоагулянтной активности крови;
- 2) глубокий врожденный дефицит антитромбина III несовместим с жизнью, поскольку ведет к развитию в молодом возрасте тяжелого тромбоэмболического синдрома;
- 3) спонтанные тромбозы и тромбоэмболии развиваются уже при снижении антитромбина III до 40–60%;
- 4) при ДВС-синдроме происходит снижение уровня антитромбина III вследствие его расходования на нейтрализацию тромбина и других плазменных сериновых протеаз;
- 5) снижение концентрации антитромбина III способствует прогрессированию ДВС-синдрома;
- 6) в первую фазу ДВС-синдрома происходит снижение гепарин-кофакторной активности плазмы, тогда как в третью фазу — ее повышение, несмотря на сниженную концентрацию антитромбина III;
- 7) снижение концентрации антитромбина III происходит не только за счет его потребления, но и из-за нарушения синтеза этого фермента.

**Роль тромбомодулина и гепарансульфата в патогенезе ДВС-синдрома:**

- 1) эти системы являются основными для функционирования протеинов С, S и антитромбина;
- 2) воспалительные цитокины, вовлеченные в сепсис, уменьшают синтез этих ингибиторов на мембранах эндотелиоцитов;
- 3) локальное нарушение монослоя эндотелиоцитов может быть причиной нарушений синтеза тромбомодулина и гепарансульфата (например, при вирусной инфекции);
- 4) протеин С-ингибиторная система выполняет поверхностно-ориентированные реакции: на поверхности эндотелиальных клеток происходит деградация активированных факторов Va и VIIIa;
- 5) тромбин, образуя молекулярные комплексы с тромбомодулином, способен активировать плазменный протеин С в его активную форму;
- 6) значительное снижение уровней протеина С и S прогностически неблагоприятно.

Баланс между плазмином и тромбином обуславливает клиническую картину ДВС-синдрома: будут ли преимущественными явления *тромбоза, ишемии органов* (преобладание *тромбина*) или преобладающими явлениями будут *кровотечения* (преобладание *плазмина*).

**II. Стадия гипокоагуляции**

Быстрое нарастание концентрации тромбина приводит к образованию из фибриногена большого количества фибрин-мономеров, которые могут соединяться с молекулами нерасщепленного фибриногена, образуя с ним макромолекулярные комплексы.

Процесс активации фибринолиза достигает своего максимума: во всех сосудах наблюдается активный лизис тромбов, вследствие чего в кровотоке накапливаются продукты деградации фибрина.

Часть плазмина расщепляет фибриноген и другие нестабилизированные продукты его превращения — фибрин-мономер, комплексы фибрин-мономера с фибриногеном.

**Роль ПДФ в патогенезе ДВС-синдрома:**

- 1) связываются с избыточными фибрин-мономерами, препятствуя их дальнейшей полимеризации;
- 2) это ведет к образованию растворимых фибрин-мономерных комплексов, которые либо плохо свертываются, либо вообще не свертываются тромбином;
- 3) фрагменты D и E обладают высокой аффинностью к тромбоцитарной мембране, что ведет к нарушению функции тромбоцитов (при этом количество тромбоцитов незначительно снижено, а их функциональная активность приближается к минимуму);
- 4) ПДФ индуцируют высвобождение из моноцитов или макрофагов ИЛ-1, ИЛ-6 и ингибитор активатора плазминогена-1; ИЛ-1, -6 вызывают дополнительное повреждение эндотелиальных клеток.

**Патогенетические механизмы, приводящие к гипокоагуляции:**

- 1) потребление фибриногена с образованием микротромбов и блокадой микроциркуляторного русла;
- 2) блокирование полимеризации фибрин-мономера и невозможность расщепления фибриногена;
- 3) фибринолиз;
- 4) дисфункция тромбоцитов.

В последнее время подчеркивается особая важность баланса между *интенсивностью свертывания крови* и *активностью фибринолиза* при ДВС-синдроме: первый механизм может обуславливать возникновение **ишемических и тромбоцитарных 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 процессе внутрисосудистого свертывания и фибринолиза. Участие практически всех плазменных ферментных систем в развитии ДВС-синдрома дало основание говорить о «**плазменном взрыве**».

**Роль фибринолитической системы в развитии ДВС-синдрома:**

- 1) *увеличение фибринолитической активности* — неотъемлемый признак ДВС, т. к. это неизбежное условие внутрисосудистого формирования фибрина;
- 2) эндотелиоциты под действием тромбина экспрессируют t-РА/ТПА, его уровень в крови при ДВС высок;
- 3) инициировать фибринолиз могут и тромбин-независимые механизмы (ФНО, эндотоксин и другие медиаторы, способствующие высвобождению ТПА из эндотелиальных клеток и урокиназы из моноцитов, лейкоцитарных бластов и других малигнизированных клеток);
- 4) растворимый фибрин, образующийся при ДВС, увеличивает активность плазминогена через ТПА;
- 5) растворимый фибрин и ПДФ являются катализаторами образования плазмина, особенно в отсутствие тромбоцитов, которые в плазме противодействуют лизису сгустка за счет выделения ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1).

- 6) помимо ТПА, активацию плазминогена могут увеличивать филаменты актина, выделяющегося из поврежденной ткани.
- 7) интенсивное высвобождение активаторов плазминогена (ТПА и урокиназы) обеспечивает образование плазмина в количествах, превосходящих его основной ингибитор — антиплазмин. В этом случае скорость фибринолиза и фибриногенолиза становится высокой по отношению к скорости образования фибрина, что и обуславливает геморрагическую клинику.

#### **Роль лейкоцитов, воспалительных цитокинов в патогенезе ДВС:**

1. Лейкоциты крови (нейтрофилы и моноциты) — важные участники ДВС, особенно при воспалении.
2. Активированные нейтрофилы продуцируют эластазу и другие ферменты, которые оказывают различное влияние на коагуляцию.
3. Эластаза может расщеплять фибриноген и другие факторы свертывания, а также увеличивать или уменьшать агрегацию тромбоцитов путем протеолиза мембранных рецепторов.
4. Эластаза увеличивает эффекты тромбина и плазмина путем образования комплексов или деградации ингибиторов коагуляции или фибринолиза.
5. Активированные моноциты способствуют коагуляции несколькими путями: 1) обеспечивают поверхность для сборки протромбиназного комплекса; 2) секретируют медиаторы воспаления, включая цитокины ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ).
6. *Роль цитокинов в патогенезе ДВС подтверждают следующие данные:*
  - а) назначение ФНО- $\alpha$  пациентам с онкологическими заболеваниями в 2–3 раза повышает уровни фибринопептида А (FPA) и фрагментов протромбина F1+2, и вместе с тем вызывает падение числа тромбоцитов на 60% от исходного уровня. Моноклональные антитела к ФНО уменьшают потребление тромбоцитов;
  - б) повышенный уровень ФНО- $\alpha$  обнаруживается в крови у пациентов с септическим шоком и ДВС;
  - в) при грамнегативном и реперфузионном повреждениях уровень ФНО- $\alpha$  также повышен, что вызывает снижение тромбомодулин-опосредованной антикоагулянтной активности эндотелия, о чем, в свою очередь, свидетельствует повышенный уровень тромбомодулина в плазме.
7. Помимо прямого повреждающего действия на эндотелий, цитокины могут также модулировать протеолитический процессинг тромбомодулина через активацию нейтрофилов и высвобождение эластазы. Активированные лейкоциты могут повреждать эндотелиальный тромбомодулин, окисляя его, что способствует усилению ДВС.
8. Воспалительные цитокины повышают уровень С4ВР (реактант острой фазы), который начинает связывать большое количество протеина S, что клинически проявляется в виде массивного тромботического ответа на фоне сниженной антикоагулянтной активности крови.

Хотя воспалительные цитокины играют колоссальную роль в развитии ДВС и тромбозов, только их наличия недостаточно для проявления тромботических осложнений в отсутствие вторичного стимула.

### III. КРИТИЧЕСКАЯ СТАДИЯ

При выраженном ДВС-синдроме сложные биологические реакции (фибринолиз, «расчищающий» микроциркуляцию, выведение коагуляционных продуктов системой мононуклеарных фагоцитов и т.д.) даже при корригирующих терапевтических воздействиях нередко оказываются неэффективными, *если полностью не устранена причина, приведшая к ДВС-синдрому*. При этом наблюдается развитие полиорганной недостаточности и летальный исход.

При более благоприятном течении и рациональных терапевтических вмешательствах наблюдается обратное развитие процесса — восстановление кровообращения в пораженных зонах, что ведет к быстрому повышению гемостатических факторов и восстановлению функции тромбоцитов.

#### Роль инфекционных факторов в патогенезе ДВС

ДВС-синдром развивается при различных системных инфекциях, включая вирусные (цитомегаловирус, ВИЧ), бактериальные (грамположительные и грамотрицательные бактерии) и протозойные (малярия).

1. *Герпесвирусное поражение* приводит к экспрессии на поверхности эндотелиальной клетки большого количества молекул тканевого фактора. Герпесвирусы индуцируют экспрессию адгезивных молекул, что усиливает связывания провоспалительных клеток с эндотелием.
2. *Бактериальные инфекции* наиболее часто ассоциируются с ДВС-синдромом. Особенно опасны септические состояния, которые сопровождаются ДВС-синдромом. В большинстве случаев, возникновению ДВС-синдрома способствует *грамнегативный сепсис*.

**В активацию свертывающей системы при *грамположительном сепсисе* вовлечены несколько факторов:**

- а) *специфические компоненты мембраны бактериальной клетки*. Капсулярные полисахариды, пептидогликаны и липотейхоевые кислоты активируют систему комплемента, вызывают высвобождение цитокинов и могут напрямую активировать тромбоциты. Активацию тромбоцитов также вызывает стафилококковый токсин. Цитокины вызывают изменения в эндотелиальных клетках, их активацию и переход в прокоагулянтное состояние;
- б) *липополисахарид (ЛПС)*. ЛПС высвобождается из бактериальной стенки после ее разрушения. В своей структуре ЛПС содержит токсическую жирную кислоту (липид А) и полисахаридный комплекс. Поступая в системный кровоток, ЛПС связывается со специфическим белком. Такой комплекс может взаимодействовать с CD-14 рецептором, расположенным на лейкоцитах, макрофагах, эндотелиальных клетках. Дальнейшие эффекты ЛПС зависят от дозы. В *малых дозах* ЛПС стимулирует моноцитарно-макрофагальную активацию, активацию эндотелия и комплемента, что приводит к возникновению локального воспалительного процесса. В *умеренных количествах* ЛПС вызывает уже системный эффект, проявляющийся лихорадкой и появлением белков острой фазы. В *высоких дозах* ЛПС вызывает септический шок, сопровождающийся повреждением кровеносных сосудов, тромбозами, ДВС-синдромом. ЛПС непосредственно влияет на проницаемость эндотелиального барьера.

Знание и правильная трактовка патофизиологических механизмов ДВС обеспечивает понимание того, что ДВС-синдрому всегда сопутствуют:

- ◆ активация прокоагулянтной системы;
- ◆ активация фибринолитической системы;
- ◆ потребление (расходование) ингибиторов;
- ◆ высвобождение цитокинов;
- ◆ клеточная активация;
- ◆ повреждение органов.

## 1.5. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ДВС-СИНДРОМА

Системные проявления и симптомы ДВС разнообразны и обычно представлены лихорадкой, гипотензией, ацидозом, протеинурией и гипоксией. Более специфическими признаками, при появлении которых немедленно следует заподозрить ДВС, являются петехии, пурпура, геморрагические пузыри, акроцианоз и иногда признаки гангрены. Кровотечение из ран, особенно травматических, и при проведении хирургических вмешательств, также имеет место. Кроме того, присутствует кровоточивость из мест венопункции. Обширные подкожные гематомы и кровотечения, развивающиеся в глубоких тканях, также встречаются при ДВС. Обычно у пациентов с ДВС имеют место кровотечения как минимум из трех различных источников.

Тромбозы микрососудистого русла и крупных сосудов часто развиваются при ДВС, вызывая кардиальную, легочную, почечную или печеночную дисфункцию, а также нарушения в функционировании нервной системы.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура часто ассоциирована с дисфункцией ЦНС при ДВС-синдроме.

У пациентов с компенсированным ДВС наиболее часто встречаются подкожные кровотечения и диффузные тромбозы, нежели фульминантные жизнеугрожающие кровотечения. В этих случаях имеет место усиленный кругооборот и уменьшение продолжительности жизни многих компонентов системы гемостаза (тромбоцитов, фибриногена, факторов V и VIII, вследствие этого большинство основных лабораторных коагуляционных тестов находятся в пределах нормы. У пациентов с компенсированным ДВС, однако, имеют место повышение ПДФ, что ведет к нарушению полимеризации мономеров фибрина и клинически проявляется значительной дисфункцией тромбоцитов вследствие адгезии на мембранах тромбоцитов ПДФ. Молекулярные маркеры активации системы гемостаза при компенсированном ДВС обычно не соответствуют норме. У пациентов также встречаются диффузные или единичные тромбозы.

### Морфологические признаки ДВС

Морфологические особенности при ДВС включают в себя характерную картину мазка периферической крови в сочетании с кровотечением или тромбозом любого органа. К ранним морфологическим признакам относятся микротромбы в сочетании с вазоконстрикцией, происходящей вследствие высвобождения

из тромбоцитов тромбоксанов, кининов, адениновых нуклеотидов. Также имеет место отложения мономеров фибрина, в первую очередь в ретикулоэндотелиальной системе. Депозиты фибриновых мономеров могут вызвать органические нарушения вследствие микроваскулярной окклюзии и паренхиматозных повреждений.

### **Состояния, ассоциированные с ДВС**

Фульминантные формы

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 микроорганизмы (эндотоксин)

Грамположительные микроорганизмы (мукополисахариды)

Виремия

ВИЧ

Гепатиты

Герпес

Цитомегаловирус

Метастазы при злокачественных новообразованиях

Лейкемия

Острая промиелоцитарная

Острая миеломоноцитарная

Другие

Ожоги

Синдром длительного сдавления (некроз тканей)

Травмы

Острые заболевания печени

Механическая желтуха

Острая печеночная недостаточность

Сосудистые заболевания

### **Клиническая картина ДВС-синдрома**

Клиническая диагностика ДВС не всегда возможна. Формирование *клинической симптоматики болезни обусловлено не только синдромом ДВС*, примером чего является большинство хронических и вялотекущих заболеваний. ДВС-синдром протекает *в острой или подострой форме* при следующих состояниях:

- ◆ преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- ◆ эмболия околоплодными водами;
- ◆ септический шок;
- ◆ сепсис;
- ◆ эклампсия;

Хронический ДВС

Сердечно-сосудистые заболевания

аутоиммунные заболевания

заболевания, поражающие сосуды почек

гематологические заболевания

воспалительные заболевания



- ◆ преэклампсия;
- ◆ тромбоэмболия легочной артерии;
- ◆ тяжелые родовые травмы новорожденных;
- ◆ дистресс-синдром новорожденных.

В этих ситуациях синдром ДВС протекает в острой или подострой форме и зачастую определяет не только развитие самого заболевания, но и значительную часть клинических симптомов.

#### **Особенности клинических проявлений ДВС-синдрома:**

- 1) связаны с ишемическими (тромботическими) и геморрагическими повреждениями органов и тканей, имеющих хорошо развитую микроциркуляторную сеть (легкие, почки, надпочечники, желудочно-кишечный тракт, печень, селезенка, кожа, слизистые оболочки);
- 2) характеризуются их дисфункцией и кровоточивостью различной степени;
- 3) имеет место закономерное наслоение симптомов основного заболевания, которое является причиной развития ДВС-синдрома;
- 4) наиболее часто поражаются легкие и/или почки с развитием острой сердечно-легочной недостаточности (одышка, цианоз, признаки ателектазов и инфарктов, застойных явлений в легких) и острой почечной недостаточности;
- 5) характерно сочетание дисфункции двух органов и более, например печени и почек, легких и почек, надпочечников, кожи и ЖКТ;
- 6) клиническая картина по набору проявлений и степени выраженности может значительно варьировать — от *полисимптомных*, клинически *манифестирующих*, до *субклинических*, *малосимптомных* и *бессимптомных* форм;
- 7) клиническая картина характеризуется сочетанием большинства признаков ДВС: кровоточивости, дисфункций жизненно важных органов, явлений коллапса и шока, тромбоэмболии, микроваскулярных тромбозов с развитием инфарктов органов и тканей, в том числе кожи.

#### **Основные клинические проявления ДВС-синдрома**

##### **1. Кровоточивость:**

- встречается у 55–75% больных;
- наблюдаются кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки (ретинальные, в полость рта), внутримышечные, субдуральные и субарахноидальные, кровоизлияния в плевру и легкое;
- кровотечения могут носить ограниченный характер (например, в местах разрезов кожи, язвенные кровотечения);
- в тяжелых случаях, сопровождающихся полной дисфункцией гемостатической системы, кровотечения могут принимать профузный характер.

В последние годы происходит пересмотр точки зрения на *маточные внутриродовые кровотечения*. Если ранее считалось, что они вызваны гипотонией матки, то в настоящее время появляется все больше доказательств **несостоятельности гемостаза** как основной причины развития таких кровотечений.

##### **2. Тромботические расстройства:**

- периферические симметричные некрозы кожи, ретинальные артериальные и венозные тромбозы, микроваскулярные тромбозы ЖКТ

с развитием острых язв, мезентериальные тромбозы с развитием инфарктов кишечника;

- артериальные и венозные тромбозы сосудов печени с развитием синдрома Бадда—Киари, некроз гепатоцитов;
- микроинсульты, тромбозы спинальных артерий и соответствующей неврологической симптоматикой;
- синдром Труссо, асептические тромботические эндокардиты с интрамуральными тромбами, острый инфаркт миокарда, периферические артериальные тромбозы и эмболии;
- инфаркт селезенки, почек, мышечно-скелетные поражения ишемического характера, вплоть до асептических некрозов головки бедра.

### 1.5.1. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОСТРОГО И ПОДОСТРОГО ДВС-СИНДРОМА

*Клиническая картина острого ДВС-синдрома:*

<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ гипотония;</li> <li>◆ выраженная кровоточивость;</li> <li>◆ шок;</li> <li>◆ резкая слабость;</li> <li>◆ одышка;</li> <li>◆ кровоточивость десен;</li> <li>◆ кожные геморрагии;</li> <li>◆ гематурия;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ кровохарканье;</li> <li>◆ тошнота;</li> <li>◆ рвота;</li> <li>◆ диарея;</li> <li>◆ олигурия;</li> <li>◆ анурия;</li> <li>◆ судороги</li> </ul>
--	---

Органами, которые наиболее часто поражаются при ДВС, являются почки, легкие, мозг, надпочечники, гипофиз, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, печень, поджелудочная железа, кожа. Таким образом, острая форма ДВС-синдрома имеет *генерализованный характер*. Она развивается в условиях быстрого поступления в кровь тромбопластических веществ и сопровождается шоковым состоянием: гипотонзией, острой дыхательной недостаточностью, помрачением сознания. Параллельно развивается и геморрагический синдром.

*Заболевания, при которых наиболее вероятно развитие острого ДВС-синдрома*

Септицемия/инфекция

Острая печеночная недостаточность

Аллергические реакции

Трансплантация

Тепловой удар

Гипотермия

Лейкемия

Гомозиготный дефицит протеина С

Укусы змей

Политравма

Большие операции

Повреждения мозга

Экстракорпоральное кровообращение

Термические повреждения

Жировая эмболия

Аортокоронарное шунтирование  
Острая гемолитическая трансфузионная реакция  
Перитонеовенозные шунты  
Эмболия околоплодными водами  
Отслойка плаценты  
Септический аборт  
Острая жировая дистрофия печени  
Разрыв матки  
Токсикоз  
Массивные трансфузии

***Начальные клинические проявления ДВС-синдрома:***

- ◆ геморрагии в слизистые оболочки;
- ◆ экхимозы;
- ◆ петехиальные кровоизлияния;
- ◆ кровоизлияния в склеру;
- ◆ массивные желудочно-кишечные кровотечения.

Если пациент подвергся каким-либо оперативным вмешательствам, можно ожидать кровотечения, что связано не только с лизисом гемостатичной бляшки, но и с агрегацией тромбоцитов. *Симптомы и признаки сопутствующего заболевания часто накладываются друг на друга, что важно учитывать при ведении пациентов.* Обструкция микроциркуляторного русла может приводить к **инфарктам и некрозам.**

***Церебральные нарушения при ДВС-синдроме:***

- ◆ часто проявляются *неспецифическими признаками* (от нарушений пространственной ориентации до судорог или комы);
- ◆ *судороги* появляются при геморрагиях в двигательных областях коры;
- ◆ при нарушениях микроциркуляции обнаруживаются *изменения на ЭЭГ*;
- ◆ *менингизм* встречается при геморрагиях в мозговые оболочки из-за присоединившейся тромбоцитопении;
- ◆ при нарушениях, возникающих вблизи желудочков и в мозговых оболочках, может возникнуть *экстравазация крови в спинномозговую жидкость*;
- ◆ механизм неврологической картины различен: одним из них является *отек мозга.*

***Дыхательные расстройства при ДВС-синдроме:***

- ◆ *острый респираторный дистресс-синдром*, вызанный геморрагиями в легкое;
- ◆ проявлениями ранней стадии острой дыхательной недостаточности являются *артериальная гипоксемия, цианоз, одышка, тахипноэ, респираторный и метаболический ацидоз*;
- ◆ *интерстициальный отек и ателектаз* (останавливаются путем увеличения внутригрудного интраальвеолярного давления, для чего используется **вентиляция с положительным давлением на выдохе**).

***Сердечно-сосудистые расстройства при ДВС-синдроме:***

- ◆ развитие *острой правосердечной недостаточности* с последующим развитием *левосердечной* с молниеносным развитием *легочной гипертензии* — **плохой прогностический признак**;
- ◆ поражение сердца в последнюю очередь общей аноксией;

- ◆ нарушение функций сердца обусловлено в большей мере генерализацией процесса чем локальным поражением миокарда;
- ◆ развитие вторичной недостаточности на поздних стадиях при выраженных нарушениях легочной перфузии;
- ◆ клинические проявления недостаточности миокарда редко дифференцируются с легочными симптомами.

**Изменения в желудочно-кишечном тракте при ДВС-синдроме** проявляются поверхностными изъязвлениями в желудке или двенадцатиперстной кишке, возникающими вслед за подслизистым некрозом.

**Поражение надпочечников при ДВС-синдроме** характеризуется развитием геморрагических некрозов, что сопровождается развитием синдрома Уотерхауса—Фридериксена.

**Нарушения в системе крови при ДВС-синдроме:**

- ◆ в 10—15% случаев развивается **микроангиопатическая гемолитическая анемия** (Brain и Hourihane);
- ◆ это является следствием разрушения эритроцитов при их прохождении через фибриновые сгустки;
- ◆ «микроангиопатическая гемолитическая анемия» развивается при тромбцитопенической пурпуре и «гемолитико-уремическом» синдроме, узелковом периартериите, некоторых видах злокачественной гипертензии и карциноматозе. При всех этих заболеваниях развивается ДВС-синдром.

**Кожные проявления ДВС-синдрома:**

- ◆ носят преимущественно геморрагический характер: петехиальная, мелко и крупнопятнистая, иногда сливная геморрагическая сыпь, множественные кровоизлияния в местах инъекций, операционных разрезов;
- ◆ кожные проявления обнаруживаются у 90% больных;
- ◆ сыпь локализуется в случаях на сгибательной поверхности предплечий, в крупных складках кожи, на коже передней поверхности живота, на голенях, внутренних поверхностях бедер;
- ◆ в некоторых случаях поражаются слизистые оболочки, склеры глазных яблок;
- ◆ чаще наблюдается распространенная сыпь.

**Другие проявления ДВС-синдрома:**

- ◆ ДВС-синдром иногда сопровождается **гангреной пальцев кисти** или даже целой конечности, что является следствием формирования тромбов в микроциркуляторном русле;
- ◆ наиболее тяжелым проявлением ДВС-синдрома является **шок (коллапс)**, в основе которого лежат нарушения гемокоагуляции и блокада микроциркуляции в жизненно важных органах и тканях.

**Варианты течения ДВС-синдрома**

- 1) у 10—15% больных клинические признаки ДВС-синдрома могут отсутствовать. Это так называемые **латентные варианты** течения ДВС-синдрома. Диагностика осуществляется исключительно на основании специальных методов исследования;
- 2) для **подострой формы** ДВС-синдрома характерно более благоприятное течение. На первый план вступают **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

3) *острую генерализованную форму.*

### 1.5.2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ХРОНИЧЕСКОГО ДВС-СИНДРОМА

При хронической форме ДВС-синдрома на первый план выступают **медленно нарастающие функциональные нарушения в органах**. Заболевания, сопровождающиеся развитием хронического ДВС-синдрома, представлены ниже:

**Заболевания, при которых наиболее вероятно развитие хронического ДВС-синдрома**

<b>Хронический ДВС-синдром</b>
Солидные опухоли
Цирроз печени
Аллергические реакции
Васкулиты
Респираторный дистресс-синдром взрослых
Лейкемия
Трансплантация органов
Аневризма аорты
Сосудистые опухоли
HELLP-синдром
Мертвый плод

**Особенности клинической картины хронического ДВС-синдрома:**

1. *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 большим функциональным резервом жизненно важных органов.
2. При хронической форме синдрома ДВС на первое место выступают **нарушения функции отдельных органов**. Клинически идентифицировать хронические формы синдрома без специальных исследований системы гемостаза очень трудно.
3. При наличии у больного ряда состояний, которые могут сопровождаться ДВС-синдромом, *диагноз может поставлен клинически*. При этом чем выразенней и разнообразней проявления, тем с большей уверенностью можно говорить о развитии ДВС-синдрома.
4. *Наиболее частыми симптомами ДВС-синдрома являются:*
  - комбинированная недостаточность двух и более органов и тканей;
  - затяжной шок с геморрагиями;
  - сочетание тромботических осложнений (инфарктов внутренних органов) с кровоточивостью;

- острая дыхательная недостаточность;
- почечная и надпочечниковая недостаточность.

Необходимо также учитывать так называемые *скрытые формы ДВС-синдрома*, более характерные для хронического его течения и наблюдаемые в 10% случаев.

### 1.5.3. ФАЗНОСТЬ ТЕЧЕНИЯ ДВС-СИНДРОМА

Любая форма ДВС-синдрома имеет *фазное течение*. Отличие их друг от друга состоит в преобладании той или иной фазы.

*Особенности первой фазы ДВС-синдрома (компенсированная активация гемостатической системы)*

1. Не обнаруживаются клинических симптомов и признаков потребления компонентов системы гемостаза.
2. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов в пределах нормы.
3. Уровни маркеров активации и энзим-ингибиторных комплексов повышаются (F1+2, ТАТ).
4. Отмечается незначительное снижение уровней АТ III.
5. Тесты демонстрируют активацию коагуляции.

*Особенности второй 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 том числе и энзим-ингибиторных комплексов.
7. Пролонгируется АЧТВ и протромбиновое время (ПВ).
8. Тромбиновое время в пределах нормы.
9. Концентрация АТIII постоянно снижается.
10. Отмечается повышение уровней F1+2, ТАТ, ПДФ, Д-димера, растворимых комплексов мономеров фибрина (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 II фазы ДВС в III при гестозе, осложнившимся преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, 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 I и II фаз 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, АТIII, факторов коагуляции снижаются до 50% от исходных показателей.
10. Отмечается резко выраженное повышение F1+2, ТАТ, ПДФ, РКМФ и Д-димера.

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, т. к. 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. Т. к. 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, т. к. эластаза не вызывает активацию коагуляции, хотя при этом могут возникнуть проявления в виде геморрагического диатеза.

## **1.6. ПОНЯТИЕ О ЛОКАЛИЗОВАННОМ ВНУТРИСОСУДИСТОМ СВЕРТЫВАНИИ**

### **1.6.1. ОСТРОЕ ЛОКАЛИЗОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ**

1. Термин острое локализованное внутрисосудистое свертывание (ОЛВС) используется для обозначения *внутрисосудистого свертывания в сосудах отдельных органов и не выходящего за пределы микроциркуляторного русла этого органа*. Это существенная разница в биологических и клинических явлениях по сравнению с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием.
2. ОЛВС определяется только при патологоанатомических исследованиях.
3. Ишемические нарушения обнаруживаются только в одном органе.
4. У пациентов может развиваться геморрагический диатез как проявление коагулопатии потребления, но не бывает шока, проявлений острой почечной недостаточности, судорог, комы.

5. Отсутствуют явления капиллярного тромбоза легких, ЖКТ, почек, мозга, печени.
6. ОЛВС развивается чаще при синдроме острого отторжения почечного трансплантата, синдроме задержки мертвого плода. ОЛВС развивается соответственно в гемангиоме, почке и плаценте.
7. Лабораторные данные: тромбоцитопения, повышенный уровень ПДФ и Д-димера, гипофибриногенемия.

### **1.6.2. ХРОНИЧЕСКОЕ ЛОКАЛИЗОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ**

1. Хроническое локализованное внутрисосудистое свертывание (ХЛВС) — *длительное внутрисосудистое свертывание в пределах одного органа и участка микроциркуляторного русла, возникающее спонтанно или ятрогенно.*
2. Лабораторные изменения показателей свертывающей системы крови такие же, как и при хроническом ДВС-синдроме.
3. ХЛВС развивается при гломерулонефрите, хроническом отторжении пересаженной почки, при нормально протекающей беременности.
4. Отмечено развитие ХЛВС в плаценте.
5. 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, 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.*

## **1.7. ПРИНЦИПЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДВС-СИНДРОМА**

*Лабораторные критерии, основанные на патофизиологии ДВС*

Понимание патофизиологии ДВС и соответствующих лабораторных признаков позволило точно разработать критерии лабораторной диагностики ДВС, а именно:

- 1) подтвержденная прокагулянтная активация;
- 2) подтвержденная фибринолитическая активация;
- 3) подтвержденное потребление ингибиторов;
- 4) подтвержденное повреждение или недостаточность функции органов.

Для объективной диагностики ДВС необходимо лабораторное подтверждение вышеперечисленных патофизиологических составляющих.

**Общие положения лабораторной диагностики ДВС-синдрома**

1. Кровь для исследования состояния основных звеньев системы гемостаза и оценки действия гепарина берут из локтевой вены в пластиковую или силиконированную пробирку, содержащую в качестве антикоагулянта



- 3,8% раствор трехзамещенного цитрата натрия в соотношении 10 : 1, причем желательно использовать специальные пробирки типа vacutainer.
2. При плановых исследованиях пробы крови берут утром до приема пищи и лекарственных препаратов (либо после введения лекарственных препаратов, если это оговорено методикой оценки фармакодинамического влияния их на систему гемостаза).
  3. Влияние препаратов, принимаемых длительное время, таких как оральные контрацептивы, предпочтительно оценивать в середине (14–16-й дни) менструального цикла, если это не оговорено какими-либо другими задачами исследования.
  4. В процессе проведения противотромботической терапии контрольными сроками для оценки действия гепарина на гемостаз считаются:
    - 1) при *подкожном* введении — 4–5 ч после последней инъекции;
    - 2) при *внутривенном прерывистом* введении — спустя 30 мин;
    - 3) при *непрерывной внутривенной* инфузии гепарина — не ранее, чем через 2 ч от начала инфузии.
  5. Необходимую обработку крови и выполнение **срочных** тестов следует осуществлять *в течение 2 ч после взятия крови*, если этот период времени не лимитирован специальными указаниями применяемых методов исследования.
  6. Для выполнения **отсроченных** исследований образцы бестромбоцитной плазмы или сыворотки сохраняются при температуре не менее  $-20^{\circ}\text{C}$  в холодильнике.
  7. Последовательное центрифугирование крови и плазмы позволяет получать **богатую тромбоцитами плазму (platelets rich plasma — PRP)** (при 800–900 об./мин — 10 мин (150g)) и **бестромбоцитную плазму (platelets poor plasma — PPP)** (при 3000 об./мин — 10 мин (2000 g)). Причем для предупреждения возможного влияния антигепаринового фактора 4 тромбоцитов (PF4) и высвобождения фосфолипида тромбоцитов (PF3) *бестромбоцитную плазму готовят из плазмы, богатой тромбоцитами в рефрижераторной центрифуге (при  $+5^{\circ}\text{C}$ ) и немедленно переносят в сухие пластиковые пробирки, избегая попадания в пробу осевших тромбоцитов.*
  8. Образцы со сгустком или гемолизом для исследования непригодны, поскольку неизбежно искажают получаемую информацию. В этих случаях обязательным условием следует считать *взятие новых образцов крови с соблюдением всех рекомендаций, касающихся объема и концентрации стабилизатора (антикоагулянта), условий хранения, транспортировки, обработки и сроков исследования.*

### Лабораторная диагностика ДВС-синдрома

**1. ДВС-синдром** — это кругооборот факторов свертывания и форменных элементов крови, в основе ДВС-синдрома — ускорение катаболизма.

Диагностика ДВС-синдрома чаще всего носит временный, а точнее конкретно-ситуационный характер: лабораторные признаки могут меняться в зависимости от степени выраженности ДВС, состояния защитных систем и проводимой терапии. Фактически диагностика ДВС требует знания патогенеза его и соответственно воспроизводства и правильной трактовки результатов не только гемостазиологических тестов, но и других клинико-лабораторных данных.

2. *Об ускоренном кругообороте факторов свертывания и форменных элементов крови могут свидетельствовать:*

- 1) появление ретикулоцитоза и лейкоцитоза;
- 2) увеличение маркеров тромбинемии (комплексов ТАТ и F1+2) и промежуточных продуктов превращения фибриногена в фибрин;
- 3) потребление факторов свертывания и естественных ингибиторов свертывания крови.

3. *Большинство общеоценочных (глобальных) коагуляционных тестов малоинформативны при хронических или компенсированных формах ДВС-синдрома:*

- ◆ удлинение тромбопластинового времени даже при подострых и острых формах ДВС отмечается только у 50–75% больных;
- ◆ тест с определением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) может быть полезным также лишь при декомпенсированных формах ДВС-синдрома (если он оценивается не изолированно, а наряду с результатами других тестов, поскольку удлинение АЧТВ может иметь место при множестве других нарушений гемостаза (наследственный дефицит факторов и пр.);
- ◆ при молниеносном ДВС АЧТВ удлинено лишь у 50–60% больных, вследствие чего нормальные значения АЧТВ не исключают диагноз ДВС-синдрома;
- ◆ тромбоновое и рептилазное время (ТВ и РВ) более информативны при подострых и острых формах ДВС, хотя в отдельных случаях могут быть в пределах нормальных значений.

4. В отсутствие возможности оценки фибринолитического звена гемостаза возможна качественная оценка его активности, что может дать клинически важную информацию, если:

- ◆ образовавшийся сгусток (в процессе проведения тестов тромбопластинового времени и/или ТВ) в течение 10 мин не растворится (не лизируется), в плазме циркулируют клинически не значимые уровни плазмина;
- ◆ лизис сгустка начинается в период до 10 мин, возможно, в плазме циркулирует плазмин в клинически значимых концентрациях.

5. *Продукты деградации фибрина/фибриногена повышены у 85–100% больных с ДВС-синдромом.* Однако ПДФ отражают лишь биodeградацию фибриногена или фибрина под действием плазмина и, таким образом, указывают на присутствие и активность плазмина.

6. *Протамин-сульфатный и этаноловый тесты*, направленные на обнаружение растворимых фибрин-мономерных комплексов, обычно положительные. Однако подобно титру ПДФ, эти тесты также не могут быть диагностически в отношении ДВС, если рассматриваются изолированно от других клинико-лабораторных данных. *Повышенный уровень ПДФ и циркуляция растворимых фибрин-мономерных комплексов могут иметь место при ряде других клинических ситуаций:*

- ◆ у женщин, принимающих оральные контрацептивы;
- ◆ у пациенток с легочной эмболией;
- ◆ при инфаркте миокарда;
- ◆ при заболеваниях почек;

- ◆ у пациенток с артериальными или венозными тромбозами и тромбоэмболиями другой локализации.

Тем не менее, *количественное* определение растворимых комплексов фибрин-мономеров *ELISA-методом* и *полуколичественное латекс-тестами* и *РПГА* в последнее время рассматривают как довольно чувствительный маркер при ведении больных с ДВС.

7. Одним из наиболее новых тестов, используемых при лабораторной диагностике ДВС, является исследование уровня *Д-димера*:

- ◆ *Д-димер* является неоантигеном, образующимся в результате расщепления плазмином перекрестно связанного фибрина, образующегося, когда тромбин инициирует превращение фибриногена в фибрин и активирует фактор XIII, способствующий перекрестному связыванию фибрина;
- ◆ *Д-димер* отражает специфически деградацию именно *фибрина*, в то время как ПДФ — образование X-, Y-, D- и E-фрагментов, образующихся в результате расщепления плазмином и *фибрина* и *фибриногена*;
- ◆ разработаны моноклональные антитела против неоантигена Д-димера, которые специфичны для дериватов перекрестно-связанного фибрина, содержащих конфигурации Д-димера;
- ◆ разработан метод латентной агглютинации для клинических лабораторий;
- ◆ среди большого количества тестов, используемых для диагностики ДВС, исследование уровня Д-димера является одним из наиболее приемлемых.

8. *Современные тесты для диагностики ДВС (по степени информативности):*

- 1) Д-димер и фрагменты протромбина F1+2 (аномальные более чем у 90% больных);
- 2) уровень антитромбина III (аномальный почти у 89%);
- 3) уровень фибринопептида А (аномальный у 88%);
- 4) титр ПДФ (аномальный у 75%).

9. Для определения ПДФ в клинике используются *латексные микрочастицы*. Поскольку эти частицы покрыты антифибриногеновыми антителами, а тромбин из сгустка в пробирке способен удалять фибриноген, то латексные частицы не взаимодействуют с фибриногеном, в противном случае ошибочно определяется фибриноген вместо продуктов его деградации.

10. Наиболее часто применяемые методики определения ПДФ с помощью латекс-теста в основном «улавливают» фрагменты Д и Е. Это происходит, т. к. и фибриноген, и ПДФ имеют общие антигенные детерминанты. При определении ПДФ с использованием тромбина из тест-системы удаляется не только фибриноген, но и X- и Y-фрагменты ПДФ.

10.1. При остром ДВС с массивным вторичным фибринолитическим ответом, когда циркулируют значительные количества плазмينا, в большом количестве образуются фрагменты Д и Е фибриногена, которые хорошо определяются современными тест-системами ПДФ.

10.2. Проблемой может стать значительная активация ферментов гранулоцитов — коллагеназы и эластазы, которые способны расщеплять Д- и Е-фрагменты и тем самым имитировать картину *ложноотрицательных ПДФ* в условиях *острого ДВС*.

10.3. *Отрицательные ПДФ-титры не могут исключить диагноз ДВС.*

### 1.7.1. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ДВС

#### **Значение обнаружения комплексов тромбин—антитромбин (ТАТ):**

- 1) обнаружение наиболее ранних маркеров тромбинемии ТАТ во многом *исключает гипердиагностику в случаях обнаружения чрезмерной гиперкоагуляции*, т.к. гиперактивность плазменного и тромбоцитарного звеньев может иметь место у женщин с неосложненным течением беременности;
- 2) обнаружение высокого содержания ТАТ в крови кроме раннего признака тромбинемии можно рассматривать и как *признак потребления активного антитромбина III (АТ III)*;
- 3) ТАТ и F1+2 (неактивные фрагменты протромбина) определяются ELISA-методом и являются *маркерами избыточного образования фактора Ха и тромбина*. При этом, если F1+2 свидетельствует об образовании фактора Ха, то FPA является маркером образования тромбина.

#### **Определение АТ III:**

- ◆ является ключевым тестом в диагностике и мониторинге терапии ДВС;
- ◆ при ДВС образующийся в избыточных количествах тромбин и другие активные факторы необратимо связываются с АТ III, снижая уровень функционально активного тромбина;
- ◆ количественное определение уровня АТ III не отражает его функциональной активности, что ограничивает использование этого метода для диагностики ДВС;
- ◆ использование определения уровня АТ III у беременных: даже в условиях физиологического течения беременности отсутствует корреляция между активностью и концентрацией АТ III.

#### **Определение уровня фибринопептида А:**

- ◆ уровень фибринопептида А обычно повышен у больных с ДВС;
- ◆ повышенный уровень FPA свидетельствует об активации системы гемостаза, подобно тому, как специфичные маркеры —  $\beta$ -тромбоглобулин ( $\beta$ TГ) и фактор 4 тромбоцитов (PF4) — об активации тромбоцитов;
- ◆ присутствие FPA — признак избыточной, не нейтрализованной естественными антикоагулянтами активности тромбина, направленной на расщепление фибриногена;
- ◆ FPA может выступать в роли маркера эффективности проводимой терапии при ДВС;
- ◆ уровень FPA может быть повышен при других микро- и макротромбозах;
- ◆ FPA исследуется ELISA-методом;
- ◆ широкое применение определения FPA ограничено в связи с чрезвычайной его чувствительностью к артефактам «*in vitro*» при «неправильном» заборе образца крови;
- ◆ FPA имеет очень короткий период полужизни (от 3 до 5 мин), что требует проведения исследований тотчас после забора крови;
- ◆ более длительный период полужизни F1+2 (90 мин) делает этот тест более предпочтительным, чем FPA;
- ◆ F1+2 и ТАТ менее чувствительны к «*in vitro*» артефактам, чем FPA.

**Диагностическое значение молекулярных маркеров активации системы гемостаза:**

- 1) повышение уровней F1+2 и FPA прямо свидетельствует о повышении прокоагулянтной активности;
- 2) снижение уровня АТ III косвенно свидетельствует о прокоагулянтной активности и потреблении ингибиторов;
- 3) повышение уровня ТАТ прямо свидетельствует о повышении прокоагулянтной активности и потреблении ингибиторов.

**Исследования фибринолитической системы в диагностике ДВС:**

- 1) уровень плазминогена снижен, а циркулирующего плазмина — повышен, что отражает активность вторичного фибринолитического ответа;
- 2) если фибринолиз угнетен, прогноз плохой, и смертность в результате полиорганной недостаточности в таких случаях высока;
- 3) об активации системы фибринолиза можно судить по уровню плазминогена и плазмина с использованием методов с синтетическими хромогенными субстратами;
- 4) прямое определение концентрации плазмина в плазме может быть довольно сложным, поскольку плазмин быстро инактивируется, образуя комплексы с «быстродействующим»  $\alpha$ -2-макроглобулином и  $\alpha$ -2-антиплазмином;
- 5) если уровень обоих этих ингибиторов фибринолиза значительно повышен, можно судить о неэффективном фибринолитическом ответе, результатом чего может быть повышенная преципитация мономеров фибрина, депозиция фибрина и тромбозы сосудов;
- 6) более информативными тестами для выяснения состояния фибринолитической системы являются определение комплексов плазмин—антиплазмин (РАР) и  $\alpha$ -2-макроглобулин—плазмин иммуноферментным методом (ELISA);
- 7) присутствие этих комплексов является прямым индикатором образования плазмина *in vivo*. Уровни этих комплексов значительно повышены при клинических проявлениях ДВС и снижаются в периоды клинической ремиссии;
- 8) в условиях ДВС повышение уровня комплексов РАР может свидетельствовать:
  - об активации фибринолиза (повышение уровня плазмина),
  - о потреблении ингибиторов фибринолиза ( $\alpha$ -2-антиплазмин);
- 9) повышение уровня плазмина и снижение плазминогена прямо свидетельствуют о повышении фибринолитической активности;
- 10) снижение уровня  $\alpha$ -2-антиплазмина косвенно свидетельствует об активации фибринолиза и потреблении его ингибиторов;
- 11) повышение уровня комплексов РАР — прямое свидетельство активации фибринолиза, так и потребления его ингибитора ( $\alpha$ -2-этиплазмина).

**Исследование тромбоцитарного звена гемостаза при ДВС-синдроме:**

- ◆ количество тромбоцитов при ДВС, как правило, снижается, однако колебания этого показателя очень велики;
- ◆ большинство тестов, отражающих тромбоцитарную активность при ДВС, аномальны (время кровотечения, агрегация тромбоцитов), по-

скольку на активность тромбоцитов влияют ПДФ, которые покрывают тромбоциты, и с другой стороны, тромбоциты активируются в результате частичного высвобождения из тромбоцитов прокоагулянтных субстанций;

- ◆ в условиях острых форм ДВС определение функции тромбоцитов не столь оправдано, поскольку результаты будут аномальными;
- ◆ большое значение имеет выявление ускоренного оборота тромбоцитов и укорочения времени их жизни в условиях ДВС;
- ◆ фактор 4 тромбоцитов (PF4) и р-тромбоглобулин (р-TG) являются молекулярными маркерами общей реактивности тромбоцитов и реакции высвобождения; они обычно повышены у больных с ДВС. Эти же тесты являются и хорошими маркерами эффективности проводимой терапии при ДВС;
- ◆ тесты PF4 и р-TG имеют и недостатки, и связаны они с нестандартностью их в отношении ДВС: оба показателя могут быть повышены при целом ряде других состояний (ТЭЛА, инфаркт миокарда, искусственные клапаны сердца, аутоиммунные заболевания, тромбоз глубоких вен и пр.). Следует, однако, учитывать также и то, что повышение уровней PF4 и р-TG может быть косвенным свидетельством прокоагулянтной активности.

*При лабораторной диагностике ДВС необходимо получить и использовать следующие данные:*

- ◆ об активации прокоагулянтной системы;
- ◆ о состоянии фибринолитической системы;
- ◆ о потреблении естественных ингибиторов свертывания;
- ◆ об органной недостаточности.

Основываясь на этих принципах R. Visk и соавт. в 1998 г. были предложены следующие критерии лабораторной диагностики ДВС:

#### **Тесты на выявление прокоагулянтной активности (группа I)**

*Повышение уровней:*

F1+2

Фибринопептида А

Фибринопептида В

ТАТ

Д-димера

#### **Тесты на выявление активации фибринолиза (группа II)**

*Повышение уровней:*

Д-димера

ПДФ (X-, Y-фрагменты)

Плазмина

Комплексов плазмин—антиплазмин (РАР)

#### **Тесты на выявление потребления ингибиторов (группа III)**

*Снижение уровней:*

АТ III

$\alpha$ -2-антиплазмина

Гепарин-кофактора II

Протеинов С и S

*Повышение уровней:*

Комплексов ТАТ

Комплексов PAF

**Тесты на выявление повреждения органов и полиорганной недостаточности (группа IV)**

*Повышение уровней:*

ЛДГ

Креатинина

*Снижение уровней:*

pH

pAO

**Достаточными критериями 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.**

**Диагностика коагулопатии потребления**

***В алгоритме обследования непосредственное значение имеют также следующие исследования:***

- ◆ агрегационной активности тромбоцитов;
- ◆ активации плазменных факторов свертывания крови;
- ◆ звена ингибиторов свертывания;
- ◆ фибринолиза.

***Прогностическое значение указанных тестов различно для диагностики разных форм ДВС-синдрома:***

- ◆ оценка коагуляционного звена гемостаза с помощью общеоценочных форм (тромбоэластографии, суммарной активности факторов свертывания) для диагностики **хронических форм** течения ДВС-синдрома имеет вероятностное значение;
- ◆ **непосредственное значение** эти тесты имеют для оценки коагулопатии при **подострых и острых формах** ДВС-синдрома.

*Состояние общекоагуляционного потенциала свертывания — необходимая характеристика сохранности компонентов свертывания крови, которую надо учитывать при назначении и контроле лечения противотромботическими препаратами у больных с хроническими формами ДВС-синдрома.*

Ошибочным является представление о том, что укорочение хронометрических параметров некоторых тестов плазменного компонента гемостаза таких как АВР, АЧТВ и ТЭГ свертывания цельной крови может быть признаком первой фазы ДВС-синдрома.

Наиболее важные *признаки подострых форм ДВС-синдрома* — прямые признаки активации плазменного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза, а также количественные характеристики коагулопатии потребления. По времени появления и чередованию отдельных фаз потребления компонентов свертывания крови их можно последовательно распределить в таком порядке:

- 1) признаки тромбоцитопатии, тромбоцитопении;
- 2) нарушения суммарной активности факторов свертывания крови, имеющие определенную очередность:

- Активированное время рекальцификации (АВР);
- АЧТВ;
- снижение протромбинового индекса (ПИ);
- уменьшение концентрации фибриногена.

**Основные задачи клинико-лабораторной диагностики ДВС-синдрома:**

- 1) прогнозирование возможных срывов адаптивных механизмов системы гемостаза;
- 2) прогнозирование осложнений, связанных с развитием и прогрессированием синдрома ДВС в акушерстве.

**Преморбидный фон для развития патологической активации тромбогенеза:**

- 1) доклинические нарушения адаптивных механизмов системы гемостаза во время беременности;
- 2) 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 эмболия околоплодными водами, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, 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 явиться причиной селективного поражения отдельных органов и систем, что проявляется соответствующими нарушениями функции внутренних органов, центральной нервной системы, 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.

**Причины удлинения хронометрических параметров:**

- 1) дефицит факторов свертывания, истраченных в процессе активации внутрисосудистого тромбообразования;
- 2) эффект гепарина и других антикоагулянтов.

Для дифференциальной диагностики этих состояний используется *оценка соотношения тромбинового и рептилазного времени*. Оба теста способны выявлять разную степень дефицита фибриногена и влияния ПДФ на время свертывания. Различие состоит в том, что **рептилазное время (РВ) не удлиняется при выраженных уровнях гепаринемии**.

- 1) удлинение ТВ/РВ — вероятный **признак коагулопатии потребления**;
- 2) удлинение ТВ и нормальное РВ — **признак гипергепаринемии**.

Введение гепарина на фоне коагулопатии потребления, вызванной острым или подострым течением ДВС, выявляется с большим трудом или может быть не установлено даже с помощью дополнительных методов (например, пробы переноса по Raby). При этом тесты нейтрализации гепарина протамин-сульфатом малоэффективны.

Известно, что при подострых и особенно острых формах течения (II и III фазы) ДВС имеет место различной степени выраженности потребление факторов свертывания крови, вплоть до потребления фибриногена (клинико-лабораторные признаки этого процесса уже рассматривались ранее). Следует отметить,



что значение выявления прогрессирующего дефицита отдельных факторов свертывания крови для клинических задач имеет второстепенное значение по сравнению с глобальными коагуляционными тестами гемостаза. Причины данного подхода следующие:

- 1) при ДВС-синдроме, как правило, развивается дефицит многих факторов свертывания;
- 2) трудоемкость мониторинга за параметрами активности отдельных факторов свертывания сводят на нет получаемую в результате исследования информацию;
- 3) использование компонентов крови и плазмы в качестве заместительной терапии, причем неоднократное, в условиях проведения реанимационных и трансфузионных мероприятий ведет к уменьшению значения оценки дефицита факторов свертывания крови как ретроспективной констатации факта очевидной коагулопатии потребления.

**Определение активности факторов свертывания крови имеет большое значение в следующих случаях при:**

- 1) проведении реабилитационных мероприятий;
- 2) подозрении на развитие ингибиторных форм коагулопатии потребления.

**Ингибиторные формы дефицита VIII и IX факторов встречаются при следующих состояниях:**

- 1) после перенесенных массивных кровотечений;
- 2) после гемотрансфузий.

**Отличительными клиничко-гемостазиологическими проявлениями ингибиторных форм коагулопатии потребления при ДВС-синдроме являются:**

- 1) резистентность их к проводимой антипротеазной и заместительной терапии;
- 2) рецидивирующее течение с быстрой (в течение короткого промежутка времени) сменой фаз компенсации и декомпенсации гемостатической функции крови;
- 3) относительно редуцированное тромбинообразование в организме.

В настоящее время практическое применение для диагностики ингибиторных форм коагулопатии потребления находят *тесты определения соотношения активности факторов свертывания крови (чаще FVIII и FIX) одновременно в пробах плазмы крови больного и смеси плазм здорового донора и больного.*

**Особенности наиболее простых тестов системы гемостаза:**

- ◆ к этим тестам относятся: время свертывания крови по Lee White, время кровотечения;
- ◆ их отличает относительная доступность, простота и дешевизна;
- ◆ при оценке получаемых результатов необходимо учитывать, что данные методы не позволяют дифференцировать причины гипокоагуляции;
- ◆ наблюдаемые при острых формах ДВС клинические проявления геморрагического синдрома по времени развиваются одновременно или раньше, чем можно получить необходимую информацию с помощью указанных методов;
- ◆ необходимо трактовать значимые нарушения с обязательным привлечением дополнительных простых оценочных критериев (гепаринемии, концентрации фибриногена, количества тромбоцитов и др.);

- ♦ нормальные значения времени свертывания, времени кровотечения, количества тромбоцитов и содержания фибриногена при подозрении на наличие острых форм ДВС-синдрома позволяют искать причины кровотечения в другом;
- ♦ рутинные методы можно использовать при недостаточной оснащенности диагностических служб экспресс-лабораторий акушерских стационаров или операционных.

### 1.7.2. ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРИЧИН МАССИВНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ФОРМАМИ ГЕМОРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ

1. 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, эмболия околоплодными водами.
2. Дефект гемостаза геморрагической направленности может дезориентировать врачей в оценке причин декомпенсации гемостатических свойств крови.
3. При ДВС на смену дифференцированному, как правило, одному, нарушению, приходят тождественные нарушения, развивающиеся вследствие коагулопатии потребления.
4. 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.
5. Необходима своевременная диагностика ДВС-синдрома у беременных, рожениц и родильниц, страдающих геморрагическими заболеваниями.
6. Необходимость дифференцировать врожденный дефект системы гемостаза и приобретенные множественные нарушения в отдельных звеньях гемостаза при ДВС-синдроме возникают чаще всего уже при начавшемся кровотечении.
7. 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) (табл. 1.3).
8. Более информативными могут явиться *тесты определения ПДФ (тест склеивания стафилококков) и мономеров фибрина*, основанных на иммунологических реакциях. Проведение *пробы переноса по Raby* позволяет с высокой степенью точности определить причину гипокоагуляции.
9. Более эффективными мероприятиями прогнозирования ДВС-синдрома накануне родов следует считать определение наиболее ранних маркеров тромбинемии: *фрагментов протромбина F1+2 и неактивного комплекса тромбин-антитромбин III (TAT), а также D-dimer ПДФ*.

Таблица 1.3

**Алгоритм дифференциальной диагностики коагулопатий,  
не связанных с ДВС-синдромом в акушерстве**

Вероятные клинические проявления и осложнения	Коагулопатия и тромбофилия	Гемостазиологические признаки
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Нарушение адаптивных изменений геморрагического характера</li> <li>◆ Гипотоническое кровотечение</li> <li>◆ Кровотечение при травмах шейки матки и родовых путей</li> <li>◆ Повреждение сосудов</li> <li>◆ Патология соединительной ткани</li> </ul>	Коагулопатия расщедования	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Нормокоагуляция/гипокоагуляция</li> <li>◆ TAT, ПДФ, D-Dimer min</li> <li>◆ РКМФ(-)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Меноррагии</li> <li>◆ Кровоточивость или кровотечение</li> <li>◆ Плохое заживление ран, келоидные рубцы</li> <li>◆ Геморрагии у родственников</li> <li>◆ Возможно отсутствие геморрагического анамнеза</li> </ul>	Наследственная коагулопатия	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Изонормокоагуляция</li> <li>◆ Гипокоагуляция</li> <li>◆ Отсутствие маркеров тромбинемии (TAT) и фибринообразования (ПДФ)</li> <li>◆ Нарушение/отсутствие адаптивных изменений гемостаза во время беременности</li> <li>◆ Дефицит факторов свертывания крови и FWW</li> <li>◆ Тромбоцитопатия</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Тромбозы как осложнение беременности, родов, операций</li> <li>◆ Самопроизвольные тромбозы</li> <li>◆ Инфаркт/инсульт</li> <li>◆ Тромботические поражения внутренних органов</li> <li>◆ Сердечно-сосудистые заболевания</li> <li>◆ Гиперлипотеинемия</li> <li>◆ Отсутствие симптомов</li> </ul>	Тромбофилия	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Дефицит активности концентрации AT III, PrC &lt; PrS, aPrCR</li> <li>◆ BA/ABT(+)</li> <li>◆ Нарушение фибринолиза</li> <li>◆ Патология сосудов и эндотелия сосудов (манжеточные пробы)</li> <li>◆ TAT &gt; ПДФ (DE) = D-Dimer</li> <li>◆ Дисфибриногенемия</li> </ul>

*Примечание:* TAT — комплекс тромбин—анти тромбин; ПДФ — продукты деградации фибрина/фибриногена; РКМФ — растворимые комплексы мономеров фибрина; AT III — анти тромбин III; BA — волчаночный антикоагулянт.

10. 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 (контрикал, гордокс, трасилол), а также гемостатические препараты (трансамча и дицинон).*
11. 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.

12. У больных с геморрагическими диатезами врожденного характера наряду с мониторингом за общесуточными 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.)*.
13. 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.
14. При развитии послеродовых гнойно-септических заболеваний возможно повторное прогрессирование ДВС-синдрома, требующее применения, кроме препаратов свежезамороженной плазмы и гемостатиков, дополнительно и 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 I 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 фрагментов ПДФ DE, а также D-Dimer.
4. Степень декомпенсации гемостатической функции крови необходимо оценивать для характеристики масштабов коагулопатий потребления — II–III фазы ДВС.
5. При этом используют общепринятые тесты оценки суммарной активности факторов свертывания крови АВР, АЧТВ, 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 (табл. 1.4).

#### **Признаки коагулопатии расходования (дифференциальный диагноз с коагулопатией потребления)**

1. 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, нехарактерном для острых и подострых форм ДВС-синдрома.

Таблица 1.4

**Принципы дифференциальной диагностики разных форм ДВС-синдрома в акушерстве**

<b>Вероятные клинические проявления и осложнения</b>	<b>Клиническая форма ДВС-синдрома</b>	<b>Гемостазиологические признаки</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Массивное кровотечение</li> <li>◆ ПОНРП</li> <li>◆ Эмболия околоплодными водами</li> <li>◆ Септический шок</li> <li>◆ Постгеморрагический шок</li> <li>◆ Другие виды шоков</li> </ul>	<p align="center">Острая форма ДВС. III фаза</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Реальная гипокоагуляция (удлинение Ivy, Lee-White, ВР, АВР, АЧТВ, ТВ/РВ, г+к, ТЭГ, РТ и др.</li> <li>◆ Уменьшение ПИ, активности факторов свертывания крови и фибриногена</li> <li>◆ Потенциальная гиперактивность гемостаза (пробы переноса на ТЭГ)</li> <li>◆ Тромбоцитопения</li> <li>◆ Тромбоцитопатия потребления</li> <li>◆ Снижение КАТ<sub>тэг</sub></li> <li>◆ Снижение активности и концентрации АТ III</li> <li>◆ РКМФ ложно(+)</li> <li>◆ ПДФ (XY)&gt;(DE)&gt;D-Dimer</li> <li>◆ ТАТ max, АВТ/ВА ложно(+)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Гестоз тяжелой степени</li> <li>◆ Сепсис</li> <li>◆ Тяжелые формы эндометрита</li> <li>◆ Неразвивающаяся беременность и задержка в матке погибшего плода</li> <li>◆ Геморрагии/кровотечения при аборте, в родах и интраоперационное кровотечение</li> </ul>	<p align="center">Подострая форма ДВС. II фаза</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Гиперактивность системы гемостаза (ТЭГ, КАТ<sub>тэг</sub>)</li> <li>◆ Начальные признаки коагулопатии</li> <li>◆ Потребления (удлинение АВР, АЧТВ)</li> <li>◆ Уменьшение активности АТ III и уменьшение концентрации (умеренное) АТ III</li> <li>◆ Увеличение ТАТ</li> <li>◆ Тромбоцитопатия, тромбоцитопения потребления</li> <li>◆ РКМФ(+) и ложно(-)</li> <li>◆ ТАТ&gt;ПДФ(XY)&gt;(OE)</li> <li>◆ D-Dimer min</li> <li>◆ ВА/АВТ ложно (+) и (±)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Нарушение адаптации системы гемостаза тромбофилического характера</li> <li>◆ Гестоз</li> <li>◆ Плацентарная недостаточность</li> <li>◆ Хроническая гипоксия плода</li> <li>◆ АФС (АВТ/ВА)</li> <li>◆ Скрытая тромбофилия</li> </ul>	<p align="center">Хроническая форма ДВС. I фаза</p>	

Вероятные клинические проявления и осложнения	Клиническая форма ДВС-синдрома	Гемостазиологические признаки
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Экстрагемитальные заболевания</li> <li>◆ Послеродовый/послеоперационный период</li> <li>◆ Гнойно-септические осложнения</li> </ul>		

2. Наличие признаков временного стабилизирующего эффекта от восполнения кровопотери и заместительной терапии препаратами свежезамороженной плазмы.
3. 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 оказывает положительный эффект, предотвращая кровотечение и повторное развитие коагулопатии расщедования.
4. После восстановления хирургического гемостаза признаки тромбинемии и фибринообразования крови отсутствуют, отмечается стойкая нормализация показателей коагуляционного гемостаза, исключающая вероятность прогрессирования ДВС-синдрома.
5. 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 отмечается множественный дефицит факторов свертывания крови, признаки тромбоцитопатии и тромбоцитопении, высокое содержание ранних высокомолекулярных ПДФ.
6. 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 тактикой гемотрансфузии и заместительной терапии дефекта системы гемостаза:*

- ◆ посттрансфузионные осложнения с нарушением микроциркуляции жизненно важных органов, острой недостаточности 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.

### **1.7.3. 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 нарушениях 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.*

***Факторы риска развития хронических форм ДВС-синдрома:***

- ◆ гестоз;
- ◆ сочетание беременности и АФС.

***Профилактическое применение антиагрегантов:***

- ◆ основано на выявлении гиперактивности тромбоцитов даже без выраженных признаков активации тромбоиногенеза;
- ◆ это соответствует профилактической роли антиагрегантов в подавлении начальных этапов внутрисосудистого свертывания крови, при которых тромбоцитарные реакции являются ведущими инициальными нарушениями.

***Цели и задачи исследования тромбоцитарного звена системы гемостаза:***

- 1) выявление гиперактивности тромбоцитов в диагностике тромбофилического состояния и синдрома ДВС, протекающего в хронической форме (I фаза) с активацией тромбоцитарного звена системы гемостаза;
- 2) дифференциальная диагностика при геморрагическом диатезе, причиной которого может быть наследственная или приобретенная тромбоцитопатия вследствие развития подострых и острых форм ДВС-синдрома;
- 3) контроль антиагрегантной терапии как компонента противотромботической терапии при ДВС-синдроме.

## 1.8. ЛЕЧЕНИЕ ДВС-СИНДРОМА

Сложности в разработке единой схемы лечения ДВС объясняются в первую очередь тем, что этиология и клиническая манифестация синдрома очень разнообразны. Соответственно, основным принципом терапии ДВС должен стать индивидуальный подход к выбору лечения в каждом конкретном случае.

Один из подходов к лечению fulminантного ДВС представлен ниже. Однако, учитывая главный постулат в терапии синдрома, представленный алгоритм должен быть четко проанализирован и индивидуализирован для каждого случая в зависимости от этиологии, возраста пациента, состояния гемодинамики, локализации и выраженности геморрагических и/или тромботических проявлений и других факторов.

### *Последовательная терапия ДВС*

#### *А) индивидуальный подход*

- локализация и выраженность кровотечения
- локализация и выраженность тромбоза
- гемодинамический статус

#### *В) устранение непосредственной причины (воздействие на триггерные механизмы)*

- ампутация матки
- антибиотикотерапия
- инфузионная терапия (возмещение кровопотери)
- поддержание кровяного давления
- оксигенация при необходимости
- антинеопластическая терапия (в гинекологии)
- другая клинически необходимая терапия

#### *С) прекращение внутрисосудистого свертывания*

- подкожное введение низкомолекулярного гепарина
- подкожное введение нефракционированного гепарина
- концентрат антитромбина
- внутривенное введение гепарина?
- терапия, изучаемая в настоящее время

Концентраты?

Антитромботическая терапия?

Гирудин?

#### *Д) восполнение компонентов крови*

- концентрат тромбоцитов
- эритроцитарная масса, обедненная лейкоцитами
- концентрат антитромбина
- свежезамороженная плазма
- криопреципитат
- концентрат протромбинового комплекса

#### *Е) ингибиторы фибринолиза*

- аминокaproновая кислота
- транексамовая кислота

Антитромботическая терапия показана в тех случаях, когда у пациента продолжается сильное кровотечение или значительное тромбообразование в тече-



ние 4–6 ч после начала поддерживающей терапии и терапии, направленной на устранение непосредственной причины (воздействие на триггерные механизмы, патофизиологические этапы) ДВС. Этот промежуток времени определен эмпирически и зависит от времени и выраженности кровотечения или тромбоза; тромбозы обычно манифестируют недостаточностью того или иного органа. Если у пациентки в данной ситуации продолжается кровотечение, начинают вводить свиной гепарин 80–100 ЕД/кг каждые 4–6 ч, или низкомолекулярный гепарин, как было описано ранее. Подкожное введение низкомолекулярного гепарина или низких доз гепарина считается более эффективным, чем введение больших доз или внутривенное введение при ДВС. В данном случае наблюдается прекращение потребления антитромбина, снижение уровней ПДФ, повышение уровня фибриногена и достаточно быстрая коррекция других лабораторных показателей, присущих острому ДВС, в течение 3–4 ч.

Некоторые клиницисты отдают предпочтение внутривенному введению гепарина, применению комбинации антитромботических средств или антитромбинового концентрата. При внутривенном введении обычно назначают 20 000–30 000 ЕД в течение 24 ч в виде постоянной инфузии, при этом есть риск усугубления геморрагических проявлений.

Комбинация антитромботических препаратов значительно менее эффективна при ДВС, но иногда показана в особых клинических ситуациях.

При остром ДВС также успешно применяют концентрат антитромбина. Некоторые авторы с эффективностью используют его также при жировом гепатозе беременных. Концентраты антитромбина являются терапией выбора для большинства пациентов с фульминантным ДВС. Доза рассчитывается следующим образом: (желаемый уровень минус начальный уровень)\*0,6\*масса тела (кг). Желаемый уровень всегда должен быть 125% или больше, рассчитанная доза должна вводиться каждые 8 ч. Другой пример потенциально эффективного метода лечения фульминантного ДВС — рекомбинантный гирудин.

Около 75% пациентов отвечают на первые два этапа терапевтических мероприятий. Если кровотечение продолжается после начала попыток медикаментозного воздействия на триггерные механизмы, и уже начата антикоагулянтная терапия, наиболее вероятной причиной продолжающегося кровотечения является истощение запасов компонентов свертывания (коагулопатия потребления). В этом случае имеет место дефицит тех или иных компонентов системы гемостаза, что усугубляет кровотечение. Восполнение тех или иных компонентов представляет собой потенциальный риск у пациентов с продолжающимся ДВС; только концентраты и компоненты, лишенные фибриногена, следует применять у пациентов в данной ситуации, особенно если манифестирует это состояние значительным снижением уровня антитромбина. Если уровень антитромбина или другого маркера, выбранного клиницистом в качестве контрольного для мониторинга, возвращается к нормальным значениям и можно предположить, что процесс тромбообразования находится под контролем, можно начать применение любых компонентов и концентратов (концентрат эритроцитов, обедненный лейкоцитами, антитромбиновый концентрат, концентрат тромбоцитов, альбумины и др.). Компоненты, содержащие факторы свертывания и/или фибриноген, могут быть ассоциированы с усиленным кровотечением и в особенности с тромбозами у пациентов с активным ДВС. Учи-

тывая патофизиологию ДВС, когда цельная кровь, свежемороженая плазма или криопреципитат будет перелит пациенту с продолжающимся ДВС, плазмин быстро биодеградирует большинство коагуляционных факторов. Это не только не является полезным, но в какой-то степени вредно. Большое значение имеет то, что эти компоненты содержат фибриноген и ассоциированы с потенциальным повышением уровня ПДФ, которые будут еще больше ухудшать состояние системы гемостаза путем взаимодействия с фибриновыми мономерами, впоследствии ухудшая уже нарушенную функцию тромбоцитов. Это приведет к усиленному отложению фибриновых тромбов в микрососудах и тромбоцитопении. Необходимо следить за состоянием пациента после начала антитромботической терапии. Если кровотечение продолжается и уровень антитромбина или другого контролируемого показателя приближается к нормальным значениям, компоненты можно считать израсходованными, что приведет к продолжению кровотечения. Если же кровотечение продолжается после начала антитромботической терапии и уровень антитромбина далек от нормального значения, имеет место недостаточность того или иного органа (тромбоз) или ухудшение гемодинамического статуса пациента, в данной ситуации наиболее вероятно то, что прогрессирует внутрисосудистое свертывание, и этот процесс не был хорошо проконтролирован. В этом случае следует ограничиться лечением в 3 этапа: 1) введением эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами; тромбоцитарной массы; 2) инфузионной терапией; 3) введением антитромбинового концентрата.

Если клиницист будет придерживаться трех вышеуказанных последовательных этапов терапии, у большинства пациентов приостановится кровотечение.

В тех редких случаях, когда кровотечение продолжается после вышеописанного лечения, следующим шагом терапии острого ДВС должно стать применение ингибиторов активности фибринолитической системы. Обычно это необходимо лишь в 3% случаев, когда внутрисосудистая коагуляция и отложение фибрина приостановлено, но кровотечение продолжается в связи с развитием вторичного фибринолиза и сопутствующей биодеградацией обычных плазменных протеинов, что ведет к снижению активности плазмина. В этих редких случаях может быть показана антифибринолитическая терапия. Однако антифибринолитики не следует назначать необдуманно пациентам с продолжающимся ДВС; ее не следует проводить до тех пор, пока не проведено лечение по предыдущим указанным выше алгоритмам. Назначать антифибринолитики следует лишь в том случае, когда уже удалось приостановить процесс внутрисосудистого свертывания, но при этом уровень антитромбина в крови не нормализовался. Антифибринолитическая терапия не применяется также до тех пор, пока в крови циркулирует значительное количество плазмина, определенного на основании лабораторного снижения уровня пламиногена или ингибитора альфа-2-плазмина и имеет место повышенный уровень плазмина. В тех редких случаях, когда терапия антифибринолитиками показана, необходимо начать с аминокaproновой кислоты 5–10 г, медленно внутривенно, затем — 2–4 г/ч в течение 24 ч до остановки кровотечения. Аминокaproновая кислота может вызывать желудочковые аритмии, гипотензию, гипокалиемию. Транексамовая кислота назначается по 1–2 г, внутривенно каждые 8–12 ч. Ингибиторы фибринолитической активности у пациентов с ДВС могут вызвать усиленное отложение

фибрина в микро- и макрососудах, что может привести к диссеминированному тромбозу.

Терапия компенсированного ДВС отличается от лечения фульминантных форм, поскольку у данных пациентов, как правило, нет жизнеугрожающего кровотечения, но имеют место незначительные геморрагии и диффузные тромбозы поверхностных и глубоких вен. Начинать лечение следует с поддерживающей терапии, затем переходить на антикоагулянты до тех пор, пока угроза жизнеугрожающего кровотечения не будет устранена. «Агрессивная» антитромботическая терапия (гепарин, варфарин) может быть противопоказана в случаях злокачественной этиологии ДВС, особенно при наличии внутрисосудистых метастазов. Комбинация ацетилсалициловой кислоты, например, с клопидогрелем, должна приостановить ДВС в течение 24–30 ч. Подкожное введение низких доз гепарина или низкомолекулярного гепарина должно применяться в случаях угрозы перехода процесса в фульминантную форму.

**Основные принципы лечения ДВС-синдрома:**

- 1) устранение причины, вызвавшей активацию внутрисосудистого свертывания;
- 2) коррекция дефицита компонентов свертывания крови и их ингибиторов;
- 3) устранение тромбемии и гиперактивности тромбоцитов с помощью противотромботических препаратов.

*Комплекс проблем противотромботической терапии можно охарактеризовать следующими вопросами:*

- 1) клинико-гемостазиологическая диагностика патологических состояний и нарушений, предшествующих внутрисосудистому микро- и макротромбозу;
- 2) возможности устранения причин, вызвавших активацию свертывания крови;
- 3) выбор методов неспецифической и специфической коррекции;
- 4) выбор оптимальных периодов медикаментозного воздействия на систему гемостаза с учетом сроков беременности и родоразрешения;
- 5) контроль эффективности и безопасности применения противотромботических препаратов;
- 6) профилактика и купирование возможных ятрогенных осложнений.

Основными показаниями для профилактического и лечебного применения антиагрегантов и антикоагулянтов в акушерстве, как и в других областях клинической медицины, являются **прогнозирование риска развития и прогрессирования активации внутрисосудистого свертывания.**

*Препараты, используемые для терапии ДВС-синдрома:*

- 1) препарат выбора — **гепарин:**
  - не способен оказывать прямое антикоагулянтное действие на гемостаз плода;
- 2) ингибиторы фосфодиэстеразы (курантил, дипиридамол, персатин и трентал);
- 3) активаторы аденилатциклазы (теофиллин, папаверин);
- 4) ингибиторы циклооксигеназы (аспирин):
  - имеют определенные ограничения на разных сроках беременности (до 20 нед. и накануне родоразрешения).

Контрольные исследования гемостаза перед назначением антиагрегантов и в процессе оценки их действия должны учитывать также влияние на тромбоцитарную активность спазмолитиков, инфузионных растворов (декстранов) и опосредованные эффекты антикоагулянтов.

**Основные режимы применения гепарина:**

- 1) внутривенный (постоянная инфузия, капельное и прерывистое введение);
- 2) подкожный.

Внутримышечное введение практически не применяется из-за нестабильности уровней гепаринемии.

Выделение *профилактических*, т.н. малых доз гепарина (10 000–20 000 ЕД/сут) и *фармакологически активных* доз (более 20 000 ЕД/сут) весьма **условно**, т.к. при разных исходных параметров коагуляционного звена системы гемостаза их воздействие на свертывание крови может быть разным.

В практической акушерстве следует особое внимание уделять выбору следующих параметров:

- ◆ период применения гепарина;
- ◆ величина однократной дозы;
- ◆ интервалам между очередными введениями.

**Оптимальные сроки контроля при разных режимах введения гепарина (особенно нефракционированного):**

- ◆ 2 ч после начала инфузии;
- ◆ 30 мин после разового внутривенного введения;
- ◆ 4–5 ч после подкожного введения.

**Подкожный режим введения гепарина:**

- ◆ является *наиболее распространенным* в акушерской практике *режимом введения*;
- ◆ дозы не превышают 25 000–30 000 ЕД/сут, но чаще составляют 10 000–20 000 ЕД/сут;
- ◆ дозы относятся к т.н. «*малым дозам*», не вызывающим выраженной гипокоагуляции за счет незначительного инактивирующего действия в отношении тромбина;
- ◆ основной эффект гепарина при минимальном уровне гепаринемии реализуется за счет *инактивации активированных факторов свертывания крови комплексами антитромбин III–гепарин*, что значительно редуцирует процесс тромбинообразования на ранних этапах активации и не нарушает гемостатический потенциал крови;
- ◆ при назначении малых доз гепарина *уровни гепаринемии обычно не превышают 0,05–0,15 ЕД/мл* и зависят от величины разовой дозы и числа инъекций;
- ◆ *увеличение частоты введения гепарина более 3–4 раз в сутки не влияет на равномерность уровней гепаринемии в контрольные сроки исследования*, но может осложниться *кровоточивостью в местах инъекций гепарина* или *небольшими кровоизлияниями*, вероятно за счет травмы сосудов на высоте пика гепаринемии.

**Преимущества подкожного пути применения гепарина:**

- 1) относительная безопасность, особенно при назначении профилактических доз;

- 2) способность создавать депо гепарина в подкожной жировой клетчатке, обеспечивающее равномерное поступление препарата в кровь и поддержание стойкой концентрации;
- ◆ интервал между инъекциями может составлять 8–12 ч, что необходимо для длительного лечения.

**Особенности профилактики ДВС-синдрома:**

- ◆ необходимо выделение беременных и родильниц с эпизодами тромбозов в *группу риска* рецидивирующих тромбозов;
- ◆ данный подход определяет тактику ведения беременности и послеродового периода с *обязательным назначением противотромботических препаратов* в соответствии с имеющимися изменениями в отдельных звеньях системы гемостаза;
- ◆ профилактические мероприятия с использованием средств специфической медикаментозной коррекции нарушений свертывания крови во время беременности и накануне родоразрешения позволяют подойти к наиболее опасному послеродовому периоду с относительно компенсированными гемостатическими параметрами крови;
- ◆ в большинстве случаев удастся купировать активацию свертывания крови, присущую хроническим формам ДВС-синдрома, развивающуюся в связи с осложнениями беременности, такими как плацентарная недостаточность и гестоз, послеродовые мастит и эндометрит.

**Внутривенный режим введения гепарина:**

- ◆ предполагает достижение быстрого эффекта и более выраженное дозозависимое действие;
- ◆ инфузия гепарина позволяет управлять дозой и добиваться необходимого уровня гепаринемии;
- ◆ прерывистое внутривенное введение необходимо при неэффективности подкожного пути введения (блокада микроциркуляции при шоках различной этиологии);
- ◆ колебания уровня гепаринемии опасны развитием геморрагических осложнений.

**Внутримышечный режим введения гепарина:**

- ◆ более опасен и неэффективен, т. к. образование гематомы в местах инъекций изменяет скорость поступления гепарина в кровь от полного отсутствия резорбции до ускорения в 2–2,5 раза по сравнению с подкожным режимом введения;
- ◆ при внутримышечном режиме введения гепарина создание управляемой гипокоагуляции может значительно затрудняться;
- ◆ инъекции в мышечную ткань болезненны, а гематомы могут инфицироваться и превращаться в инфильтраты;
- ◆ нарушение поступления гепарина в кровь в условиях активации системы гемостаза могут явиться причиной рикошетных тромбозов.

**Особенности применения гепарина в акушерской практике:**

- ◆ при тромбофилических состояниях и хронических формах ДВС-синдрома создание высокого уровня гепаринемии представляет определенную опасность развития ятрогенных осложнений;

- ◆ в дозах 15 000–20 000 ЕД/сут гепарин применяется для профилактики тромбозов и ДВС-синдрома;
- ◆ подкожное введение гепарина в дозе 10 000 ЕД через каждые 12 ч позволяет добиться уровня гепаринемии более 0,1 ед/мл, частое введение той же дозы может вызвать больший уровень гепаринемии и опасность геморрагических осложнений и гематом в местах инъекций;
- ◆ оптимальной частотой введения гепарина подкожно следует считать не более трех инъекций в сутки;
- ◆ наибольшая концентрация при подкожном введении нефракционированного гепарина (НГ) достигается спустя 2–4 ч после введения, что определяет контрольные сроки оценки биологического действия гепарина в клинике.

#### **Контрольные тесты оценки степени гипокоагуляции при назначении гепарина**

1. К контрольным тестам относят хронометрические параметры свертывания крови:
  - 1) АВР;
  - 2) АЧТВ;
  - 3) ТВ;
  - 4) ТЭГ.
2. При достаточно безопасном уровне гепаринемии рекомендованная степень увеличения хронометрических параметров свертывания не превышает 1,5–2-кратной величины нормативных параметров.
3. Увеличение АЧТВ в 2–3 раза и тромбинового времени более 120 с свидетельствуют об уровне гепаринемии, опасной развитием геморрагии ятрогенного генеза.
4. При подкожном введении это наблюдается при уровне гепаринемии до 0,4–0,8 ед/мл, что практически неприемлемо в акушерстве.
5. При внутривенном введении меньших доз гепарина в прерывистом режиме введения уровень гепаринемии подвержен большим колебаниям, чем при внутривенной инфузии.
6. Контрольными сроками при внутривенном введении могут быть периоды времени, равные 0,5–2 ч после введения, или перед очередным введением, что определяется задачами мониторинга фармакокинетики гепарина.

#### **Особенности действия гепарина в организме:**

- ◆ клеточным депо гепарина являются эндотелиальные клетки, где антикоагулянт связывается с протеогликанами, обеспечивая тромборезистентность клеток эндотелия сосудов;
- ◆ концентрация гепарина в эндотелии в 100 раз выше, чем в плазме;
- ◆ экзогенный гепарин быстро удаляется из плазмы за счет связывания с эндотелиальными клетками, клетками ретикулоэндотелиальной и моноцито-макрофагальной систем;
- ◆ независимо от пути введения концентрация гепарина в плазме и экскреция с мочой увеличивается со снижением молекулярной массы гепарина;
- ◆ низкомолекулярные гепарины имеют большую биодоступность, в среднем в 2 раза дольше циркулируют в крови и обладают меньшей скоростью

обмена из-за низкого сродства с эндотелием и менее прочного связывания с белками плазмы и неспособности вызывать снижение активности антитромбина III.

**Прогнозирование риска активации внутрисосудистого свертывания крови:**

- ◆ является главным условием профилактического применения антикоагулянтов и, в частности, гепарина;
- ◆ риск прогрессирования синдрома ДВС с развитием подострых и острых форм увеличивается пропорционально действию причины, повлекшей начальные эпизоды активации гемостаза;
- ◆ частыми проявлениями цикличности активации внутрисосудистого свертывания могут быть нарушения адаптивных механизмов системы гемостаза у беременных в условиях недостаточно выраженного естественного противотромботического потенциала крови.

**Ятрогенные осложнения применения антикоагулянтов:**

- ◆ *гипокоагуляционный эффект нефракционированного высокомолекулярного гепарина* в условиях даже начальных проявлений коагулопатии потребления и наличия раневой поверхности в области плацентарной площадки или операционной раны *может спровоцировать кровотечение*;
- ◆ осложнение в виде кровотечения ограничивает реальные возможности применения гепарина с целью купирования тромбинемии;
- ◆ риск ятрогенных осложнений при использовании в качестве антикоагулянтов прямого действия *низкомолекулярных и фракционированных гепаринов и гепариноидов* меньше;
- ◆ нельзя исключить риск развития ятрогенных осложнений при бесконтрольном применении низкомолекулярных гепаринов, особенно при скрытых формах коагулопатии потребления при подострых формах ДВС-синдрома, а также при одновременном назначении препаратов, потенцирующих антикоагулянтный эффект;
- ◆ *контроль условий применения гепарина, наряду с оценкой показаний, может иметь решающее значение в обеспечении эффективности и безопасности противотромботической терапии*, особенно в акушерской клинике;
- ◆ в условиях развития *подострых и острых форм ДВС-синдрома, при наличии раневой поверхности и накануне родоразрешения и операции* применение низкомолекулярных гепаринов опасно при неэффективно купированной коагулопатии.

**Особенности назначения гепарина для профилактики рецидивов прогрессирования ДВС-синдрома после купирования коагулопатии потребления:**

- ◆ после купирования коагулопатии потребления гемостазиологические параметры могут характеризоваться умеренной тромбинемией, что характерно для относительно компенсированных хронических форм ДВС-синдрома (I фаза ДВС), для купирования которых требуется дальнейшее применение гепарина;
- ◆ профилактика повторного прогрессирования внутрисосудистого свертывания крови в условиях потенциальной гиперактивности гемостаза может проводиться при условии отсутствия кровоточивости и обеспечения надежного хирургического гемостаза;
- ◆ обязательным условием безопасности является высокая эффективность заместительной терапии при последствиях коагулопатии потреб-

ления, в том числе с помощью повторных введений свежезамороженной плазмы;

- ◆ необходимо дополнительное восполнение антитромбина III в крови, что повышает эффективность и безопасность гепарина;
- ◆ профилактическое назначение гепарина в условиях подострой формы ДВС-синдрома или индуцированной хронической формы ДВС-синдрома после заместительной терапии следует выполнять путем чередования внутривенной инфузии, а затем внутривенного прерывистого введения под контролем за параметрами общей свертываемости;
- ◆ о безопасности вводимой дозы гепарина свидетельствует *увеличение хронометрических параметров: АВР, АЧТВ и ТЭГ не более чем в 1,5–2,0 раза от исходного уровня при назначении с помощью внутривенной инфузии по 500–1000 ЕД/ч (12 000–24 000 ЕД/сут) или по 2500–5000 ЕД каждые 4 ч (15 000–30 000 ЕД/сут)*;
- ◆ контрольные сроки для исследования соответствуют 2 ч после начала инфузии или 30 мин после очередного внутривенного введения.

**Опасности при применении гепарина у больных, перенесших коагулопатию потребления в результате ПОНРП или тяжелых форм эндометрита и сепсиса, определяются:**

- ◆ репаративными процессами на раневой поверхности;
- ◆ уровнем гепаринемии, создаваемым в крови за определенный отрезок времени.

*При этом следует учитывать следующие положения:*

- ◆ постоянная инфузия 500–1000 ЕД/ч закономерно создает меньший уровень гепаринемии, чем прерывистое введение 2500–5000 ЕД через каждые 4 ч;
- ◆ инфузионное введение гепарина традиционно используется как пробная доза, когда при отсутствии усиления кровоточивости можно переходить к другим режимам введения гепарина;
- ◆ одним из альтернативных методов профилактики прогрессирования коагулопатии за счет прогрессирования тромбинообразования следует считать *применение больших доз поливалентных ингибиторов протеаз*, а затем поддерживающих доз ингибиторов протеаз совместно с инфузией.

Уровни гепаринемии при *внутривенном инфузионном и прерывистом* введении гепарина в дозах соответственно 1000 ЕД/ч или 5000 ЕД через 4 ч не превышают терапевтической концентрации гепарина и не вызывают выраженной гипокоагуляции. Контрольные исследования хронометрических параметров свертывания крови при таком режиме гепаринотерапии характеризуются стабильностью большинства хронометрических параметров свертывания и увеличением числа тромбоцитов.

**Купирование коагулопатии потребления при II и III фазах ДВС:**

1. Наличие признаков коагулопатии потребления у больных с неразвивающейся беременностью и задержкой погибшего плода в матке более 4 нед. является показанием для коррекции дефекта свертывающей системы крови и проведения заместительной терапии препаратами свежезамороженной плазмы.
2. Обязательным условием устранения патологической активации внутрисосудистого свертывания крови и тромбинемии введением свежезамороженной



плазмы является *введение контрикала, разовая доза которого составляет 80 000–100 000 ЕД внутривенно и трансамчи — 5% 10 мл.*

**3.** Преимущество использования ингибиторов протеаз заключается в том, что они способны предотвратить дальнейшее потребление компонентов свертывания крови без развития и усиления гипокоагуляции.

**4.** Поддерживающие дозы контрикала обычно составляют 20 000–40 000 ЕД каждые 2 ч внутривенно или трансамча 5% 5,0–10,0 мл через 6–8 ч.

**5.** Большие дозы ингибиторов протеаз в условиях ДВС-синдрома (II–III фаз) способны неспецифически ингибировать активированные факторы свертывания крови и тромбин, тем самым заменяя эффект гепарина при внутрисосудистом свертывании крови.

**6.** Восполнение дефицита активного АТ III в этих условиях способствует естественной инактивации активированных факторов свертывания, что способствует предотвращению тромбопластинообразования.

**7.** *Купирование коагулопатии потребления, предотвращение дальнейшего прогрессирования тромбообразования в организме и увеличение активности естественных антитромбинов крови позволяет избежать геморрагических осложнений при выскабливании полости матки у больных с неразвивающейся беременностью в I–II триместрах и длительной задержкой погибшего плода в матке.*

**8.** Стабилизация гемостатической функции крови у родильниц, перенесших ПОНРП, зависит от эффективности проведения таких этапов лечения, как *купирования патологической активации системы гемостаза, заместительной терапии дефекта гемостаза препаратами свежезамороженной плазмы и гемотрансфузии.* Исходные состояния гемостатической функции крови и величина кровопотери также существенно влияют на эффективность заместительной терапии.

**9. Мероприятия, необходимые для обеспечения полноценного состояния свертывающей системы крови и остановки кровотечения:**

1) купирование тромбемии и активации тромбогенеза путем *введения поливалентных ингибиторов протеаз и гемостатических средств. С этой целью эффективно применение контрикала в дозе 100 000 ЕД внутривенно и трансамчи 5% 10,0 мл внутривенно;*

2) переливание свежезамороженной плазмы в качестве заместительной терапии дефицита компонентов свертывания крови до восстановления гемостатической функции крови.

**10.** Об эффективности купирования коагулопатических нарушений после проведения заместительной терапии дефицита компонентов свертывания крови свидетельствует нормализация потенциала свертывания крови — общеспецифических показателей суммарной активности факторов свертывания крови (*АВР и АЧТВ*), *протромбинового индекса, концентрации фибриногена, показателей тромбоэластограммы и активности АТ III.*

**11.** В случае успешного проведения альтернативной антипротеазной коррекции прогрессирования патологической активации системы гемостаза и купирования коагулопатии потребления, показатели системы гемостаза должны свидетельствовать о переходе подострой формы течения ДВС-синдрома (II фазы) в хроническую, относительно компенсированную форму ДВС-синдрома.

**12.** Риск повторного прогрессирования ДВС-синдрома и развития коагулопатии потребления в условиях нестабильности системы гемостаза в дальней-

шем является патогенетическим обоснованием профилактического использования гепаринотерапии для предупреждения повторного прогрессирования ДВС и тромбогеморрагических осложнений.

**13.** Неоднократное восполнение дефицита факторов свертывания и их ингибиторов при подострой форме ДВС-синдрома у больных с локальными и генерализованными формами острой гнойной инфекции составляют основу лечебных мероприятий, наряду с антибактериальной, инфузионной и дезинтоксикационной терапией.

**14.** Наличие геморрагических проявлений и лабораторные признаки коагулопатии потребления являются **главными показаниями** для восполнения дефицита компонентов свертывания крови и антитромбинов крови, а также применения поливалентных ингибиторов активированных сериновых протеаз.

**15.** С этой целью в процессе лечения больных должны проводиться неоднократные введения свежемороженой плазмы и введение больших доз контрикала 80 000–200 000 ЕД, в последующем 40 000–60 000 ЕД.

**16.** Количество свежемороженой плазмы, необходимой для купирования коагулопатии потребления, составляет от 300,0 до 600,0 мл под контролем за эффективностью восполнения дефицита компонентов свертывания крови.

**17.** Повторные введения свежемороженой плазмы необходимы для дальнейшего восполнения дефицита плазменных компонентов свертывания крови, который развивался из-за прогрессирования коагулопатии и относительной неэффективности противотромботической терапии в условиях дефицита естественных ингибиторов свертывания крови — т.н. **гепаринорезистентности**.

**18.** В качестве одного из гемостатических и антипротеазных компонентов заместительной терапии используется 5% раствор трансамина внутривенно в дозе 0,5–2,0 г через 6 ч до купирования коагулопатии.

**19. Условия применения гепарина при подострой форме ДВС-синдрома (II фаза):**

- ◆ полноценное купирование коагулопатии;
- ◆ альтернативная антипротеазная терапия большими дозами ингибиторов протеаз и гемостатиков (контрикал, трансамин).

**20.** Начало гепаринопрофилактики рецидивов внутрисосудистого свертывания крови проводится следующим способом:

- 1) *внутривенная инфузия гепарина в дозе 500–1000 ЕД/ч* с целью оценки реакции организма на гепаринемию;
- 2) *затем прерывистое внутривенное введение гепарина в дозе 2500–5000 ЕД через 4 ч (суточная доза составила, соответственно, 12 000–24 000 ЕД и 15 000–30 000 ЕД).*

**21.** Контрольные исследования системы гемостаза — главные критерии выбора дозы гепарина и последующей коррекции вводимой дозы в процессе лечения.

**22.** Основным критерием безопасности в условиях I–II фазы ДВС-синдрома является влияние определенного уровня гепаринемии на хронометрические параметры свертывания крови: АВР, АЧТВ, тромбиновое время, «г+к», ТЭГ, которые не должны были превышать нормативные значения в 1,5–2 раза, с учетом исходного уровня указанных показателей, имевших место после проведения заместительной коррекции дефицита компонентов свертывания крови.

23. Развитие чрезмерной гипокоагуляции, подтвержденное удлинением хронометрических параметров более 2 раз и положительными пробами переноса на обнаружение антикоагулянтного действия гепарина смеси исследуемых плазм донора и больного, служат основанием для **уменьшения вводимой дозы гепарина и дополнения заместительной терапии однократным введением свежезамороженной плазмы в количестве 200,0–300,0 мл** для стабилизации гемостатической функции крови и оптимизации действия гепарина.

24. Важными условиями стабилизации действия гепарина, оптимизации его гипокоагуляционной активности и противотромботического действия следует считать *периодическое введение свежезамороженной плазмы как источника анти-тромбина III*.

25. Оценка активности АТ III в динамике свидетельствует о высокой вариабельности этого показателя в процессе применения гепарина. Минимальные значения активности АТ III в контрольные сроки исследования могут колебаться от 54 до 77%, что чрезвычайно недостаточно для полноценного антитромбинового действия комплекса АТ III—гепарин.

26. Адекватными значениями показателей активности АТ III после введения свежезамороженной плазмы можно считать уровни активности 96–129% и более. Последнее ни в одном случае не сопровождалось потерей или существенным уменьшением коагуляционных (гемостатических) свойств крови или геморрагиями.

27. **Значение заместительной терапии дефицита факторов свертывания крови и их ингибиторов:**

- 1) существенно влияет на безопасность и оптимизирует противотромботическую терапию при нестабильности гемостатической функции крови при II фазе ДВС-синдрома;
- 2) предупреждает развитие ятрогенных геморрагических осложнений, рецидивы тромботической активации и коагулопатии потребления.

28. **Показания для повторных переливаний свежезамороженной плазмы у больных, перенесших коагулопатию потребления при II фазе ДВС-синдрома:**

- 1) критические уровни снижения активности АТ III (менее 70%);
- 2) нестабильность хронометрических показателей свертывания крови.

29. Условиями перехода к подкожному применению гепарина в дозе 15 000–20 000 ЕД/сут являются *стабилизация основных параметров ТЭГ, АВР, АЧТВ и ПИ*, характеризующих отсутствие прогрессирования коагулопатии.

30. На этапе купирования коагулопатии потребления в качестве препаратов, способных прекращать прогрессирование активации тромбогенеза и тромбоинемии, эффективными являются поливалентные ингибиторы протеаз — *контрикал и трансамча*, т. к. они не вызывают нежелательной гипокоагуляции.

31. Для продолжения купирования патологической активации внутрисудистого свертывания крови в условиях заместительной терапии необходимо применение гепарина в дозах и режимах, самостоятельно не вызывающих развитие опасной гипокоагуляции.

32. **Условия для применения гепарина в качестве патогенетического средства для профилактики рецидивов ДВС-синдрома и тромбгеморрагических осложнений:**

- 1) состоятельность хирургического гемостаза;
- 2) отсутствие кровотечения из матки;

- 3) отсутствие геморрагий в кожу и слизистые;
- 4) полноценность купирования коагулопатии

#### **Общие принципы применения антипротеазных препаратов, заместительной терапии и гепарина при острых и подострых формах ДВС-синдрома**

##### **1. Оптимальное действие малых доз гепарина при внутривенном режиме введения:**

- 1) отсутствие выраженного гипокоагуляционного действия в условиях постоянной инфузии;
  - 2) относительно короткое (около 4 ч) умеренное гипокоагуляционное действие при прерывистом внутривенном режиме введения по 2,500–5,000 ЕД через 4 ч.
2. Переход к подкожному введению гепарина в дозе 10,000–15,000 ЕД/сут позволяет создать минимальный уровень гепаринемии на более продолжительный период.
  3. Метод повышения безопасности и оптимизации эффекта гепарина — периодическое восполнение компонентов естественных антитромбинов крови с помощью заместительной терапии свежезамороженной плазмой.
  4. Контролируемая альтернативная антипротеазная терапия позволяет объективно оценить адекватность купирования коагулопатии потребления перед применением гепарина, что является важнейшим условием безопасности и эффективности применения гепарина.

##### **Особенности противотромботической терапии при тяжелых формах гестоза:**

1. Длительность противотромботической терапии определяется клиническим состоянием матери и плода и оценкой эффективности и безопасности влияния на систему гемостаза с учетом возможности экстренного родоразрешения.
2. Развитие преэклампсии и необходимость быстрого родоразрешения требует прекращения противотромботической терапии. В послеродовом периоде гепаринотерапию рекомендуется продолжать для профилактики тромботических и геморрагических осложнений.
3. У беременных с тяжелыми формами гестозов начальные признаки коагулопатии и тромбоцитопатии потребления могут имитировать положительные черты определения антифосфолипидных антител (АФА) за счет дефицита факторов свертывания крови и фактора 3 тромбоцитов (РF3).
4. Это требует дополнительных специальных исследований с помощью коррекционных тестов с донорской АФА-негативной нормальной плазмой и экзогенными фосфолинидами для подтверждения имеющегося дефицита факторов свертывания крови как причины ложноположительных тестов определения АФА.
5. В качестве метода купирования прогрессирования активации системы гемостаза и коагулопатических тенденций используют гепаринопрофилактику в дозе 15 000 ЕД/сут (5000 ЕД через 8 ч) подкожно, наряду с инфузионной терапией реополиглокином и симптоматическими средствами.
6. Важными эффектами гепаринопрофилактики являются:

- 1) нормализация тромбоцитарной активности;
  - 2) стабилизация хронометрических параметров свертывания крови без развития гипокоагуляции;
  - 3) повышение активности АТ III на 28–33%.
7. Выбор гепарина основан преимущественно по сравнению с фраксипарином меньшим влиянием на адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов, что очень важно учитывать в случае досрочного родоразрешения для предупреждения ятрогенных геморрагических осложнений в родах и при операции кесарева сечения.
  8. Изокоагуляция не является противопоказанием для назначения малых доз гепарина из-за их малого влияния на гемостатический потенциал свертывания крови. Уровни гепаринемии при назначении 15 000 ЕД/сут подкожно при гестозе тяжелой степени не превышают 0,063–0,120 ЕД/мл, что в условиях изокоагуляции и стабилизации антитромбинового потенциала крови не представляет опасности развития ятрогенных геморрагических осложнений.
  9. Сохранение гемостатической функции крови у беременных с гестозом легкой и средней степени тяжести во время гепаринотерапии важно для купирования повторных проявлений гестоза и поддержания функции плаценты.
  10. Пролонгирование беременности в связи с клинической неэффективностью противотромботической терапии в большинстве случаев является невозможным из-за ухудшения жизнедеятельности плода и ухудшения гемодинамических показателей. Беременность прерывается с помощью досрочного родоразрешения.
  11. Проведение противотромботической профилактики у беременных с гестозом легкой и средней степени тяжести позволяет пролонгировать беременность до оптимальных сроков для родоразрешения в среднем у 79% беременных. Позднее начало противотромботического лечения при тяжелых формах гестоза во многом определяет возможности купирования нарушения свертывания крови и эффективность лечения.

#### **Некоторые ограничения применения противотромботических препаратов и профилактика ятрогенных осложнений**

##### ***Ятрогенные осложнения гепаринотерапии:***

- ◆ геморрагии;
- ◆ рикошетные тромбозы;
- ◆ тромбоцитопения.

##### ***Причины осложнений гепаринотерапии:***

- ◆ фиксация комплемента на мембране тромбоцитов в присутствии гепарина;
- ◆ высвобождение арахидоновой кислоты;
- ◆ активизация синтеза тромбоксана А<sub>2</sub>;
- ◆ образование белого тромба, тромбоцитопения и геморрагии.

##### ***Тромбоцитопении, вызванные гепарином:***

- 1) легкие, не имеющие клинической симптоматики, транзиторные;
- 2) тяжелые, иммуноаллергические, ранние, до 5 сут гепаринотерапии, сочетающиеся с ишемией и тромбозом.

**Тромбоцитопении наблюдаются:**

- 1) при относительно длительном (более 50 сут) применении гепарина;
- 2) чаще при применении больших доз (более 30 000 ЕД/сут);
- 3) при наличии сенсбилизации к гепарину.

Увеличение числа тромбоцитов при исходной тромбоцитопении следует расценивать как *положительный эффект купирования активации внутрисосудистого свертывания и тромбоцитопении потребления*. Повышение агрегационной активности может наблюдаться при минимальных уровнях гепаринемии (0,05 ЕД/мл) и при более высоких (1 ЕД/мл) за счет снижения уровней циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в тромбоцитах, а также при сверхвысоких (20 ЕД/мл) за счет связывания ионов Са.

Парадоксальная тромбоцитопения или активация агрегационной активности тромбоцитов может быть расценена как **признак гепаринорезистентности** — неспособности гепарина без антиагрегантов предотвращать потребление тромбоцитов и тромбоз, несмотря на достаточную инактивацию тромбина.

**Причины геморрагий ятрогенного характера:**

- 1) передозировка противотромботических препаратов;
- 2) неправильное их применение (в условиях некупированной коагулопатии и пренебрежения средствами заместительной терапии);
- 3) возникновение анафилактической реакции;
- 4) сочетание несовместимых средств с потенцированием гипокоагуляции и пр.

**Препараты, способные потенцировать противотромботический эффект антикоагулянтов:**

- ◆ седативные препараты;
- ◆ транквилизаторы;
- ◆ токолитики;
- ◆ декстраны;
- ◆ полусинтетические пенициллины;
- ◆ нестероидные противовоспалительные препараты.

**Анафилактическая реакция**, возникающая в родах, может привести к коагулопатии потребления (синдром ДВС) и явиться причиной массивного акушерского кровотечения.

**Лечение хронической формы ДВС-синдрома:**

- 1) гепарин в дозе 15,000–30,000 ЕД на протяжении 2 нед. и более;
- 2) препараты, снижающие агрегационные свойства крови и улучшающие микроциркуляцию (теоникол, декстраны, спазмолитики и др.).

**Прогнозирование активации системы гемостаза на основе диагностики гепаринорезистентности:**

1. Применение малых доз гепарина в акушерской практике обусловлено необходимостью создания такого уровня гепаринемии, при котором вероятность геморрагических ятрогенных осложнений минимальна.

2. Длительное применение фармакологически активных доз и даже малых доз гепарина также требует диагностики гепаринорезистентности.

3. **Причины относительной неэффективности гепарина при лечении больных с хронической формой ДВС-синдрома:**

- ◆ дефицит активного АТ III;
- ◆ потребление АТ III при прогрессировании внутрисосудистого свертывания крови;

- ◆ инактивация гепарина;
- ◆ длительность гепаринотерапии, превышающая 4 нед.

4. Замена гепарина низкомолекулярным гепарином — *фраксипарином* позволяет оптимизировать противотромботическую профилактику у беременных и родильниц с рецидивирующими тромбозами в анамнезе.

5. Вопросы диагностики и прогнозирования гепаринорезистентности на основе изучения активности и содержания АТ III, активности естественных ингибиторов свертывания крови показали, что *при истощении антитромбинового потенциала крови возможны рецидивы хронических форм ДВС-синдрома*.

6. Простое увеличение дозы нефракционированного гепарина при относительной неэффективности его противотромботической активности в акушерской практике не всегда оправдано из-за риска геморрагий.

#### 7. Признаки гепаринорезистентности:

- ◆ появление ПДФ и ТАТ в крови;
- ◆ нестабильность хронометрических параметров АВР, АЧТВ и ТЭГ, неадекватно отражающих степень гепаринемии;
- ◆ чередование параметров гипер- и гипокоагуляции в динамике нескольких определений.

8. Редуцированный антитромбиновый потенциал и периодическое развитие гипокоагуляции ограничивают реальную возможность безопасного увеличения дозы.

9. Высокий уровень гепаринемии сам по себе не является гарантией предотвращения активации внутрисосудистого свертывания крови в тех случаях, когда происходит декомпенсация звена ингибиторов свертывания крови при прогрессировании плацентарной недостаточности, когда невозможно пролонгировать беременность.

10. Снижение антитромбинового потенциала может иметь место при повышенной потере АТ III с мочой (нарушение функции почек) и у больных с сочетанными формами гестоза при возможном разрушении АТ III в результате связывания с белками острой фазы или иммунными комплексами.

11. *Однократное введение свежезамороженной плазмы в количестве 150,0–200,0 мл позволяет нормализовать дозозависимые соотношения активности и уровня гепаринемии, тем самым купировать гепаринорезистентность* и оптимизировать действие гепарина при хронических формах ДВС-синдрома.

12. У АФА-позитивных больных периодическое введение реополиглюкина также позволяет стабилизировать действие гепарина за счет нормализации микроциркуляторных изменений, подавления чрезмерной тромбоцитарной активности.

13. Использование профилактических и лечебных доз фраксипарина также оптимизирует гепаринотерапию за счет более выраженного анти-Ха-влияния.

14. Наличие хронической формы ДВС-синдрома (I фаза ДВС) у больных, перенесших подострые и острые формы ДВС-синдрома, в условиях применения малых доз гепарина, позволяет сохранять гемостатический потенциал крови на достаточно стабильном уровне. Наличие умеренной гиперкоагуляции при этом сочетается с эффективным купированием процессов тромбино- и фибринообразования.

15. Дозозависимые эффекты гепарина в отношении АТ III, ТЭГ и АЧТВ мало выражены при назначении 10,000–20,000 ЕД/сут подкожно, что закономерно отражает минимальный уровень гепаринемии.

16. Продолжительное подкожное введение профилактических и лечебных доз гепарина может сочетаться с нестабильностью хронометрических показа-

телей гемостаза по типу чередования периодов гипер- и гипокоагуляции, что можно расценить как развитие **относительной гепаринорезистентности**.

**17.** Более выраженные варианты гепаринорезистентности имеют место *при длительном применении гепарина (более 4 нед.) у беременных с гестозами, наличием АФА и рецидивирующими тромбозами*. Общими причинами являются:

- ◆ снижение активности АТ III до 65–80%;
- ◆ постоянное потребление АТ III в процессе инактивации тромбина и активированных факторов свертывания крови;
- ◆ исходно низкий потенциал естественных антитромбинов крови;
- ◆ нарушение синтеза при функциональном повреждении эндотелия сосудов в условиях АФС и хронических форм ДВС-синдрома.

**18.** **Причины гепаринорезистентности у больных с рецидивирующими тромбозами:** врожденные нарушения; дефицит АТ III.

**19.** **Причины гепаринорезистентности, связанные с недостаточной активностью ингибиторов свертывания крови:**

- ◆ первичный дефицит АТ III;
- ◆ вторичная депрессия при массивных тромбозах и ДВС-синдроме;
- ◆ снижение синтеза и повышение разрушения;
- ◆ потеря с мочой при пиелонефритах;
- ◆ потеря при массивных кровотечениях;
- ◆ количественный и качественный дефицит АТ III;
- ◆ гепарин-индуцированный дефицит АТ III;
- ◆ нарушение прогрессивной, общей и кофакторной активности АТ III.

Наиболее перспективными направлениями гепаринопрофилактики в акушерстве является *прогнозирование риска развития ДВС-синдрома на основе диагностики скрытых латентных форм тромбофилии*.

#### **Прогностическое значение неспецифических ингибиторов свертывания крови — антикоагулянта волчаночного типа и волчаночного антикоагулянта (ВА)**

Роль неспецифических ингибиторов свертывания крови велика, т.к. при этом могут иметь место несколько предрасполагающих к активации тромбогенеза факторов:

- ◆ функциональная недостаточность эндотелия сосудов;
- ◆ активация тромбоцитов за счет преобладания синтеза тромбосана  $A_2$ ;
- ◆ относительная недостаточность активности АТ III.

Прогрессирование тромбоцитарной активности у женщин с АФА с увеличением срока беременности может приобрести *резистентный к антиагрегантному действию* характер, возможно, из-за снижения простаглицлинового потенциала сосудистой стенки.

**1.** Длительная гиперактивность тромбоцитов и прогрессирование тромбоцитарных реакций гиперагрегационного типа, начиная с ранних сроков беременности, определяется дисбалансом тромбосановой и простаглицлиновой активности сосудистой стенки.

**2.** Длительная гиперактивность тромбоцитов носит компенсированный характер и прогрессирует по мере увеличения срока беременности.



3. Применение у АФА-позитивных беременных обычных симптоматических средств, обладающих антиагрегантным действием (спазмолитики, анальгин, трентал, теоникол, низкомолекулярные декстраны и др.), не вызывает значимого уменьшения параметров агрегации, особенно при длительном использовании.

**Факторы, влияющие на развитие резистентности тромбоцитов:**

- ◆ длительность применения антиагрегантов;
- ◆ величина дозы;
- ◆ сочетание нескольких препаратов с антиагрегантным действием;
- ◆ срок беременности.

*Традиционная необходимость использования минимальных доз антиагрегантов в акушерстве определяет некоторые особенности применения их для коррекции гиперактивности тромбоцитов:*

- ◆ прерывистое назначение аспирина после 20 нед. беременности, по сравнению с постоянным режимом применения аспирина в малых дозах 0,25–05 г через 48 ч, является наиболее эффективным методом подавления гиперактивности тромбоцитов;
- ◆ антиагрегантное действие аспирина при таком применении сочетается с сохранностью или преобладанием простаглицлинового эффекта над тромбоксановым;
- ◆ адаптивные изменения в системе гемостаза предполагают прогрессирующее увеличение функциональной активности тромбоцитов, что создает определенные условия активации внутрисосудистого микротромбообразования;
- ◆ постоянный режим применения малых доз аспирина чаще всего используется в пожилом возрасте у пациентов с атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки, когда рассчитывать на высокий простаглицлиновый потенциал сосудов маловероятно.

*У беременных с хроническими формами ДВС-синдрома антиагрегантное действие препаратов по мере прогрессирования беременности необходимо усиливать с помощью назначения нескольких лекарственных препаратов или увеличением дозы (курантила с 75 мг до 225 мг), а также заменой на более эффективный прерывистый режим применения аспирина.*

Наибольшие трудности контроля эффективности антиагрегантов отмечены у беременных с АФС, при котором имела место резистентность тромбоцитов к действию антиагрегантов.

**Причины резистентности тромбоцитов у АФА-позитивных беременных:**

- ◆ нарушения адаптивных механизмов по типу гиперагрегации;
- ◆ редуцированный антиагрегантный потенциал эндотелия сосудов;
- ◆ генерализованный спазм капилляров;
- ◆ нарушение микроциркуляции.

Оптимизация антиагрегантного действия достигается с помощью кратковременных курсов введения реополиглюкина или фраксипарина, что доказывает обратимый характер гиперактивности тромбоцитов при стабилизации реологических свойств крови, улучшении микроциркуляции и, возможно, связывании и выведении иммунных комплексов.

**Антиагрегантного действия гепарина недостаточно в следующих случаях:**

- ◆ по мере увеличения срока беременности у АФА-позитивных женщин;
- ◆ при развитии гестоза легкой и средней степени тяжести;
- ◆ при увеличении масштабов внутрисосудистого фибринообразования.

При совместном назначении антиагрегантов и гепарина возможно отказаться от сочетания нескольких препаратов с антиагрегантными свойствами и ограничиться назначением только **аспирина** (при рецидивирующих тромбозах) или **трентала** (гестоз в сочетании с плацентарной недостаточностью), а в отдельных случаях накануне родоразрешения полностью отказаться от назначения антиагрегантов, таких как аспирин, с целью предупреждения кровоточивости в родах и послеродовом периоде.

**Развитие резистентности тромбоцитов у АФА-позитивных женщин во время профилактического применения антиагрегантов:**

- ◆ встречается у АФА-позитивных женщин с привычным невынашиванием беременности и отягощенным акушерским анамнезом;
- ◆ после назначения в качестве антиагреганта *курантила* в дозе 75–100 мг временное усиление агрегационной активности удается предотвратить с помощью увеличения дозы курантила или комбинацией нескольких антиагрегантов;
- ◆ с увеличением срока беременности назначение *аспирина* в режиме прерывистого приема по 0,25–0,5 г через 48 ч также достаточно эффективно подавляет гиперактивность тромбоцитов;
- ◆ профилактическое применение антиагрегантов и иммуносупрессивных препаратов, начатое на ранних сроках беременности и даже в период подготовки к планируемой беременности у АФА-позитивных женщин, позволяет избежать самопроизвольных аборт, развития гестозов тяжелой степени и плацентарной недостаточности;
- ◆ по мере прогрессирования срока беременности появление признаков резистентности тромбоцитов к действию антиагрегантов удается купировать кратковременными курсами реополиглокина или назначением *фраксипарина*.

Профилактическое применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) при АФС наиболее эффективно, а условиями применения является сохранность гемостатического потенциала крови.

**Развитие гепаринорезистентности у АФА-позитивных беременных в конце II начале III триместра беременности**

Факторами риска гепаринорезистентности при АФС являются:

- 1) чрезмерное высвобождение 4 антигепаринового фактора из тромбоцитов при их постоянной активации;
- 2) относительное снижение активности АТ III из-за функциональной недостаточности эндотелия сосудов:
  - выраженность гепаринорезистентности незначительная и не требует заместительной терапии препаратами свежезамороженной плазмы;
  - возможность оптимизации гепаринотерапии у АФА-позитивных беременных заключается в проведении аналогичных кратковременных курсов реополиглокина до 200,0–400,0 мл через 48–72 ч в количестве

*3–4 инфузий или замену гепарина фраксипарином, обладающим достаточно выраженным эффектом на процессы активации факторов свертывания, тромбоциты и сосудистую стенку.*

Наряду с предотвращением таких акушерских осложнений, как невынашивание беременности, плацентарная недостаточность и гестозы тяжелой степени, противотромботическая поэтапная профилактика у АФА-позитивных беременных устраняет условия развития тромбоэмболических осложнений во время беременности и в послеродовом периоде.

В акушерстве, в связи с осложненным течением беременности, родов и послеродового периода, наиболее часто возникают условия для формирования активирующих триггеров, при которых физиологическая адаптация свертывания крови может существенно нарушаться и вызывать срыв компенсации гемостатической функции крови (гестоз тяжелой степени, ПОНРП).

В практической работе акушерской клиники *непосредственными условиями реализации кровотечения при коагулопатии любого генеза может явиться раневая поверхность после хирургического вмешательства, родов или аборта.*

***Причиной коагулопатии может быть потребление компонентов свертывания крови в результате:***

- ◆ ДВС-синдрома;
- ◆ генетического дефекта одного или нескольких факторов свертывания крови;
- ◆ тромбоцитопатия;
- ◆ ингибиторные формы дефицита факторов свертывания крови.

Последствия острой и подострой формы ДВС-синдрома представляют высокий риск развития геморрагических осложнений во время применения противотромботических препаратов без предварительного купирования процессов тромбинообразования с помощью альтернативной антипротеазной терапии и заместительной терапии дефицита плазменных факторов свертывания крови и их ингибиторов.

Оценка эффективности биологического действия малых доз **гепарина** (15,000–20,000 ЕД/сут) и **фраксипарина** (150 ICU/кг) у беременных и родильниц с хронической формой ДВС-синдрома, основана на контроле спустя 4–5 ч следующих показателей:

- 1) активности антитромбина III;
- 2) признаков тромбинемии (ТАТ);
- 3) признаков фибринообразования (DE-фрагменты и Д-димер ПДФ);
- 4) признаков сохранности гемостатического потенциала.

***Признаками гепаринорезистентности в условиях применения нефракционированного гепарина при хронических формах ДВС-синдрома и скрытой тромбофилии являются:***

- 1) нестабильность активности АТ III;
- 2) увеличение маркеров тромбинемии;
- 3) увеличение маркеров фибринообразования;
- 4) чередование проявлений гипо- и гиперкоагуляции.

У больных, перенесших острые и подострые формы ДВС-синдрома, назначение противотромботической терапии возможно только после предварительного восстановления гемостатического потенциала крови с помощью *полива-*

лентных ингибиторов протеаз и заместительной терапии дефицита факторов свертывания и их ингибиторов.

При **внутривенной инфузии (500–1,000 ЕД/ч) и прерывистом введении (2,500–5,000 ЕД через 4 ч)** контрольные исследования должны учитывать:

- 1) маркеры фибринообразования;
- 2) влияние на хронометрические параметры свертывания;
- 3) активность АТ III;
- 4) количество тромбоцитов.

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:

1. К пролонгированию беременности или выбору оптимальных сроков родоразрешения (прерывания беременности), в том числе на фоне применения противотромботических препаратов (в период после применения противотромботических препаратов).
2. 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.).
3. 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.
4. 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 и при ДВС-синдроме и тромбинемии и средств оптимизации противотромботического лечения.

**Положительные эффекты заместительной терапии препаратами свежезамороженной плазмы:**

- ◆ возможность заместительной коррекции гипокоагуляции с помощью препаратов свежезамороженной плазмы является немаловажным *условием безопасного применения гепарина при ДВС-синдроме;*
- ◆ препараты плазмы используются вместо малоэффективного применения протаминасульфата в качестве антидота гепарина;
- ◆ в свежезамороженной плазме содержится основной ингибитор свертывания крови антитромбина III, необходимый для оптимизации действия гепарина в условиях ДВС-синдрома, функционального дефицита ингибиторной активности крови в случаях гепаринорезистентности.

Эти положительные эффекты заместительной коррекции дефицита факторов свертывания крови и их ингибиторов используются при **подострых и острых 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.

**Целенаправленная диагностика ДВС-синдрома позволяет:**

- 1) установить причины патологической активации системы гемостаза;
- 2) устранить последствия внутрисосудистого свертывания крови;
- 3) предупредить возможные осложнения, вызванные микротромбозом и коагулопатией потребления;
- 4) осуществить целенаправленный *выбор*:
  - адекватных для данного гестационного периода методов специфической и неспецифической коррекции нарушений свертывания крови;
  - целесообразных условий протекания 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.

## 1.9. АДАПТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА И ДВС-СИНДРОМ

Гестационные изменения в системе гемостаза при неосложненном и осложненном течении беременности

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;
- ◆ тромбогеморрагическими осложнениями.

**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 расщедования* 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).

#### ***Гестационная адаптация системы гемостаза:***

1. Гестационные изменения в системе гемостаза являются уникальной особенностью организма.
2. Они поддерживаются существованием фетоплацентарного комплекса и после завершения беременности подвергаются обратному развитию.
3. Именно обратимость отмеченных изменений отличает их от изменений патологического характера;
4. 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*.
5. В результате этого становится возможным прогнозирование целого ряда осложнений у беременных, рожениц и родильниц, связанных с нарушениями свертывания крови, и целенаправленная коррекция дефектов гемостаза.

#### **Функционирование системы гемостаза при неосложненном течении беременности**

#### **Основные признаки адаптивных изменений в системе гемостаза:**

##### *Количественные:*

- ◆ усиление коагуляционного потенциала крови;
- ◆ гиперактивность тромбоцитов;
- ◆ редуцированный антитромбиновый потенциал крови;
- ◆ незначительное увеличение ранних маркеров активации тромбоцитов и тромбинообразования;
- ◆ отсутствие увеличения маркеров фибринообразования и фибринемии.

*Качественные:*

- ◆ отсутствие прогрессирования тромбино- и фибринообразования;
- ◆ обратимость адаптивных изменений гемостаза после устранения (прекращения) действия причины;
- ◆ возможные рецидивы адаптивных изменений в системе гемостаза в аналогичных условиях;
- ◆ отсутствие декомпенсации коагуляционного потенциала и антитромбиновых свойств крови.

***Повышение уровня факторов свертывания во время беременности:***

1. При беременности уровни циркулирующих факторов VII, X и фибриногена существенно повышены, начиная с I триместра.
2. Повышение FVII и фибриногена составляет соответственно 80% и 70%.
3. Коагуляционная активность FVIII повышена вдвое по сравнению с состоянием вне беременности.
4. Уровни FIX и FXII незначительно повышены, кроме того, уровень FXI незначительно снижен.
5. Уровень FXIII поднимается в первой половине беременности и имеет тенденцию к снижению до нормальных показателей по мере развития беременности.
6. Уровень FV значительно не меняется.
7. Уровни прекалликреина и высокомолекулярного кининогена повышаются при беременности.
8. Начиная с 16–20 нед. отмечается снижение активности прекалликреина и повышение активности калликреина.
9. Прогрессирующее возрастание функции калликреин-кининовой системы (ККС) достигает максимума в 33–36 нед.
10. В дальнейшем (37–40 нед.) отмечается умеренное снижение функции ККС.

Нарушения физиологических адаптивных механизмов гемостаза — **преморбидный фон развития тромбгеморрагических осложнений.**

*Беременность всегда протекает с явлениями гиперкоагуляции, причем в III триместре, и особенно перед родами, наблюдается выраженное преобладание процессов свертывания крови над процессами фибринолиза.*

***Усиление коагуляционного потенциала на разных сроках беременности:***

1. В конце III триместра происходит повышение концентрации основного субстрата свертывания крови — фибриногена (фактор I) до 4 г/л.
2. Из-за высокой скорости обмена фибриногена в организме беременных может наблюдаться некоторое увеличение низкомолекулярных фрагментов ПДФ.
3. Отмечается относительное снижение активности фактора XIII (фибрин-стабилизирующего фактора) в среднем на 50%, что не нарушает его гемостатической функции, но облегчает процесс фибринолиза локальных отложений фибрина.
4. В более ранние сроки (конец II — начало III триместра) обнаруживается увеличение активности факторов свертывания крови, составляющих внутренний путь активации гемостаза (в основном факторов VIII, IX, X, XII).

5. Повышение протромбинового индекса происходит несколько позже (конец III триместра) и связано с увеличением суммарной активности факторов свертывания, составляющих внешний путь активации гемостаза факторов II, V, VII, X).

**Состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза при физиологическом течении беременности:**

- ♦ отражает высокую мобильность клеточного компонента гемостаза;
- ♦ в момент nidации отмечается умеренное кратковременное снижение количества тромбоцитов в крови, по-видимому, в результате иммунных механизмов разрушения.

*Причины изменения количества тромбоцитов, по мнению разных авторов, различны. Некоторые гипотезы приведены ниже:*

1. В основе — изменения объема циркулирующей крови.
2. По мере развития беременности наблюдается тенденция к увеличению количества тромбоцитов с повышением их активности перед родами.
3. В конце беременности несколько увеличиваются агрегационно-адгезивные свойства тромбоцитов на фоне достоверного снижения их количества.

*Умеренное уменьшение числа тромбоцитов в циркулирующей крови в I, II и III триместре беременности, умеренное снижение агрегационной активности и замедление скорости агрегации тромбоцитов объясняется следующими факторами:*

- 1) гемодилуцией, имеющей место во время беременности;
- 2) утилизацией тромбоцитов плацентой;
- 3) гормональными изменениями при беременности.

**Перед родами степень агрегации тромбоцитов возрастает.**

При физиологически протекающей беременности пристеночные эффекты простаглицина в отношении тромбоцитов препятствуют прилипанию их к сосудам. Именно поэтому **при неосложненной беременности высокая агрегация тромбоцитов не приводит к микротромбозам**. Зачастую нарушения микроциркуляции обусловлены функциональными изменениями кининовой системы и усилением продукции тромбосана.

**Основные функции тромбоцитов:**

- ♦ ангиотрофическая;
- ♦ гемостатическая;
- ♦ вазоконстрикторная.

**Данные функции осуществляются посредством фундаментальной реакции, которая включает последовательно следующие процессы:**

- ♦ адгезии (прилипание к сосудистой стенке);
- ♦ агрегации (первичная агрегация — обратимая и вторичная — необратимая);
- ♦ реакцию высвобождения АДФ, серотонина, факторов 3 и 4 тромбоцитов;
- ♦ продукцию циклических эндоперекисей простаглицандинов, тромбосана  $A_2$ ;
- ♦ образование прочного тромбоцитарного сгустка.

**Результаты исследования тромбоцитарных реакций во время беременности:**

1. Индекс адгезивности в течение беременности имеет тенденцию к повышению перед родами, при этом он почти не превышает верхнюю границу нормы.
2. Повышение агрегационных свойств тромбоцитов при беременности подтверждается агрегацией тромбоцитов при стимуляции *in vitro*.



**Состояние тромбоцитарного звена гемостаза у женщин с неосложненным течением беременности характеризуется следующим:**

- 1) высоким гемостатическим потенциалом;
- 2) увеличением интенсивности реакции высвобождения эндогенных стимуляторов агрегации из тромбоцитов (АДФ, тромбоксан  $A_2$ );
- 3) количество тромбоцитов в крови здоровых беременных к концу беременности снижается, достигая  $195 \pm 4,3 \times 10^9/л$ .
- 4) *тромбоцитарные адаптивные реакции* при неосложненном течении беременности *появляются раньше* (начиная с I и II триместра), *чем увеличение синтеза факторов свертывания крови.*

**По мере увеличения срока беременности, начиная со II триместра, происходят:**

- 1) достоверное повышение адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов;
- 2) ускорение реакции высвобождения;
- 3) повышение активности фактора 3 тромбоцитов.

Эти изменения присущи нормальному гестационному процессу и их следует рассматривать как *адаптационную реакцию организма к данному физиологическому состоянию.*

**Во время беременности выделяют наличие трех эндотелиальных поверхностей:**

- 1) фетоплацентарный эндотелий;
- 2) эндотелий сосудов матки;
- 3) эндотелий трофобласта, выстилающего межворсинчатое пространство.

**Возможный патогенез выработки антифосфолипидных антител:**

- ◆ трофобласт при дифференциации и инвазии в экстрацеллюлярный матрикс экспонирует фосфатидилсерин, вероятно, за счет митохондрий и разрушения их;
- ◆ длительное существование отрицательно заряженных фосфолипидов, контактирующих с кровью беременной, может явиться причиной, инициирующей выработку антифосфолипидных антител.

**Роль аннексина V во время беременности:**

- ◆ возможные патологические реакции при физиологической беременности нейтрализованы за счет **аннексина V** — естественного антикоагулянта с высокой специфичностью к фосфатидилсерину;
- ◆ нарушение местного антикоагулянтного действия аннексина V может наступать при его недостаточности за счет удаления с поверхности трофобласта при связывании и разрушении антифосфолипидными антителами или за счет блокады транспорта на поверхность трофобласта.

Взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой отсутствует при нормальной беременности и при кратковременном незначительном кровотечении у беременных женщин.

**Дифференциальная диагностика высокого потенциала свертывания крови (гиперкоагуляция) и активации гемостаза (внутрисосудистое свертывание, компенсированная фаза 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 продукты деградации фибрина (ПДФ)**,

**фибринопептид А, р-тромбоглобулин, 5'-нуклеотидаза, аутоантитела к факторам IIa, Xa, Д-димер фибрина и др.**

3. Маркеры ранних стадий активации тромбоцитов (PF4), тромбиногенеза (F1+2) и тромбинемии (ТАТ) могут периодически появляться в незначительном количестве, как правило, они не являются актуальными исследованиями для практического использования.

Нарушения агрегационных свойств тромбоцитов являются ведущим фактором в генезе нарушений микроциркуляции во время беременности и родов. Адгезия и агрегация тромбоцитов в микрососудах, в том числе и в сосудах плаценты, сбалансирована взаимодействием тромбоксангенерирующей функции тромбоцитов и простаглицлин-генерирующей 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.*

***Состояние противосвертывающей системы крови при нормально протекающей беременности:***

- 1) противосвертывающая система крови представлена в основном антитромбином III (АТ III);
- 2) на его ингибиторную активность приходится 75–80% всего инактивированного тромбина и факторов свертывания крови;
- 3) физиологическое действие АТ III у беременных с высоким коагулянтным потенциалом заключается в *уравновешивании процессов активации свертывания крови и предупреждения внутрисосудистого тромбообразования;*
- 4) по мере прогрессирования неосложненной беременности, особенно в III триместре, наблюдается существенное снижение активности АТ III;
- 5) наряду со снижением синтеза АТ III его активность расходуется на инактивацию минимальных количеств тромбина, попадающих в кровоток из мест локального тромбообразования;
- 6) в физиологических условиях активность и концентрация АТ III в I триместре всегда коррелируют между собой;
- 7) при ряде акушерских осложнений, сопровождающихся ДВС-синдромом, наблюдается различная степень несоответствия его активности (чаще всего существенно сниженной) с содержанием в крови (обычно нормальным или повышенным);
- 8) при беременности имеет место не только уменьшение концентрации АТ III, но и уменьшение его активности, что в сочетании с увеличением активности и концентрации прокоагулянтов определяет высокий коагуляционный потенциал крови беременных женщин;
- 9) определение активности АТ III следует считать **прогностическим критерием риска развития ДВС;**
- 10) дефицит активности АТ III в условиях повышенного потенциала свертывания крови у беременных может расцениваться как преморбидный фон возникновения тромбоза и ДВС-синдрома;
- 11) в III триместре и в родах постепенно снижается активность антитромбина III — основного ингибитора свертывания, обеспечивающего антикоагулянтный потенциал. Снижение антикоагулянтного потенциала крови, вероятно, связано со взаимодействием АТ III с активированными

факторами свертывания крови (серин-протеазами) в соотношении 1 : 1. В результате предотвращается процесс спонтанного внутрисосудистого тромбообразования в периферическом кровотоке.

**Другие изменения гемостаза при неосложненной беременности:**

1. С увеличением срока беременности достоверно **уменьшается показатель  $r+k$**  (время выпадения фибриновых нитей и образования фибринового сгустка).
2. **Увеличивается МА** (максимальная амплитуда, характеризующая свойства сгустка).
3. **Увеличивается ИТП** (индекс тромбодинамического потенциала).
4. **Повышается Ем** (коэффициент эластичности сгустка).  
Следовательно, наблюдается повышение кинетики свертывания крови и повышение плотности фибринового сгустка.
5. Для последних недель беременности характерна хронометрическая и структурная гиперкоагуляция с одновременным снижением фибринолитических свойств крови.
6. С увеличением срока беременности наблюдается и возрастающее торможение фибринолиза.
7. Уровень пламиногена повышается параллельно с содержанием фибриногена.
8. Уменьшается фибринолитическая активность, что связано с изменением активности циркулирующих проактиваторов фибринолиза или повышением содержания ингибиторов фибринолиза, в частности  $\alpha$ -2-макроглобулина и антиплазмина, ингибитора активатора пламиногена типа 1 (РАI-1) и плацентарного РАI-2.

В целом, *равновесие коагуляционных и фибринолитических механизмов системы гемостаза поддерживается комплексом ингибиторов и активаторов (проактиваторов)*. Последние представлены в основном в зуглобулиновой фракции плазмы. Некоторое ослабление фибринолитической активности может быть обусловлено высоким содержанием ингибиторов свертывания крови и фибринолиза. **Равновесие механизмов свертывания и репаративного фибринолиза может нарушаться при акушерских осложнениях, сопровождающихся синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)**, когда одновременно активацией факторов контакта калликреин-кининовой системы (ККС) активируются и компоненты фибринолиза.

**Беременность** рассматривается как «гиперкоагуляционное состояние» вследствие следующих причин:

- 1) повышение концентрации циркулирующих специфических прокоагулянтных факторов;
- 2) снижение концентрации циркулирующих селективных протеиновых антикоагулянтов;
- 3) снижение фибринолиза.

**Роль эндотелия — гемостатического элемента сосудистой сети:**

- ◆ В нормальных физиологических условиях эта крайне активная ткань выполняет первостепенную антикоагулянтную роль для сепарации циркулирующих прокоагулянтных факторов и клеток от подлежащих тканей, с которыми они взаимодействуют.

- ◆ Эндотелий поддерживает вазодилатацию через синтез и секрецию простаглицлина ( $PGI_2$ ) и оксид азота (NO), ингибируя коагуляцию через синтез и секрецию тромбомодулина и гепарансульфата, ингибицию агрегации тромбоцитов, усиливает фибринолиз, синтезируя и секретируя активатор плазминогена тканевого типа.
- ◆ Соотношение синтеза эндотелина-1 и оксида азота имеет большое значение для поддержания функции плаценты и гомеостаза в организме беременной. Оксид азота может оказывать влияние на компоненты свертывания крови и тромбоциты.
- ◆ Нормальный синтез оксида азота необходим для физиологического развития беременности, поскольку он может оказывать существенную роль в регуляции плацентарного кровотока и поддержания умеренного тонуса мышцы матки.
- ◆ *Снижение оксида азота в мышце матки наблюдается накануне родов и рассматривается как один из механизмов регуляции сократительной деятельности матки.* В свою очередь, оксид азота регулируется эндотелином, синтезируемым эндотелием.

#### Функционирование системы гемостаза в родах и послеродовом периоде

##### 1. С началом родовой деятельности происходит дальнейшее повышение свертываемости крови:

- ◆ увеличивается содержание основного субстрата свертывания крови — фибриногена;
- ◆ повышается толерантность плазмы к гепарину;
- ◆ уменьшается АЧТВ;
- ◆ увеличивается содержание в крови РКМФ и ПДФ.

2. При исследовании состояния прокоагулянтного звена системы гемостаза у рожениц при своевременных родах отмечается *увеличение концентрации фибриногена, укорочение показателей активированного времени рекальцификации (ABP) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)*, по сравнению с аналогичными данными у женщин в III триместре.

3. При анализе данных тромбоэластограммы в родах отмечаются *хронометрическая и структурная гиперкоагуляция, укорочение показателя «r+k» и увеличение индекса тромбодинамического потенциала (ТЭГ)*.

4. Существенных различий средних величин тромбинового и рептилазного времени, а также протромбинового индекса у рожениц не наблюдается по сравнению с аналогичными показателями у женщин в III триместре, что подтверждает *сохранность гемостатического потенциала в родах*.

5. Величины адгезивности тромбоцитов в родах существенно не меняются по сравнению с аналогичными показателями в III триместре. Количество тромбоцитов существенно не меняется.

6. При исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза обнаруживается существенное увеличение функциональной активности тромбоцитов у рожениц, которое проявляется в увеличении интенсивности агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ.

7. Для второго периода физиологических родов также характерна хронометрическая и структурная гиперкоагуляция. Периоды родов не оказывают существенного влияния на основные показатели прокоагулянтного звена системы

гемостаза. Процессы внутрисосудистого свертывания крови в родах интенсифицируются незначительно.

**8.** При физиологическом течении родов **ранний послеродовый период** (через 15–20 мин после отделения плаценты и выделения последа при средней кровопотере 250 мл) **характеризуется дальнейшей активацией системы свертывания крови**. При этом имеет место значительное уменьшение АЧТВ со снижением уровня фибриногена, что обусловлено его утилизацией в гемостазе.

**9.** В родах и первые сутки послеродового периода **гиперфибриногенемия** сохраняется, затем происходит постепенное снижение концентрации фибриногена. Высокий уровень фибриногена — основного субстрата свертывания крови — необходим для обеспечения адекватного гемостаза после отделения плаценты.

**10.** *Повышение протромбинового индекса и укорочение значений активированного времени рекальцификации и активированного частичного тромбопластинового времени в III триместре и родах указывает на активацию внешнего и внутреннего путей свертывания крови.* В послеродовом периоде к исходу 5-х суток отмечается нормализация значений этих показателей.

**11.** Таким образом, **к III триместру беременности в системе гемостаза происходят изменения**, направленные на обеспечение надежного гемостаза в родах:

- ◆ повышается потенциал свертывания за счет увеличения концентрации фибриногена;
- ◆ активируются внешний и внутренний механизмы свертывания;
- ◆ ускоряются процессы свертывания крови;
- ◆ повышаются структурные свойства фибринового сгустка;
- ◆ повышается активность тромбоцитарного звена;
- ◆ несколько снижается антикоагулянтный потенциал крови;
- ◆ подавляется активность активаторов фибринолиза;
- ◆ незначительно интенсифицируются процессы свертывания крови.

**12.** **В процессе родового акта** происходит нарастание гемостатического потенциала. Реальная гиперкоагуляция сочетается с незначительными признаками внутрисосудистого свертывания крови в периферическом кровотоке.

**13.** **Послеродовый период характеризуется** постепенной нормализацией показателей системы свертывания крови:

- ◆ в первые сутки послеродового периода происходит дальнейшая активация процессов внутрисосудистой коагуляции и активируется фибринолитическая система;
- ◆ к исходу 3-х суток послеродового периода отмечается выраженная тенденция к изокоагуляции;
- ◆ большинство параметров системы гемостаза, определяющих потенциал свертывания крови, становятся идентичными таковым для небеременных женщин к 5-м суткам послеродового периода.

**14.** Показатели свертывающей системы крови нормализуются **в конце 1-х суток** послеродового периода, окончательно — **к 6–7-м суткам**. Полная нормализация показателей системы гемостаза отмечается только **к 3–4-й неделе** послеродового периода.

**15.** **В родах имеет место увеличение содержания** растворимых комплексов мономеров фибрина и продуктов деградации фибрина, а также комплексов моно-

меров фибрина РКМФ и продуктов деградации фибрина и фибриногена. Концентрация поздних продуктов деградации фибрина и фибриногена (Д-Е, Д-Д) увеличилась в 2 раза, концентрация ранних фрагментов ПДФ (X-Y) при этом существенно не менялась.

**16.** При компенсированной форме активации внутрисосудистого свертывания во время родов *срыв адаптационных механизмов гемостаза маловероятен*. Только присоединение дополнительных патологических факторов может привести к возникновению коагулопатического кровотечения, чаще всего в результате декомпенсации гемостатического потенциала крови.

### **Нарушения гестационной адаптации системы гемостаза и ДВС-синдром**

Стадийность адаптивных механизмов системы гемостаза позволила предположить наличие, по крайней мере, двух основных *механизмов нарушения компенсации гемостатической функции крови*:

- 1) недостаточное или отсутствие увеличения суммарного потенциала свертывания крови к моменту родов;
- 2) 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.

Нарушение адаптивных механизмов гемостаза по типу прогрессирования II–III фазы ДВС-синдрома с развитием подострой и острой форм течения в родах (к концу I-го периода) независимо от срока беременности приводит к возникновению **коагулопатии и тромбоцитопатии потребления** и практически во всех случаях приводит к коагулопатическому кровотечению в раннем послеродовом периоде.

### **Особенности нарушений гестационной адаптации**

#### **1. Причины, вызывающие нарушения в системе гемостаза:**

- ◆ акушерские осложнения, связанные с развитием гестоза, плацентарной недостаточности;
- ◆ экстрагенитальные заболевания;
- ◆ генетические факторы, в том числе скрытые дефекты гемостаза тромбофилической направленности.

2. Длительное течение ДВС-синдрома может провоцировать декомпенсацию гемостатических свойств крови — коагулопатию потребления (II фазу ДВС), что накануне родов представляет высокий риск геморрагических осложнений.

3. Гестационная адаптация системы гемостаза может развиваться *с увеличением потенциала свертывания, но без активации внутрисосудистого фибринообразования. Это принципиальное отличие от ДВС-синдрома.*

4. Реализовать высокий коагуляционный потенциал может действие дополнительных причин. Во время беременности патология плаценты является наиболее вероятным пусковым фактором прогрессирования тромбофилии и ДВС-синдрома.

5. В зависимости от масштабов соотношения синтеза и потребления компонентов свертывания крови могут иметь место **коагулопатия разной степени выраженности или суперкомпенсированная форма течения ДВС-синдрома.**

6. 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.

7. Декомпенсация гемостатического потенциала накануне родов или в родах во всех случаях осложняется массивным кровотечением коагулопатической природы.

Своевременно отличить **недостаточную степень гестационных адаптивных изменений или декомпенсацию гемостатических свойств крови, связанную с коагулопатией потребления при ДВС-синдроме или коагулопатию расходования при кровопотере вследствие гипотонического кровотечения или кровотечения из крупных сосудов** возможно с помощью гемостазиологических методов исследования. Выбор актуальных тестов в условиях дефицита времени и продолжающихся интенсивной терапии, направленной на коррекцию объема циркулирующей крови (ОЦК) и коагулянтных свойств крови, не всегда представляется простым.

В первую очередь используемые тесты системы гемостаза должны быть способны достоверно обнаруживать тромбинемию и оценить общекоагуляционный потенциал крови.

В зависимости от складывающихся условий можно дополнительно использовать более сложные и трудоемкие методы исследования, роль которых заключается в оценке эффективности проводимых мероприятий и прогнозирования тактики дальнейшего ведения.

### **1.9.1. ВАРИАНТЫ НАРУШЕНИЙ ГЕСТАЦИОННОЙ АДАПТАЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

Признаками нарушения гестационной адаптации в разные сроки беременности могут явиться следующие варианты тромбофилической и коагулопатической направленности.

#### **Тромбофилические варианты:**

- 1) *несвоевременная* (несоответствующая сроку беременности) *гиперкоагуляция и гиперактивность тромбоцитов без признаков тромбинемии* (ФМ РКМФ);
- 2) *селективная гиперкоагуляция или гиперактивность тромбоцитов в сочетании с ранними признаками тромбообразования* (F1+2, ТАТ, ФМ, РКМФ), *фибринемии* (ПДФ, Д-димер) — соответствуют **I фазе ДВС-синдрома** (хронические компенсированные формы ДВС-синдрома);
- 3) *изокоагуляция* (нормокоагуляция), *сочетающаяся с признаками тромбинемии* (ФМ, РКМФ) *и фибринемии* (ПДФ, Д-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, эмболия околоплодными водами) — **II–III 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*, незавершенная 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 том числе системных заболеваний, нарушающих гестационную адаптацию системы гемостаза* (болезни печени, почек, соединительной ткани, системная красная волчанка (СКВ), хронические воспалительные заболевания, хроническая воспалительная реакция).

**Наиболее вероятные механизмы нарушения гестационной адаптации:**

1. Нарушение синтеза факторов свертывания крови.
2. Нарушение функциональной активности тромбоцитов.
3. Чрезмерное потребление компонентов свертывания крови и их ингибиторов:
  - ◆ в случае компенсированного потребления отдельных факторов и фибриногена может наблюдаться даже чрезмерное накопление их и увеличение концентрации фибриногена и активности отдельных факторов свертывания крови;
  - ◆ активность тромбоцитов при этом существенно нарушается, что является признаком тромбоцитопатии потребления;
  - ◆ отличительным признаком, свидетельствующим о потреблении компонентов свертывания и, в частности, фибриногена, является увеличение ПДФ Д-димера.

Реальная гипокоагуляция в плазменном звене системы гемостаза диагностируется с помощью большинства доступных методов исследования с высокой степенью достоверности.

В практике родовспомогательных учреждений до последнего времени **доступными методами исследования** остаются следующие:

- ◆ подсчет количества тромбоцитов;
- ◆ определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ);
- ◆ определение маркеров ДВС-синдрома — растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ).



Сложные, трудоемкие и дорогостоящие исследования маркеров тромбемии и фибринообразования менее доступны в широкой клинической практике.

**Необходимыми условиями для критического анализа клинических данных**, позволяющих отнести пациенток к группе высокого риска геморрагических и тромботических осложнений, могут стать:

- 1) *anamnestические сведения о геморрагических проявлениях, характере течения данной беременности;*
- 2) *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 синдрому задержки роста плода (СЗРП), острой гипоксии плода, что так же 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 (II–III фазы ДВС)**, но и **хронические формы ДВС (I фаза ДВС) и локальные компенсированные формы тромбофилии**. К таким состояниям относятся *осложнения беременности, связанные с АФС-синдромом, хронической воспалительной реакцией, наследственные формы тромбофилии* и, особенно, сочетанные формы.

***Механизмы развития тромбофилии при наследственных дефектах гемостаза:***

- ♦ при наследственных нарушениях антитромбиновой активности вероятность дисбаланса высокого коагуляционного потенциала факторов свертывания и их ингибиторов может нарушаться;
- ♦ физиологическая гиперкоагуляция прогрессирует, вплоть до развития внутрисосудистого свертывания крови;
- ♦ при наследственных и приобретенных формах гипергомоцистеинемии возможным звеном преобладающего повреждения могут оказаться функциональные свойства эндотелия сосудистой стенки;
- ♦ возможными механизмами нарушения гестационной адаптации при наследственном полиморфизме ингибитора активатора плазминогена могут быть нарушения нидации и развития плаценты, существенно осложняющие течение беременности в результате угрозы ранних и поздних аборт и развития гестоза.

**Обследование и ведение беременных со скрытыми тромбофилиями**, обусловленными мутациями протромбина FV Leiden, G20210A, MTHFR C677T, полиморфизмом PAI-1, полиморфизмом фибриногена и тромбоцитарных рецепторов GpIa, GpIIa и др., в т. ч. **мультигенных форм тромбофилии** следует проводить в специализированном стационаре, способном обеспечить как диагностические, так и лечебные мероприятия.

***Развитие тромбофилии при приобретенных дефектах гемостаза (АФС)***

1. Интересными аспектами изучения процессов гестационной адаптации системы гемостаза являются результаты, полученные у пациенток с доказан-

ным и сомнительным формами АФС, которые получали прегестагенное лечение. В качестве прегестационной подготовки были использованы антиагреганты курантил, пентоксифилин, аспирин; плазмаферез, гирудотерапевтическая подготовка.

2. Применение прямых антикоагулянтов в качестве прегестационной подготовки распространено в клинической практике, применяется реже из-за необходимости контроля за эффективностью и безопасностью дозы гепарина.

3. Показаниями для назначения антикоагулянтов могут быть резистентность системы гемостаза к антиагрегантам, активация внутрисосудистого свертывания крови и тромботические эпизоды в анамнезе. Использование в качестве антикоагулянтов низкомолекулярного гепарина (НМГ) позволяет эффективно купировать тромбофилию и добиться стойкой ремиссии результатов ВА- и АФА-тестов.

4. Длительность поддержания достигнутого эффекта в отношении предупреждения активации системы гемостаза и отрицательных ВА-/АФА-тестов различна при использовании разных методов прегестационной подготовки.

5. После завершения приема антиагрегантов рецидив положительных ВА- и АФА-тестов возникает через непродолжительное время. Поэтому в случае возникновения беременности профилактическую терапию следует возобновлять как можно раньше. Более длительный период ремиссии наблюдается после применения НМГ, плазмафереза и гирудотерапевтической прегестационной подготовки — до 6 мес. и более.

6. У беременных, прошедших прегестационную подготовку с помощью одного из указанных методов, адаптивные изменения в системе гемостаза во многом зависят от эффективности профилактической противотромботической терапии и применения иммуносупрессивной терапии.

7. После *гирудотерапевтической подготовки* у беременных с АФС не возникает состояния резистентности системы гемостаза к антиагрегантам и НМГ. Если противотромботическая терапия эффективна, гестационные адаптивные изменения не носят патологический характер, т.е. не происходят ранние несоответствующие сроку увеличения агрегационного или коагуляционного потенциалов крови патологической активации внутрисосудистого тромбообразования.

8. После длительного применения *антиагрегантов* в качестве медикаментозных средств прегестационной подготовки, применение тех же средств при беременности может оказаться неэффективным. При этом может иметь место ранняя чрезмерная гиперактивность системы гемостаза даже с признаками внутрисосудистого тромбообразования.

9. Резистентность системы гемостаза к действию антиагрегантов существенно нарушает гестационную адаптацию гемостаза за счет прогрессирования хронической формы ДВС-синдрома и тромбофилии.

10. *Оптимизация лечения пациентов с признаками резистентности системы гемостаза может существенно улучшить параметры гестационной адаптации.* Методами устранения неэффективности противотромботических препаратов являются инфузионная терапия, замена антиагрегантов или использование нескольких препаратов с антиагрегантными свойствами.

11. Наиболее эффективными методами устранения резистентности системы гемостаза к антиагрегантам и профилактики резистентности к нефракционированному гепарину может быть **применение низкомолекулярного гепарина:**

- ◆ режим применения НМГ может быть постоянным, начиная с ранних сроков беременности, или прерывистым, в зависимости от активности аутоиммунного процесса и купирования внутрисосудистого свертывания крови;
- ◆ у беременных контрольные исследования свертывания крови и маркеров ДВС весьма желательны;
- ◆ особенно важное место контрольные исследования занимают накануне родоразрешения.

12. Вопросы оптимизации терапии беременных с АФС необходимо решать во всех случаях применения в качестве иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидов. Длительный прием глюкокортикоидов связан с высоким риском ятрогенных осложнений у матери и плода. Среди наиболее частых осложнений следует указать *преждевременное излитие околоплодных вод, кровотечения, родовой травматизм у матери, восходящая инфекция и хориоамнионит в условиях подавления иммунитета.*

13. Использование глюкокортикоидов для лечения больных с синдромом потери плода с 1982 г. увеличило шансы выносить беременность, но эти схемы терапии оказались неэффективными для профилактики гестозов, преждевременных родов и гипертензии у беременных с АФС.

14. **Длительное применение глюкокортикоидов** в дольших дозах, наряду с влиянием на коллагеновые структуры околоплодных оболочек и мягких тканей родовых путей, **может изменять гемостатические свойства тромбоцитов.** В случае преждевременных родов риск кровотечения усиливается еще и за счет незавершенности адаптивных изменений в системе гемостаза.

15. Основное нарушение адаптивных изменений в системе гемостаза у беременных с АФС, получавших глюкокортикоиды, — *изменение функциональной активности тромбоцитов.*

16. Хроническое течение ДВС-синдрома у беременных с АФС не в полной мере купируется назначением иммуносупрессивной терапии, что может приводить к развитию начальных этапов *тромбоцитопатии потребления*, т.е. необратимого нарушения агрегационной и коагуляционной активности тромбоцитов.

17. Можно предположить **два основных механизма нарушения гестационной адаптации системы гемостаза у пациенток с АФС и гиперандрогенией, получавших длительное время глюкокортикоиды:**

- 1) ятрогенная тромбоцитопатия;
- 2) тромбоцитопатия потребления.

18. В качестве профилактических мер прогрессирования тромбоцитопатии использование антиагрегантов малоэффективно и представляет определенный риск накануне родоразрешения. *Применение противотромботических препаратов и, в частности, сочетания антиагрегантов и глюкокортикоидов в I и II триместрах беременности позволяет предупредить прогрессирование внутрисосудистого свертывания крови.*

19. Длительное применение антиагрегантов у больных с АФС может приводить к развитию резистентности тромбоцитов и рецидивов активации внутрисосудистого свертывания крови.

20. Прогрессирование внутрисосудистого свертывания при **резистентности тромбоцитов** к действию антиагрегантов может приводить к развитию тромбоцитопатии потребления.

**21.** Назначение низкомолекулярных фракционированных гепаринов (НМГ) наиболее эффективно в отношении купирования процессов внутрисосудистого свертывания и предупреждения резистентности системы гемостаза к действию противотромботических препаратов.

**22. Общие рекомендации по профилактике нарушений гестационной адаптации пациенток с АФС:**

- 1) необходимость гемостазиологического контроля функции тромбоцитов и маркеров ДВС;
- 2) отказ от длительного приема глюкокортикоидов (до 20–24 нед. гестации);
- 3) оптимизация противотромботической терапии с помощью назначения низкомолекулярного гепарина, контролируемого курсами или в постоянном режиме.

**23.** Обеспечение *этапности противотромботической терапии* у беременных с АФС является патогенетическим методом коррекции нарастающих нарушений свертывания крови, нарушающих гестационную адаптацию системы гемостаза.

**24. Тромбофилическая направленность** изменений свертывания крови при АФС лежит в основе большинства осложнений, приводящих к потере беременности и гестозов.

**25.** Рациональное использование глюкокортикоидных препаратов и своевременная оптимизация противотромботической профилактики позволяет избежать ятрогенных осложнений, родового травматизма и связанных с этим кровотечений в послеродовом периоде.

**26.** *Длительность приема глюкокортикоидных препаратов не должна превышать сроков 20–24 нед. при АФС и гиперандрогении.* Исключение составляют сочетанные формы с гиперпролактинемией и гиперандрогенией и СКВ, при которых глюкокортикоиды применяются до родоразрешения.

**27.** Причинами кровотечений при родовом травматизме являются *не только процессы нарушения коллагеногенеза за счет угнетения коллагеназы, нарушения резистентности околоплодных оболочек и соединительной ткани.* В развитии кровотечений при разрывах мягких тканей родовых путей важное место занимают нарушения гемостатической функции тромбоцитов и сосудистой стенки.

**28.** Возможная **незавершенность гестационной адаптации** в плазменном звене системы гемостаза при преждевременных родах в свою очередь может способствовать усилению кровоточивости при разрывах мягких тканей родовых путей.

## **1.10. ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕЧЕНИЯ ДВС-СИНДРОМА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ**

**1.** В акушерстве ДВС является важным звеном 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 пре-морбидный фон тромбогеморрагических осложнений.*

2. Даже неосложненное течение гестационного процесса сопровождается *увеличением коагуляционного потенциала крови* вследствие развития фетоплацентарного комплекса, гормональных, гемодинамических и гиперволемических изменений.

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*.

4. Адаптивные изменения системы гемостаза создают определенную готовность к реализации соответствующих этапов внутрисосудистого свертывания крови.

5. 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.

6. Патологическое свертывание крови может приводить к усугублению течения основного заболевания и беременности, развитию тяжелых форм акушерских осложнений тромбгеморрагического характера.

7. 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 тромбгеморрагических осложнений близок к 100%.

8. В акушерстве представлены почти все основные нарушения свертывания крови, характерные для той или иной формы ДВС-синдрома.

9. Наиболее распространенными являются *хронические формы ДВС-синдрома*, которые развиваются при гестозах, эндометрите, мастите, плацентарной недостаточности.

10. *Подострые формы ДВС-синдрома* чаще имеют место при сепсисе, преэклампсии, длительной задержке мертвого плода в матке, при декомпенсированных пороках сердца и других экстрагенитальных заболеваниях.

11. *Острые формы ДВС* чаще развиваются в результате эмболии околоплодными водами, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, септического шока и шока любой другой этиологии, а также посттрансфузионных осложнений.

**АКУШЕРСКИЕ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ,  
СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ДВС-СИНДРОМОМ**

**Акушерство**

Преэклампсия

Эклампсия

Гемолиз, повышение печеночных ферментов, тромбоцитопения (HELLP-синдром)

Предлежание плаценты

Эмболия околоплодными водами

Синдром задержки плода

Аборт

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

### **Гинекология**

Рак яичника

Рак матки

Рак молочных желез

Паранеопластические синдромы

Несмотря на обширный список состояний, сопровождающихся развитием ДВС-синдрома, наиболее частыми из них являются:

- ◆ злокачественные новообразования, включая некоторые формы лейкемии и рак предстательной железы;
- ◆ заболевания, сопровождающиеся кровотечением и/или гипотензией;
- ◆ ацидоз и шок;
- ◆ сепсис и некоторые акушерские осложнения.

### **Патология в акушерстве**

#### **1. Преэклампсия:**

- является наиболее частым акушерским осложнением, при котором наблюдается активация свертывания крови и отложение макроскопических фибриновых депозитов;
- обычно возникает в III триместре;
- характеризуется *гипертензией, отеками, протеинурией, задержкой натрия, гиперрефлексией*;
- иницирующие факторы:
  - 1) повреждение эндотелия, который впоследствии активирует прокоагулянтные белки и тромбоциты;
  - 2) нарушение в тромбоцитарном или прокоагулянтном звене гемостаза, что приводит к повреждению эндотелиальных клеток.

#### **2. HELLP-синдром:**

- в основе патогенеза — неадекватное кровоснабжение плаценты, что ведет к ее ишемии и выбросу в системный кровоток тромбоксанов, прокоагулянтных простагландинов, эндотелина-1 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ ;
- центральным патофизиологическим стимулом является микроангиопатическая гемолитическая анемия, повреждение эндотелия, адгезия и активация тромбоцитов.

#### **3. Эмболия околоплодными водами:**

- 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:**

- патогенез — выброс в циркуляцию значительного количества протеолитических ферментов, способных активировать систему гемостаза.

### 1.10.1. ЭМБОЛИЯ ОКОЛОПЛОДНЫМИ ВОДАМИ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ АНАФИЛАКТОИДНОГО СИНДРОМА БЕРЕМЕННОСТИ

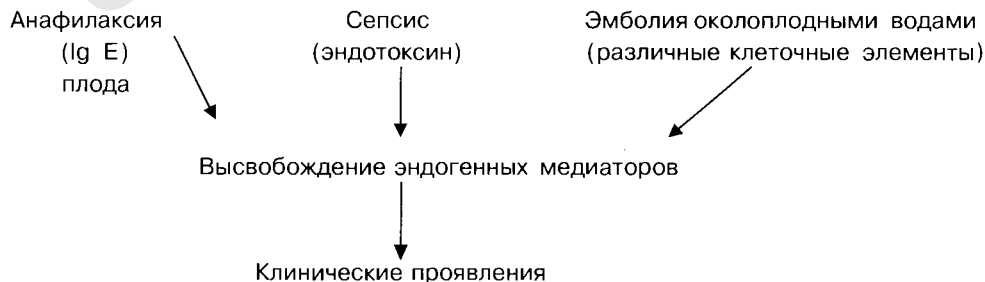
Многие ситуации в акушерстве приводят к развитию ДВС. Эмболия околоплодными водами (ЭОВ) — одна из наиболее тяжелых и жизнеугрожающих, также ассоциирована с ДВС.

ЭОВ манифестирует острой дыхательной недостаточностью, коллапсом, шоком и тромбеморрагическими проявлениями ДВС. Впервые ЭОВ была описана в 1926 г. Meyer. В 1941 г. Steiner и Luschbaugh описали результаты аутопсии восьми беременных женщин, умерших от шока и отека легких, развившихся во время родов. Во всех случаях в сосудах легких были обнаружены сквамозные клетки и муцин. В исследовании Liban и Raz в 1969 г. сообщалось о наличии клеток аналогичной природы в почках, печени, селезенке, поджелудочной железе и мозге. Thompson и Budd в 1963 г. описали сквамозные клетки, обнаруженные в маточных венах женщин, перенесших ЭОВ. После первого описания ЭОВ в медицинской литературе было опубликовано более 300 подобных сообщений. Хотя в большинстве случаев была описана ЭОВ, которая развивалась во время родов, некоторые авторы сообщали об аналогичной симптоматике при прерывании беременности в I и II триместре беременности [Resnik, 1976; Guidotti 1981; Cromley, 1983; Meyer и Bowes, 1983]. Экспериментальные исследования по развитию ЭОВ у животных были впервые проведены и описаны вышеупомянутыми Steiner и Luschbaugh в 1941 г. Авторы проводили эксперименты на кроликах и собаках, введение гетерологичного мекония и амниотической жидкости в организм которых приводило к летальным исходам.

При исследовании ЭОВ было отмечено значительное сходство клинических, гемодинамических и гематологических проявлений ЭОВ с аналогичными проявлениями при септическом и анафилактическом шоке [Clark, 1995]. Очевидно, что клиническая картина при этих заболеваниях не идентична; лихорадка является характерной для септического шока, кожные проявления более часто встречаются при анафилактическом. Тем не менее, значительное количество схожих моментов, характерных для этих состояний, позволяют предположить аналогичные патофизиологические механизмы их возникновения и развития.

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 (схема 1.6).

Схема 1.6. Возможная патофизиологическая взаимосвязь между ЭОВ, септическим и анафилактическим шоком



Схожие патофизиологические механизмы также лежат в основе жировой эмболии у небеременных женщин. Именно высвобождение эндогенных медиаторов приводит к принципиальным физиологическим изменениям, характеризующих эти синдромы. Эти изменения включают нарушение кровоснабжение миокарда, уменьшение сердечного выброса, легочную гипертензию, ДВС, описанный при анафилактическом и септическом шоке многими авторами [Parker, 1980; Smith, 1980; Kapin и Ferguson, 1985; Lee, 1988; Parillo, 1993].

Последовательность процессов развития гемодинамических нарушений, наблюдаемых при ЭОВ в экспериментальных условиях, аналогична процессам, происходящим при анафилаксии у животных [Kapin, Ferguson, 1985]. Анафилактикоидная реакция также описана у людей, при этом имеет место неиммунологическое высвобождение аналогичных медиаторов [Parker, 1980]. Интересен и тот факт, что у 41% пациенток с ЭОВ имела место лекарственная аллергия или атопия в анамнезе [Clark, 1995].

Способность метаболитов арахидоновой кислоты вызывать аналогичные физиологические и гемодинамические изменения описана у пациенток с ЭОВ [Clark, 1985]. В 1986 г. в эксперименте на животных Azegami и Mori показали, что применение ингибиторов лейкотриенов предотвращает животных с ЭОВ от развития летальных осложнений.

Термин ЭОВ, исходя из вышеописанного, представляется на современном уровне не совсем верным. Многие современные авторы полагают, что термин ЭОВ, описывающий синдром, включающий острую гипоксию, гемодинамический коллапс и коагулопатию должен быть заменен более точным — **анафилактикоидный синдром беременности**.

1. Эмболия околоплодными водами является одной из наиболее опасных причин шока и выраженных нарушений гемостаза в акушерской практике. Классически она характеризуется **гипоксией, гипотензией и коагулопатией**.

2. Частота ЭОВ колеблется от 1:8000 до 1:80 000 родов.

3. Высокая смертность при ЭОВ обусловлена трудностью ранней диагностики, стремительным развитием заболевания и неэффективностью лечения в поздние сроки.

4. 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.

5. **Предрасполагающими факторами ЭОВ** являются:

- ◆ 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;
- ◆ переносная, 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).

### **Факторы риска возникновения ЭОВ**

Беременные старше 30 лет

Многоплодная беременность

Интенсивные сокращения матки (физиологические или медикаментозно-индуцированные)

Кесарево сечение

Разрыв матки

Разрыв шейки

Преждевременная отслойка плаценты

Внутриутробная гибель плода

Преждевременная отслойка плаценты

Травма живота

80% случаев развивается во время родов

20% случаев развивается до или после родов

### **6. Состав околоплодных вод (ОПВ):**

◆ 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 класса E. Далее повышается уровень простагландинов класса F при прогрессирующем снижении P<sub>g</sub>E.

### **Этиология ЭОВ**

Основной этиологический фактор развития ЭОВ — поступление амниотической жидкости в системный материнский кровоток, с дальнейшей эмболизацией сосудов легких амниотической жидкостью, локальной активации прокоагулянтного звена в сосудах легких, а затем и системной активации, что приводит к молниеносному развитию циркуляторного коллапса и ДВС. ЭОВ часто заканчивается летально как для матери, так и для плода (50% плодов умирает или у них развивается асфиксия или дистресс-синдром).

### **7. Механизм попадания ОПВ в кровоток матери обусловлен двумя факторами:**

а) разрывом оболочек и проникновением вод в межворсинчатое пространство или иной участок венозной системы матки;

б) давлением внутриамниотической жидкости, которое превышает давление в венозной системе матери.

### **8. ОПВ могут попадать в кровоток матери следующими путями:**

а) через дефекты плаценты (трансплацентарный путь);

б) через сосуды шейки матки при разрывах шейки матки (трансцервикальный путь).

9. ЭОВ может возникнуть и при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (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.

### **Патофизиология ЭОВ**

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, либо дефекты мембран плода, если они находятся вблизи материнских венозных сосудов. Места поступления амниотической жидкости — в местах прикрепления плаценты или нижняя часть 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, 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 преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. 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 служить моноклональные антитела ТНК-2. Диагностическую ценность также представляют моноклональные антитела (CD 61-GPIIIa, Beta-HCG F VIII-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.

### **Пулмонарная патофизиология ЭОВ**

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 после-

дующим уменьшением наполнения левого желудочка, снижением сердечного выброса. Следствием этого является тканевая гипоксия, ишемия, метаболический ацидоз и кардиогенный шок.

### **Система гемостаза при ЭОВ**

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. Сквямозные клетки плода в амниотической жидкости высвобождают эндотелин-1, вазо- и бронхоконстриктор, 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, АЧТВ, а также свертывающие способности фактор VII-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 X в присутствии молекул кальция в фактор Xa. Фактор Xa — одна из наиболее тромбогенных субстанций. Фактор Xa в присутствии фактора V и фосфолипидов (включая амниотическую жидкость и поверхности тромбоцитов) немедленно конвертирует протромбин в тромбин. Как только образовался тромбин, фибриноген конвертируется в фибрин. Таким образом, у пациентов с ЭОВ формируются микротромбы, состоящие из тромбоцитов и фибрина, проходящие через системную и пульмонарную циркуляцию. Это внутрисосудистое свертывание сопровождается тромбозами микроциркуляторного русла, тромбоземболиями и кровотечением.

Патофизиология активации системы гемостаза при ЭОВ представлена на схеме 1.7.

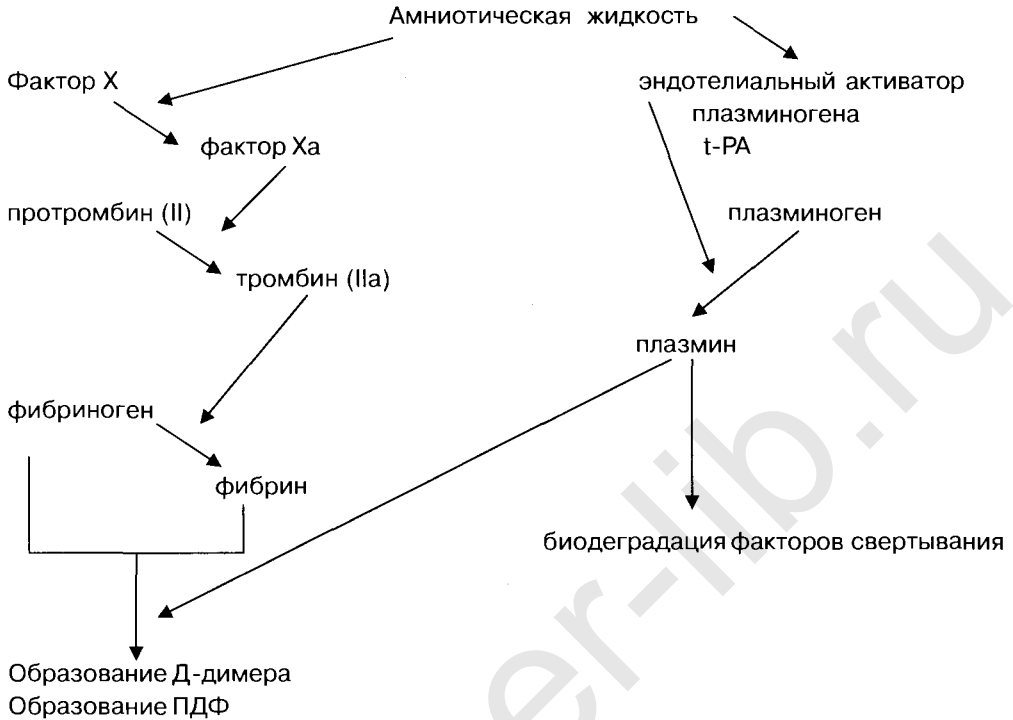
### **Развитие коагулопатии при ЭОВ**

У пациенток с фоновыми гемодинамическими нарушениями при ЭОВ может остро развиваться вторичная коагулопатия. Амниотическая жидкость при исследовании *in vitro* проявляет свойство укорачивать время свертывания, обладая тромбопластиноподобным эффектом, а также индуцирует агрегацию тромбоцитов, способствует высвобождению фактора III [Ratnoff и Vosbough, 1952; Beller, 1963]; содержит фактор, напрямую активирующий X фактор (Courtney и Davison, 1972). Однако в исследовании Philips и Davidson 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 ЭОВ, во многом сходна, и в ее основе лежит попадание в материнский кровоток клеточных элементов плода, обладающих тромбопластиноподобными эффектами [Clark, 1995].

В прошлом основным гистологическим подтверждением синдрома ЭОВ было обнаружение клеточных элементов плода в легочной артерии. Несколько

Схема 1.7. Патофизиология активации свертывания при ЭОВ



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) [Plaush, 1983; Covon, 1984; Clark 1986]. Клеточные элементы плода обнаруживаются в 50% случаев и у беременных в отсутствие ЭОВ [Clark, 1995]. Таким образом, говоря о ЭОВ, следует иметь в виду, что в патологический процесс вовлекаются не только легочные сосуды.

Хотя в настоящее время нет документированных доказательств эффективности применения глюкокортикостероидов (ГКС) у пациенток с ЭОВ, сходство между ЭОВ и анафилаксией позволяет рассматривать потенциальную эффективность высоких доз ГКС при ЭОВ.

Генез кровотечений и кровоточивости при ЭОВ обусловлен синдромом ДВС. 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 I фазе синдрома ДВС у больных с ЭОВ происходит *массивное внутрисосудистое тромбообразование*, во II и III фазе имеет место *кровоточивость* или явное кровотечение при наличии агрегатов тромбоцитов и микросвертков фибрина в обширных участках микроциркуляции.

### Диагностика ЭОВ

Диагноз ЭОВ 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.

Клинические симптомы обычно развиваются во время родов. Вслед за развитием ОДН, кардиогенного шока и коллапса часто возникает массивное маточное кровотечение вслед за системными геморрагическими проявлениями различной локализации. При развитии ДВС источник кровотечения определить и предугадать достаточно сложно. Однако наиболее часто геморрагические проявления характерны для мест венепункции, также имеют место 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 достоверными лабораторными показателями, необходимыми для оценки ДВС, являются уровни АТ III, фибринопептида А, Д-димера, фрагментов протромбина и уровень тромбоцитов.

Точный диагноз ЭОВ может быть поставлен на основании анализа совокупности клинических данных, дополнительных лабораторных данных и патологоанатомических исследований. ЭОВ — диагноз исключения.

**Дифференциальный диагноз** следует проводить со следующими заболеваниями:

- ◆ тромбоэмболия легочной артерии;
- ◆ эклампсия;
- ◆ преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- ◆ разрыв матки;
- ◆ шок вследствие кровотечения;
- ◆ синдром Мендельсона;
- ◆ инфаркт миокарда;
- ◆ септический шок;
- ◆ лекарственная идиосинкразия;
- ◆ цереброваскулярные нарушения;
- ◆ жировая и воздушная эмболия.

**Рекомендуемые дополнительные исследования:**

- 1) электрокардиография;
- 2) рентгенологическое исследование грудной клетки;
- 3) динамическая оценка изменений в системе гемостаза.

**Результаты дополнительных методов исследования, свидетельствующие в пользу ЭОВ:**

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 просветлением рисунка по периферии.
3. *Система гемостаза*:
  - гиперкоагуляция и гиперагрегация тромбоцитов (I фаза синдрома ДВС);
  - 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 РКМФ (возникновение синдрома ДВС и угроза его прогрессирования);
  - повышается содержание ПДФ;
  - 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 «g+k») и структурной (увеличение «та» и ИТП) гиперкоагуляции.

В случае успешного лечения ЭОВ отмечаются значительная динамика изменений и быстрое их исчезновение.

При эмболии околоплодными водами синдром ДВС носит **сверхострый характер** и обнаружение его I фазы не всегда возможно ввиду взрывного характера активации свертывания крови и быстрого наступления гипокоагуляции, обусловленной коагулопатией и тромбоцитопатией потребления.

#### **Характерные признаки гипокоагуляции:**

- ◆ резко выраженная гипофибриногемия и тромбоцитопения;
- ◆ удлинение АЧТВ;
- ◆ удлинение времени свертывания цельной крови;
- ◆ тромбоэластограмма: резко выраженная хронометрическая (удлинение «g+k») и структурная (уменьшение «та» и ИТП) 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, блокады микроциркуляции и повреждения жизненно важных органов.

В настоящее время имеются указания на *ингибиторное влияние ПДФ на сократительную деятельность матки*. Это позволяет предполагать взаимосвязь между выраженностью синдрома ДВС и гипотонией матки, нередко возникающей при эмболии околоплодными водами.

Особенно важно подчеркнуть, что **прогрессирование синдрома ДВС до возникновения коагулопатии и тромбоцитопатии потребления предшествует геморрагическому диатезу**. Это прямо указывает на то, что *генез кровотечений и кровоточивости при ЭОВ обусловлен синдромом ДВС*.

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 I фазе синдрома ДВС** у больных с ЭОВ происходит *массивное внутрисосудистое тромбообразование*, во **II и III фазе** имеет место *кровоточивость* или явное кровотечение при наличии агрегатов тромбоцитов и микросвертков фибрина в обширных участках микроциркуляции.

### **Лечение ЭОВ**

Эффективность лечения ЭОВ во многом зависит от раннего начала и комплексного его характера. Оно должно основываться на тщательном учете данных клинично-лабораторного обследования и мониторингового контроля за основными функциями организма больной.

Подход к лечению острой дыхательной недостаточности 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 миомерия для уменьшения кровотечения из места прикрепления плаценты. Необходимо восстановление ОЦК, 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/кг 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.

### *Алгоритм лечения ЭОВ*

1. Лечение легочной недостаточности
  - оксигенация
  - механическая вентиляция
2. Лечение кардиогенного шока и сердечной недостаточности
  - вазопрессоры
  - сердечные гликозиды
  - инфузионная терапия
3. Терапия ДВС-синдрома
  - низкомолекулярный гепарин (подкожно) или

- нефракционированный гепарин (подкожно)
- концентрат антитромбина
- эритроцитарная масса (по необходимости)
- тромбоцитарная масса (по необходимости)
- экстирпация матки
- утеротоники
- простаглицлины

**Параметры, подлежащие мониторинговому контролю у больных с ЭОВ:**

- 1) артериальное и центральное венозное давление;
- 2) почасовой диурез;
- 3) гематокрит;
- 4) гемоглобин;
- 5) основные показатели гемостаза;
- 6) объем циркулирующей крови (ОЦК);
- 7) минутный объем крови (МОК);
- 8) общее периферическое сопротивление;
- 9) градиент кислорода;
- 10) кислотно-основное состояние крови.

**Основные цели ранней терапии ЭОВ:**

- 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:**

- 1) снижение жизненной емкости легких (менее 15 мл/кг);
- 2) снижение силы вдоха (ниже 25 мм рт.ст.);
- 3) снижение парциального давления кислорода (менее 70 мм рт.ст.) при дыхании через маску с кислородом;
- 4) повышение градиента напряжения кислорода альвеола — артериола (более 350 мм рт.ст. при дыхании 100% кислородом);
- 5) 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 ЭОВ).

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 внутривенно 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 ЭОВ, 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 синдрома ДВС и возникновением коагулопатии и тромбоцитопатии потребления, показаны удаление основного источника кровотечения — *эксципация 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 свежемороженную плазму, содержащую большинство указанных факторов, свежую донорскую или свежеситратную кровь.

9. До окончания операции и в первые 3–4 ч после нее *гепарин не следует применять* ввиду опасности усугубления геморрагии из открытой раневой поверхности.

10. В послеоперационном периоде, особенно на фоне гемотрансфузии, показано *внутривенное капельное (500 ЕД/ч) введение гепарина* или его *подкожное (5000 ЕД 4 раза в сутки в течение 10 дней) введение*, 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 внутривенно 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 удастся 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 высоко эффективным является назначение *низкомолекулярного гепарина (фраксипарина)*.

**ЭОВ можно рассматривать в трех клинических аспектах:**

- 1) *ЭОВ как самостоятельное заболевание*, которому не предшествует никакая акушерская патология, за исключением раннего или преждевременного отхождения ОПВ и бурной родовой деятельности;
- 2) *ЭОВ на фоне акушерской патологии*, которая сама по себе может привести к смерти, либо, не являясь смертельной, в совокупности с эмболией, приводит к летальному исходу;

- 3) *несмертельная ЭОВ*, которая обусловлена попаданием малых доз ОПВ в маточный кровоток, и которая характеризуется типичной клинической картиной, но переносится организмом матери без лечения или при применении комплекса терапевтических мероприятий.

Нарастающая гипоксия матери и циркуляторный коллапс при ЭОВ приводят к недостаточному снабжению плода кислородом. **Внутриутробная гибель плода** встречается в 60% случаев. У новорожденных с асфиксией, в том числе при ЭОВ, 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.

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка Г., 30 лет. Поступила в родильный дом 06.03.1991 г. в 5 ч утра.

Диагноз при поступлении: беременность 40–41 нед. Миокардитический кардиосклероз. I период родов, раннее излитие околоплодных вод.

Выписана из родильного дома 14.03.91, на 9-е сутки в удовлетворительном состоянии с живым ребенком.

Заключительный диагноз — 4-е своевременные роды. Эмболия околоплодными водами. Многоводие. Миокардиосклероз.

Рост 170 см. Вес 86 кг. Окружность живота 110 см. Высота стояния дна матки 44 см.

Из анамнеза: 5 беременностей, из них 3 нормальных своевременных родов.

1981 г. — роды, вес 4200 г.

1983 г. — роды, вес 4000 г.

1983 г. — искусственный аборт, б/о.

1985 г. — роды, вес 4200 г.

1991 г. — настоящая беременность.

Частые простудные заболевания, дважды — во II–III триместре настоящей беременности — бронхиты, последний — в январе.

Болезнь Боткина, гемотрансфузии, аллергические заболевания отрицает.

В 1985 г. сразу после 3-х родов отмечала затрудненное дыхание, слабость, головокружение.

5 ч 30 мин. При поступлении АД 120/80–110/70 мм рт.ст., пульс 78 уд./мин, ритмичный, хорошего наполнения. Родовая деятельность регулярная, схватки малоболезненные, воды излились во время влагалищного исследования, светлые. Открытие маточного зева 6 см.

7 ч 00 мин. Родилась живая доношенная девочка, вес 4200 г, длина 52 см, оценка по шкале Апгар 8 баллов. Задние воды светлые, в большом количестве.

7 ч 10 мин. Самостоятельно отделился и выделился послед, размер 25×28 см. Матка сократилась.

Кровопотеря 150–200 мл. Введен 1,0 метилэргометрина в/в.

Сразу же после отделения последа больная пожаловалась на резкие боли в области сердца, затрудненное дыхание. Возник выраженный цианоз лица и шеи в виде «воротника». ЧД до 30 в мин. АД 120/90–130/100 мм рт.ст., пульс 98 уд./мин ритмичный, затем АД 90/60 мм рт.ст., пульс 100 уд./мин.

В легких большое количество протяжных сухих хрипов, особенно на выдохе (вдох затруднен).

Cito!

Ингаляция увлажненным O<sub>2</sub>.

S. Euphyllini 10,0 в/в медленно

S. Corglyconi 10,0 в/в медленно

Физ.раствор 10,0 в/в медленно

S. Prednisoloni 30 мл в/в

S. Droperidoli 30 мг в/м

S. Отпорот 2% 1,0 в/в

S. Suprastini 2,0 в/в

S. Methacini 0,5 в/в

S. Dibazoli 2,0 в/в

S. Papaverini 2,0 в/в

Постепенно, в течение 8–10 мин состояние женщины начало улучшаться: уменьшились, а затем купировались боли за грудиной, стал исчезать цианоз, порозовели ногти, слизистые оболочки. Постепенно исчезла одышка, ЧД 18–20 в мин. В легких дыхательные проводятся во всех отделах, жесткое, выдох стал свободным, остались единичные протяжные сухие хрипы.

АД 120/80 мм рт.ст., пульс 88 уд./мин, ритмичный.

Самочувствие хорошее.

В данном случае при диагностике ЭОВ оценивалось наличие факторов риска (*многорожавшая, многоводие, быстрые роды*), **клинических признаков**, которые появились сразу после отделения последа (*загрудинные боли, одышка, цианоз лица и шеи в виде «воротника», гипотония, тахикардия*). Данные ЭКГ и рентгенограммы свидетельствовали об эмболии мелких ветвей легочной артерии. Поскольку исследование системы гемостаза было проведено сразу же после появления первых клинических признаков, отмечались признаки гиперкоагуляции и компенсированной формы ДВС. Именно на этом этапе была начата терапия, направленная на купирование ДВС-синдрома (*гепарин и свежезамороженная плазма*), одновременно с неотложными мерами, направленными на поддержание функций дыхательной, сердечно-сосудистой систем.

Сходство между ЭОВ и анафилаксией позволяет рассматривать потенциальную эффективность высоких доз ГКС при ЭОВ. Учитывая патогенетические механизмы ЭОВ, схожие с патогенезом анафилактических состояний, при анафилактоидном синдроме беременности патогенетически оправдано введение до 500–1000 мг глюкокортикостероидов (пульс-терапия). Отдельные наблюдения нашей кафедры (2009 г.), а также В.Н. Серова (Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, 2009 г.) свидетельствуют о высоких результатах применения пульс-терапии высокими дозами глюкокортикостероидов у пациенток с ЭОВ.

### 1.10.2. ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ОТСЛОЙКА НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

**Отслойка плаценты** также может индуцировать ДВС. При отслойке плацентарные энзимы или тканевые прокоагулянты и тромбопластиноподобные вещества проникают в сосуды матки и затем в системный кровоток, что приводит к активации коагуляции. Экстренное родоразрешение почти всегда приостанавливает развитие и прогрессирование ДВС и необходимость в специфической терапии отпадает.

1. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) является акушерским осложнением, при котором развивается классическая острая форма синдрома ДВС с возникновением массивного акушер-

ского кровотечения, циркуляторных расстройств, вплоть до полиорганной недостаточности.

2. ПОНРП является частой акушерской патологией и причиной материнской и перинатальной смертности и встречается в 0,2% наблюдений.

### 3. Факторы риска ПОНРП:

- ◆ гестозы беременных;
- ◆ привычное невынашивание беременности;
- ◆ экстрагенитальные заболевания (гипертоническая болезнь, пороки сердца, болезни почек, печени, сосудов);
- ◆ неблагоприятный аллергологический анамнез;
- ◆ генетические дефекты гемостаза, предрасполагающие к тромбозам (мутация фактора V Leiden, дефицит АТ III, дефицит протеина С, мутация протромбина и пр.).

### 4. ПОНРП встречается:

- ◆ в 46% случаев длительно текущего позднего токсикоза беременности;
- ◆ у 21% женщин с первичным невынашиванием беременности;
- ◆ у 55,6% первородящих;
- ◆ у 44% повторнобеременных.

### 5. Клиническая классификация ПОНРП (табл. 1.5):

Таблица 1.5

Степень	Признак
Небольшая отслойка	Бессимптомная, диагностируется при обнаружении незначительной ретроплацентарной гематомы
Отслойка умеренных размеров	Вагинальное кровотечение. Болезненность и напряжение в области матки. Нет признаков шока или дистресс-синдрома
Отслойка больших размеров	Кровотечение из влагалища может присутствовать или нет. Отсутствуют признаки шока у матери. Признаки дистресс-синдрома плода
Обширная (тотальная) отслойка плаценты	Кровотечение из влагалища может присутствовать либо нет. Выраженный тонус матки, сильные боли, в том числе и при пальпации. Шок. Дистресс-синдром плода. В 30% признаки коагулопатии

## 6. Клиническая картина при ПОНРП разных степеней

### 1. Небольшая отслойка:

- скудные темные кровянистые выделения;
- матка между сокращениями недостаточно расслабляется;
- дискомфорт в области живота.

В некоторых случаях *только наружные темные кровянистые выделения* могут быть проявлением незначительной отслойки. В этом случае необходимо *дифференцировать ее от Placenta praevia*.

### 2. Умеренная отслойка:

- симптомы могут развиваться постепенно;
- вначале симптомы — как при небольшой отслойке;
- затем появляются продолжительные боли в животе наряду с наружным кровотечением (кровь обычно темного цвета);
- общая потеря крови (в том числе при образовании ретроплацентарной гематомы) может быть до 1000 мл;

- возможен геморрагический шок;
- отмечаются признаки страдания плода;
- матка чрезвычайно возбудима и недостаточно полно расслабляется между схватками, постоянно напряжена или частично сокращается.

*Неспособность матки к расслаблению* должна всегда настораживать в отношении возможной отслойки плаценты.

### 3. **Обширная отслойка:**

- острые боли в животе;
- матка постоянно напряжена;
- определяются симптомы раздражения брюшины;
- наружное кровотечение умеренное или отсутствует (в случае ретроплацентарной гематомы);
- почти всегда — гибель плода;
- развитие шока, коагулопатии потребления, олигурии.

## 7. Характеристика важнейших клинических признаков ПОНРП

К ним относятся болевой синдром, внутреннее или наружно-внутреннее кровотечение, локальные изменения в матке, нарушение сердечной деятельности плода, при неполной отслойке — гибель плода:

### 1) **болевой синдром:**

- отмечается с большой постоянностью и имеет место практически у каждой женщины;
- наличие боли может свидетельствовать о проникновении крови в слои миометрия;
- в ряде случаев боль достаточно выражена и появляется внезапно;
- при высокой сократительной активности матки (примерно 5 сокращений в минуту) не всегда бывает легко выявить появление болей в низу живота.

### 2) **внутреннее или наружно-внутреннее кровотечение:**

- общее состояние не соответствует степени наружного кровотечения;
- встречается в 70—80% случаев;
- клинически проявляется выделением темной, несвернувшейся крови;
- во влагалище обычно определяются сгустки, однако при присоединении коагулопатии их может и не быть;
- тахикардия, снижение артериального давления, бледность кожных покровов, одышка косвенно указывают на нарастающие признаки геморрагического шока.

### 3) **локальные изменения в матке:**

- локальная болезненность при пальпации матки у всех больных с тотальной отслойкой плаценты отмечается с большой постоянностью.

### 4) **нарушение сердечной деятельности плода:**

- рано проявляются симптомы прогрессирующей внутриутробной гипоксии плода, и быстро наступает его гибель.

## 8. Дифференциальная диагностика ПОНРП

### 1) **предлежание плаценты:**

- для предлежания плаценты не характерен ДВС-синдром;
- ДВС-синдром может возникнуть лишь как вторичное явление в ответ на массивную кровопотерю и геморрагический шок;

- наружное кровотечение адекватно отражается на состоянии женщины;
- болевой синдром отсутствует;
- состояние плода нарушается лишь при массивной кровопотере, осложненной шоком.

2) **разрыв матки:**

- характерно наличие родовой деятельности;
- наличие клинически узкого таза;
- патология самой матки вследствие перенесенных операций или аномалий развития.

3) **синдром сдавления нижней полой вены:**

- клиническая картина коллапса может быть принята за преждевременную отслойку плаценты;
- характерно отсутствие предрасполагающих факторов;
- отсутствие болевого синдрома;
- нет локальных изменений в матке;
- быстрое улучшение состояния больной и плода при перемене положения.

**9. Патогенез кровотечения и кровоточивости при ПОНРП:**

- 1) при отслойке плаценты нарушаются ее связи с маточной стенкой, повреждаются маточно-плацентарные сосуды, развивается кровотечение, приводящее к образованию ретроплацентарной гематомы;
- 2) пропитывание кровью из ретроплацентарной гематомы стенки матки ведет к потере ее способности к сокращению;
- 3) ПОНРП создает условия для проникновения в кровоток матери плацентарных ферментов и тканей, прокоагулянтов и тромбопластиноподобных веществ, что приводит к развитию ДВС-синдрома;
- 4) помимо маточно-плацентарной апоплексии, повреждения эндотелия сосудов, возникновению ДВС-синдрома способствует прямое активирующее влияние околоплодных вод и органики плода на систему гемостаза.

**10. Факторы, способствующие возникновению острой формы ДВС-синдрома:**

- 1) маточно-плацентарная апоплексия;
- 2) повреждение эндотелия сосудов на значительном протяжении;
- 3) попадание тромбопластических тканевых субстанций в материнский кровоток;
- 4) 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.

**11.** Концентрация РКФМ и ПДФ находится в прямой зависимости от степени отслойки плаценты. Тяжесть коагулопатических нарушений находится в прямой зависимости от длительности течения ПОНРП.

**12. Факторы, предрасполагающие к ПОНРП:**

- 1) гестоз второй половины беременности;
- 2) длительная угроза преждевременных родов;

- 3) ПОНРП во время предыдущей беременности и родов, связанная с гестозом;
- 4) сопутствующие заболевания: гипохромная анемия, тромбоз флебит во время беременности, нейроэндокринные заболевания и нарушения жирового обмена, артрит.

### 13. Данные исследования системы гемостаза у женщин с ПОНРП:

- ◆ прямые признаки активации внутрисосудистого свертывания (значительное увеличение в крови ранних высокомолекулярных X- и Y-фрагментов ПДФ);
- ◆ начальные проявления коагулопатии потребления (снижение суммарной активности плазменных факторов свертывания крови (удлинение АВР и АЧТВ у 30% женщин, выраженное снижение концентрации фибриногена — менее 1,5 г/л при норме 2,0–3,5 г/л — у 10% женщин, умеренное уменьшение концентрации фибриногена до 1,75 г/л — у 15% женщин);
- ◆ тромбоэластограмма: гиперактивность системы гемостаза;
- ◆ приобретенный дефицит АТ III (уровень активности АТ III не превышал 52–76% у женщин, перенесших ПОНРП, а концентрация АТ III в крови оставалась высокой 0,310–0,343 г/л);
- ◆ высокое содержание ТАТ в крови (подтверждает факт остроты процесса активации тромбогенеза при ПОНРП);
- ◆ признаки тромбоцитопении в послеродовом (послеоперационном) периоде (у 25% женщин);
- ◆ признаки тромбоцитопатии потребления (выраженное снижение агрегационной активности тромбоцитов или отсутствие реакции при воздействии на тромбоциты основными индукторами агрегации (АДФ, адреналином, коллагеном и арахидоновой кислотой).

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 потребления в условиях потенциальной гиперактивности системы гемостаза с явлениями прогрессирования тромбинемии и патологического внутрисосудистого свертывания крови.

**14.** Прогрессирующая *декомпенсация гемостатической функции* крови в результате внутрисосудистого потребления компонентов свертывания крови и их ингибиторов (II и III фазы) острого и подострого течения ДВС-синдрома *является показанием для заместительной коррекции гемостатического и антитромбинового потенциалов крови перед назначением противотромботической терапии.*

**15.** *Противопоказанием для назначения гепарина* даже в малых дозах для предупреждения дальнейшей активации свертывания крови являются *признаки активации и прогрессирования коагулопатических и тромбоцитопатических тенденций.*

**16.** При подострых (острых) формах ДВС-синдрома **для предотвращения дальнейшего прогрессирования тромбинемии и фибринообразования** необходимо использовать поливалентные ингибиторы протеаз и гемостатические препараты:

- 1) *в качестве меры устранения тромбинемии и коагулопатии:*
  - контрикал в разовой дозе 80 000–100 000 ЕД, затем по 20 000 ЕД/ч;
  - трасамча 5% раствор в/в по 500–1000 (2000) мг перед началом заместительной терапии, затем по 250–500 мг в/в, в/м;
- 2) *для устранения коагулопатии при индуцированном переходе декомпенсированных II и III фаз ДВС в относительно компенсированную фазу:*
  - переливание свежезамороженной плазмы не менее 200,0–400,0 мл (500,0–600,0 мл) до 10 мл/кг под контролем за показателями гемостатического потенциала крови.

**17.** При *отсутствии геморрагических проявлений и гемостазиологическом подтверждении купирования коагулопатии:*

- ◆ гепарин инфузионно по 500–1000 ЕД/ч, затем в 1–2-е сутки — внутривенно прерывисто по 2500–5000 ЕД через 4 ч с последующим переходом к подкожному введению 15 000–20 000 ЕД/сут.;
- ◆ повторное введение свежезамороженной плазмы для оптимизации действия гепарина (150,0–200,0 мл) для профилактики гепаринорезистентности и геморрагий необходимо при уменьшении активности АТ III менее 54–77%.

**18.** Наличие *признаков остаточной активации системы гемостаза по типу хронической формы ДВС-синдрома I фазы* у родильниц, перенесших острую и подострую формы ДВС-синдрома в результате ПОНРП, явилось патогенетическим обоснованием применения малых доз гепарина для профилактики дальнейшего прогрессирования процессов внутрисосудистого свертывания крови и тромботических осложнений в послеродовом периоде.

**19. Ошибочная акушерская тактика при ПОНРП:** необоснованная задержка родоразрешения, обусловленная чрезмерно выжидательной тактикой ведения родов.

Тотальная или прогрессирующая отслойка плаценты, даже если она возникает в 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 очень выраженную форму.*

**20. Признаки, свидетельствующие о переходе умеренной ПОНРП в обширную:**

- ◆ кровотечение;
- ◆ нестабильные лабораторные показатели;
- ◆ боль;
- ◆ признаки гипоксии плода;
- ◆ видимые нарушения свертывания.

**Таким больным необходимо катетеризировать сразу несколько вен и начать введение 4 объемов плазмы.** *О выраженности отслойки свидетельствует концентрация фибриногена. Критическим показателем при этом является 250 мг/дл.*

**21.** Наиболее ярким клиническим проявлением нарушений гемостаза у больных с тотальной отслойкой плаценты является *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 основным моментом в акушерской тактике является своевременное предупреждение прогрессирования нарушений гемостаза при отслойке плаценты. Отсюда вытекает важное правило: **при установленном диагнозе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты 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.

**22. Фактор риска геморрагического шока при ПОНРП — время, прошедшее с начала отслойки.**

- ◆ 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.**

Особенность кесарева сечения при ПОНРП — необходимость тщательно осмотра всей матки с целью исключения матки Кувелера, наличие которой является показанием для ее экстирпации. В отдельных случаях *при небольших участках имбиции* допустимо ограничиться **надвлагалищной ампутацией матки** с дренированием брюшной полости.

- ◆ При ПОНРП у беременной в условиях стационара или у роженицы в I периоде родов показано **экстренное кесарево сечение с предварительной амниотомией.**
- ◆ При отслойке, наступившей в конце I или во II 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.

**23.** 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.**

**24. Осложнения при отслойке плаценты для матери и плода:**

- ◆ геморрагический шок;
- ◆ острая коагулопатия;
- ◆ у плода также возможны дистресс-синдром, нарушения в системе гемостаза, последствия преждевременных родов (явления недоношенности).

**25. 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.

**26. Средства, используемые для восстановления ОЦК:**

- ◆ *изотонический раствор*, а также *раствор Рингера в соотношении 3:1*;
- ◆ при острых кровотечениях применяют и *переливание эритроцитарной массы*;
- ◆ фракции крови на одном объеме свежезамороженной плазмы (переливания 4–6 объемов бывает достаточно);
- ◆ *тромбоцитарная масса* или *криопреципитат*.

27. При снижении уровня фибриногена ниже 300 мг/дл, при наличии или отсутствии выраженных нарушений свертывания следует задуматься о переливании свежезамороженной плазмы. *При снижении показателя фибриногена ниже 150 мг/дл необходимо начать агрессивную терапию и незамедлительно решить вопрос о родоразрешении.*

28. Рождение плода и последа блокирует цикл свертывания, фибринолиза и потребление факторов свертывания. После родов концентрация фибриногена повышается достаточно быстро по сравнению с количеством тромбоцитов. **Для выполнения операции необходимо оценить концентрацию фибриногена в плазме:**

- 1) при концентрации фибриногена менее 100 мг/дл необходимо немедленно *перелить 4–6 объемов свежезамороженной плазмы (содержащей примерно 1 г фибриногена) до операции*. В этой ситуации необходимо ввести 2 объема клеточной фракции крови;
- 2) при количестве тромбоцитов у матери менее 20 000 и очевидных признаках коагулопатии, необходимо введение *1–2 упаковок тромбоцитарной массы до операции*;
- 3) во всех тяжелых случаях во время проведения операции следует вводить несколько объемов свежезамороженной плазмы (300 мг фибриногена на 1 объем) или тромбоцитов (8000 тромбоцитов /мм<sup>3</sup> на 1 объем).

29. Наиболее чувствительны к гипоперфузии, гипоксии и внутрисосудистому свертыванию *почки*. Первые признаки поражения почек:

- ◆ олигурия;
- ◆ повышение в крови азота мочевины и креатинина.

Необходимо также тщательно следить за концентрацией натрия и калия в крови.

30. **Клинические особенности некроза коркового слоя почек:**

- ◆ проявляет себя достаточно рано;
- ◆ характеризуется анурией;
- ◆ может привести к смертельному исходу;
- ◆ часто возникает во время беременности;
- ◆ обычно сопровождается коагулопатией при септических абортах и отслойке плаценты;
- ◆ при неполном некрозе возможно частичное восстановление функции почек.

31. **Клинические проявления со стороны других органов, чувствительных к гиповолемическому шоку и внутрисосудистому свертыванию:**

- ◆ **Желудочно-кишечные кровотечения** могут возникать в результате повышенной секреции кислоты и изъязвления слизистой. В данном случае в профилактических целях возможно использование H<sub>2</sub>-блокаторов. При выраженных кровотечениях отмечают *и нарушения со стороны печени.*

### 1.10.3. СИНДРОМ МЕРТВОГО ПЛОДА

При задержке мертвого плода в матке более 5 нед. ДВС развивается в 50% случаев. Сначала определяются признаки компенсированного ДВС, который впоследствии прогрессирует в фульминантную тромбгеморрагическую форму. В этом случае энзимы, содержащиеся в некротических тканях плода, поступают в маточный, а затем и системный кровоток, активируя прокоагулянтную и фибринолитическую системы и являясь триггерным механизмом ДВС.

1. Коагулопатические нарушения при внутриутробной гибели плода развиваются, как правило, спустя 2–3 нед.

2. Независимо от причины, вызвавшей гибель плода (генетические, инфекционные, гормональные, АФС и пр.), нарушения гемостаза обусловлены развитием **подострой и острой форм ДВС-синдрома** в результате попадания в материнский кровоток тромбопластических субстанций разлагающегося плода.

3. Подобная ситуация возникает при гибели одного или более плодов при многоплодной беременности.

#### 4. Исследование системы гемостаза при синдроме мертвого плода:

1) при неразвивающейся беременности и длительной задержке мертвого плода в матке оценка гемостазиограмм позволила выявить прямые *признаки коагулопатии потребления*:

- снижение концентрации фибриногена до 1,5 г/л и 1,85 г/л (норма 2,0–3,3 г/л);
- увеличение показателей АВР и АЧТВ соответственно до 85–112 с и 75–98 с (норма: 60–70 с и 20–40 с);
- снижение ПИ до 68–80%;

2) об активации системы гемостаза свидетельствуют *признаки тромбоцитопении и тромбоцитопатии потребления*;

3) **важные критерии коагулопатических тенденций**, связанных с патологической активацией внутрисосудистого свертывания крови:

- наличие в крови высокого содержания ПДФ — более  $40\text{--}61 \times 10^3$  г/л;
- положительные тесты обнаружения РКМФ;

4) также имеют место:

- низкая активность АТ III 54–86% (норма 100–120%);
- увеличение ТАТ до  $40\text{--}60 \times 10$  г/л (норма  $3 \times 10$  г/л) как одного из наиболее ранних признаков тромбинемии.

5. **Основные признаки декомпенсации системы гемостаза у женщин с неразвивающейся беременностью:**

- ◆ гипофибриногенемия;
- ◆ снижение суммарной активности факторов свертывания крови;
- ◆ тромбоцитопатия и тромбоцитопения;
- ◆ снижение активности АТ III на фоне высокого содержания ТАТ и ПДФ.

Признак прогрессирования активации внутрисосудистого свертывания крови — преобладание ранних высокомолекулярных фрагментов ПДФ (X и Y) не менее  $16\text{--}32 \times 10^3$  г/л.

6. Анализ исходного состояния системы гемостаза у женщин с неразвивающейся беременностью и задержкой погибшего плода в матке позволяет определять **подострую форму ДВС-синдрома**, протекающую с начальными признаками коагулопатии потребления.

### 7. Ведение беременных с синдромом мертвого плода:

- 1) беременность прерывают путем инструментального удаления плода и элементов плодного яйца, создания гормонально-витаминового фона и стимуляции сократительной деятельности матки женщин, после чего производят выскабливание полости матки и удаление частей плодного яйца;
- 2) при выраженном снижении концентрации фибриногена (1,25 г/л и 1,5 г/л) и увеличении показателей АВР и АЧТВ, проявлениями тромбоцитопатии перед абортom переливают свежезамороженную плазму в объеме от 300,0 мл под контролем за показателями свертывания крови;
- 3) объем перелитой свежезамороженной плазмы составляет 900,0 мл и 1200 мл, что позволяет наряду с применением ингибиторов протеаз купировать прогрессирующую коагулопатию и предотвратить коагулопатическое кровотечение при выполнении аборта;
- 4) профилактику прогрессирования тромбинемии (ТАТ) проводят с помощью альтернативной антипротеазной терапии контрикалом 80 000–100 000 ЕД в/в разово;
- 5) дальнейшие назначения контрикала в процессе купирования коагулопатии и предотвращения коагулопатического кровотечения проводят в дозе 20 000–40 000 ЕД через 2 ч внутривенно и трансамин 5% 5,0–10,0 мл каждые 6–8 ч внутривенно или внутримышечно до нормализации параметров общей свертываемости крови и суммарной активности факторов свертывания крови (ТЭГ, АВР, АЧТВ и ПИ);
- 6) при кровотечении купирование ДВС-синдрома и коагулопатии потребления дополняют переливанием одногруппной крови и свежезамороженной плазмы 200–400 мл;
- 7) наряду с развитием признаков коагулопатии потребления разной степени выраженности чрезмерное снижение антитромбиновой активности также является патогенетическим обоснованием применения заместительной терапии препаратами свежезамороженной плазмы.

Точная диагностика формы и фазы течения ДВС-синдрома у больных с неразвивающейся беременностью позволяет обосновать необходимость купирования тромбинемии и коагулопатии потребления при подостром течении ДВС-синдрома и стабилизировать свертывание крови к моменту травматической операции по опорожнению матки и появления обширной раневой поверхности после удаления плодного яйца.

### 8. Контрольные исследования системы гемостаза:

- 1) следует проводить после купирования активации тромбиногенеза и проведения заместительной терапии дефекта гемостаза, вызванного коагулопатией потребления. При эффективности терапии результаты исследований свидетельствуют о восстановлении адекватного потенциала свертывания крови по данным общеоценочных тестов АВР, АЧТВ и ТЭГ;
- 2) при индивидуальной оценке содержания фибриногена у больных с исходной гипокоагуляцией и гипофибриногемией отмечается увеличение содержания фибриногена и нормализация параметров общей свертываемости крови;

- 3) активность АТ III повышается, что также является положительным эффектом заместительной терапии;
- 4) концентрация ТАТ и ПДФ остаются высокими, что закономерно является патогенетическим обоснованием применения противотромботических препаратов в послеабортном периоде;
- 5) агрегационная активность тромбоцитов остается на прежнем уровне, демонстрируя явные проявления тромбоцитопатии потребления при воздействии слабых и сильных индукторов агрегации;
- 6) сравнительное исследование плазмы, богатой тромбоцитами (PRP), и бестромбоцитной (PPP) плазмы демонстрирует увеличение коагулянтной активности тромбоцитов в основном за счет восполнения дефицита плазменных компонентов свертывания крови в качестве субстрата тромбоцитарных активаторов свертывания крови;

**9. Восстановление коагуляционного потенциала крови и купирование патологической активации свертывания крови** при подостром течении ДВС-синдрома (II фаза ДВС) позволяет нормализовать потенциал свертывания крови, достаточный для *предупреждения геморрагических осложнений и профилактики прогрессирования коагулопатии при оперативном вмешательстве.*

**10. Сочетание ингибиторов протеаз, гемостатиков и восстановление антитромбинового потенциала крови** способствует эффективному купированию патологической активации внутрисосудистого свертывания крови и предупреждению повторной коагулопатии потребления.

**11. Диагностические критерии угрозы геморрагии при родоразрешении или искусственном аборте — лабораторные признаки коагулопатии потребления:**

- ◆ удлинение АЧТВ;
- ◆ гипофибриногенемия;
- ◆ удлинение показателя г+k тромбоэластограммы;
- ◆ повышение продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ);
- ◆ тромбоцитопения.

**12. Купирование лабораторных признаков коагулопатии потребления при длительной задержке мертвого плода в матке:**

- 1) применение гепарина;
  - подкожные инъекции в дозе 5000—10 000 ЕД дважды в сутки в течение 4—5 дней;
  - внутривенное введение в дозе 1000 ЕД/ч в течение 24—48 ч;
- 2) родоразрешение показано спустя 8 ч после окончания терапии гепарином;
- 3) при спонтанном возникновении геморрагии показана заместительная терапия свежемороженой плазмой (200,0—400,0 мл).

**13. Особенности родоразрешения:**

- ◆ применение простагландинов, окситоцина;
- ◆ крайне опасно прерывание беременности с использованием гипертонических солевых растворов ввиду угрозы возникновения эмболии околоплодными водами;
- ◆ если производится выскабливание слизистой тела матки, необходима заместительная терапия свежемороженой плазмой во избежание геморрагических осложнений.

#### 1.10.4. ГЕСТОЗ И ДВС-СИНДРОМ

1. Частота гестоза, или позднего токсикоза беременных, колеблется от 1,5 до 23,2% случаев.

2. Летальность от эклампсии составляет от 5,7 до 13,4%.

3. Одним из факторов патогенеза являются эндотелиальные повреждения, предшествующие коагуляционным нарушениям и инициирующие их, изменения функций тромбоцитов, изменения метаболизма липидов; а также иммунологические и генетические факторы.

4. Основные звенья патогенеза гестозов:

а) неполноценная инвазия трофобласта и артерий ведут к нарушению плацентарной перфузии;

б) тромбофилия, особенно генетически детерминированная, так же, как и приобретенные дефекты гемостаза (АФС), способствует как *неполноценной имплантации плодного яйца*, так и *недостаточной перфузии плаценты*.

5. Эндотелиопатия, свойственная гестозу, развивается, в первую очередь, в сосудах наиболее чувствительных к гипоксии во время беременности органов — почках, плаценте.

6. Генетически обусловленный изначально высокий уровень ФНО- $\alpha$  может также быть предрасполагающим фактором развития гестоза.

7. При гестозах повреждаются капиллярно-трофические структуры, трофическая функция которых состоит в обеспечении оптимальной среды для нормального функционирования органов и тканей.

8. Нарушения транскапиллярного обмена при гестозах являются следствием нарастающей блокады микроциркуляции.

9. Одним из наиболее часто повреждаемых органов является печень, в синусоидах которой обнаруживают большое количество фибриновых микротромбов и кровоизлияния под фиброзной оболочкой. Характерны увеличение объема печени, некротические изменения паренхимы, коагуляционный некроз периферии органа, надрывы серозной капсулы, малокровие сосудов.

10. При тяжелых формах гестозов нарушается гемостатическая функция почек. Установлено, что при эклампсии происходит окклюзия гломерул, их приводящих и отводящих артерий фибриновыми свертками, набухание эндотелиальных клеток, вплоть до обструкции просвета.

11. Двусторонний некроз коры почек, осложняющий иногда течение тяжелых форм нефропатии, является классическим морфологическим подтверждением существования синдрома ДВС при данном патологическом процессе.

12. Морфологические изменения почек, печени, легких, мозга, плаценты у женщин, страдающих гестозом и эклампсией, напоминают изменения в органах при кровотечении, септическом шоке и являются морфологическим субстратом синдрома ДВС.

13. Среди гемостазиологических признаков синдрома ДВС при преэклампсии и эклампсии важное место занимает микроангиопатическая анемия, обнаруженная впервые при коагулопатиях во время беременности. Патологический процесс при этом характеризуется наличием фибриновых свертков в артериолах, капиллярах и венах.

14. Характерными гемостазиологическими симптомами синдрома являются тромбоцитопения и изменение содержания некоторых дериватов фибриногена

(фибрина) в крови (мономеры фибрина, образующиеся под действием тромбина на фибриноген, а также ПДФ, возникающие при воздействии плазмина на фибриноген, фибрин и Д-димер).

15. По мере увеличения тяжести гестоза повышается потенциал свертывания крови. Это выражается в следующем:

- ◆ нарастает гиперфибриногемия у больных с водянкой и нефропатией;
- ◆ повышается концентрация маркеров тромбинемии — комплексов ТАТ, фрагментов протромбина F1+2;
- ◆ повышается содержание плазменных факторов свертывания крови, на что указывает селективное определение их активности с помощью субстратных плазм или иммунологическими методами;
- ◆ уменьшается содержание антитромбина III, характеризующего общий антикоагулянтный потенциал крови, секрета протеина С.
- ◆ по мере нарастания патологического процесса уменьшается содержание плазминогена, что свидетельствует о постепенном истощении запасов эндогенного плазминогена.

16. Выявление РКМФ в крови прямо указывает на наличие патологически активного тромбина и синдрома ДВС. ПДФ и Д-димер также указывают на наличие синдрома ДВС.

17. Изменения адгезивно-агрегационных свойств кровяных пластинок предшествуют вовлечению прокоагулянтного звена системы гемостаза в процесс развития синдрома ДВС. По мере нарастания тяжести гестоза происходит одновременная активация тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев системы гемостаза.

18. При крайней степени выраженности гестоза (у больных с эклампсией) активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза настолько выражена, что приводит к гипокоагуляции и гипоагрегации в периферической крови. Показатели системы гемостаза характеризуются:

- ◆ падением уровня фибриногена и тромбоцитов;
- ◆ удлинением АЧТВ и АВР;
- ◆ резким снижением активности антитромбина III и протеина С;
- ◆ значительным повышением дериватов фибриногена и фибрина (РКМФ, ПДФ, Д-димер).

#### Принципы профилактики и терапии гестозов

При выделении групп риска по развитию гестоза следует учитывать демографические, клинические и медицинские факторы, которые могут увеличивать риск развития гестоза.

##### **Группы риска по развитию гестоза**

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: гестоз, гипертония в предыдущую беременность, задержка развития плода, отслойка плаценты, перинатальные травмы.

Аномальные данные доплеровского исследования маточно-плацентарного кровотока при сроке от 18 до 24 нед., индекс резистентности менее 0,58.

Повышение чувствительности к ангиотензину II с 28-й недели.

Хроническая гипертензия или почечное заболевание.

Инсулинзависимый диабет.

АФС.

Генетические формы тромбофилии: мутация фактора V Leiden, мутация протромбина G20210A, гипергомоцистеинемия.

Нарушения обмена веществ, в том числе и жирового обмена, гиперхолестеринемия, приобретенная гипергомоцистеинемия в результате дефицита витаминов группы В.

Многоплодная беременность.

Отягощенный семейный акушерский анамнез.

Учитывая одну из основополагающих теорий возникновения гестоза вследствие недостаточной инвазии трофобласта и неполноценной плацентации, **необходимо обеспечить полноценную инвазию трофобласта и плацентацию**. Важными являются:

- ◆ своевременная коррекция гормональных нарушений;
- ◆ лечение воспалительных заболеваний до наступления беременности;
- ◆ лечение гемостазиологических нарушений до наступления беременности.

**Пример 1.** Назначение антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии у женщин с генетическими формами тромбофилии или с АФС уже в фертильном цикле улучшает прогноз во время беременности:

- ◆ назначение НМГ — фраксипарина при легких формах гестоза уже через 10 дней устраняет признаки активации внутрисосудистого свертывания крови и улучшает маточно-плацентарный кровоток;
- ◆ назначение низких доз аспирина (50–81 мг/день). В таких дозах аспирин эффективно ингибирует синтез тромбоцитами тромбоксана А с минимальным эффектом на синтез простаглицлина. Низкие дозы аспирина снижают чувствительность к ангиотензину II во время беременности;
- ◆ НМГ-фраксипарин, применяемый у беременных с легкой и средней тяжестью гестозами, помимо антикоагулянтного, проявляет и антиагрегантные эффекты.

**Пример 2.** Генетически обусловленная или приобретенная гипергомоцистеинемия диктует необходимость профилактического использования антиоксидантов, фолиевой кислоты, витаминов группы В. В условиях гипергомоцистеинемии противопоказаны озонотерапия и гипербаротерапия, которые могут усиливать процессы перекисного окисления липидов и способствовать активации тромбоцитов и эндотелиальных клеток, усугубляя атерогенный и тромбофилический эффекты.

**Пример 3.** При установлении генетически обусловленной или приобретенной тромбофилии у женщин, имевших акушерские осложнения (гестозы, синдром потери плода, ПОНРП), раннее назначение антикоагулянтов (фраксипарин, фрагмин) позволяет практически во всех случаях избежать гестоза и пролонгировать беременность до конца III триместра.

Ниже приводятся клинические примеры сочетания гестоза с генетическими формами тромбофилии (гомозиготная форма мутации гена MTHFR C677T, гомозиготная форма мутации фактора V Leiden).



### Клинический пример

Беременная К., 31 год. Поступила с диагнозом: беременность 5 нед. Ранний токсикоз. Отягощенный акушерский анамнез.

*Из анамнеза:* данная беременность третья. Первая беременность наступила в 1993 г., протекала с тяжелым гестозом и закончилась преждевременными родами в 32 нед. Родился мальчик массой 950 г, 37 см, умер на 4-е сутки. Вторая беременность в 1998 г. завершилась малым кесаревым сечением по поводу тяжелого гестоза на сроке 26–27 нед. Ребенок массой 1000 г умер на 2-е сутки. По данным патологоанатомического заключения от 9.12.98 причиной смерти недоношенного ребенка от второй беременности, протекавшей с гестозом, от вторых преждевременных оперативных родов на 26–27-й неделе явились внутрижелудочковые кровоизлияния II степени.

Данная беременность протекала с ранним токсикозом. *По данным гемостазиограммы:* АЧТВ — 38 с (норма 20–40 с), ПИ — 106%, РКМФ+/-, Д-димер = 1 мкг/мл (N до 0,5 мкг/мл), волчаночный антикоагулянт — положительный. Агрегационная функция тромбоцитов повышена на индукторах АДФ, ристоминин, коллаген 65, 86% и 57% соответственно.

На основании результатов клинического обследования, а именно наличия хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, а также отягощенного акушерского анамнеза, беременной было произведено исследование на наличие генетических форм тромбофилии: мутация МТНFR С667Т, FV Leiden, PtG20210A.

При сроке 7 нед. беременности методом ПЦР-диагностики выявлена гомозиготная форма мутации МТНFR С667Т. Исследование крови на гипергомоцистеинемию иммуноферментным методом: повышение концентрации гомоцистеина — 31,52 при N — 8–10 мкг/л. На основании проведенного обследования **поставлен диагноз:** беременность 7–8 нед. Токсикоз беременных. Отягощенный акушерский анамнез. АФС. Гипергомоцистеинемия (гомозиготная форма МТНFR С667Т).

На фоне выявления комбинированной формы тромбофилии *назначено лечение:* НМГ — фраксипарин 0,3 мл/сут, фолиевая кислота 4 мг/сут, витамины группы В, эссенциале форте по 1 капсуле в сутки, антиоксидантная терапия (омега-3 по 1–2 раза). Эффективность и адекватность проводимого лечения контролировалась и соответственно корректировалась при динамическом исследовании количества тромбоцитов, уровня молекулярных маркеров тромбофилии ТАТ и Д-димера.

Второй триместр протекал без особенностей. Кардиотокографическое исследование плода на 34-й и 36-й неделе беременности соответствовало пределам нормы. С 37-й недели беременности появились признаки внутриутробной задержки развития плода. По данным УЗИ и доплерометрического исследования: ВЗРП I степени на фоне снижения маточно-плацентарного кровотока. Одновременно отмечено повышение уровней маркеров тромбофилии ТАТ и Д-димера, появления следов белка в моче. Учитывая рассмотренное ранее, а также ухудшение состояния плода по кардиотокографическому исследованию беременная госпитализирована для родоразрешения путем операции кесарева сечения в ОПБ 67 кардиологического родильного дома. Антикоагулянтная терапия фраксипарином отменена за 48 ч до операции, с возобновлением фраксипарина по 0,3 мл, фолиевой кислоты по 2 таб. 2 раза в сутки через 8 ч после операции, в течение 10 дней. При поступлении в роддом № 67 Москвы поставлен диагноз: беременность 37 нед. ОПГ-гестоз. Рубец на матке. Фетоплацентарная недостаточность (ФПН). ВЗРП I–II степени. АФС. Гипергомоцистеинемия.

Учитывая наличие рубца на матке, отягощенный акушерский анамнез у беременной с гестозом, а также ухудшение состояния плода по данным неинвазивных методов исследования произведена операция кесарева сечения на сроке 37 нед. Извлечена живая девочка массой 2700 г, 47 см. Оценка по шкале Апгар — 7/7 баллов.

При ретроспективном анализе анамнеза данной беременной обращает на себя внимание тот факт, что обе беременности протекали с ранним началом и тяжелым течением гестоза и завершились неонатальной гибелью плода на сроках 32 и 27 нед. соответственно. Вторая беременность была прервана оперативным путем по витальным показаниям со стороны матери и ухудшению состояния плода на более раннем сроке, чем первая. Это является подтверждением того, что каждая последующая беременность протекает с более тяжелыми проявлениями гестоза, по сравнению с предыдущей. В третью беременность благодаря раннему выявлению мутации MTHFR C667T (гомозиготная форма) беременной была назначена терапия с учетом патогенеза гипергомоцистеинемии. В результате удалось предотвратить раннее начало и тяжелое течение гестоза, пролонгировать беременность до 38 нед., что подтверждает эффективность и адекватность патогенетически обоснованной терапии гестоза.

### Клинический пример

Больная М., 45 лет. Поступила в ОПБ 67 ГКБ с диагнозом: беременность 26 нед. Тазовое предлежание. Гипертоническая болезнь I степени. Недостаточность митрального клапана. Стеноз устья аорты.

*Акушерский анамнез:* данная беременность — шестая. Первая беременность, наступившая в 1993 г., завершилась индуцированными родами в 32 нед., в связи с тяжелым течением гестоза. Вторая беременность в 1994 г. завершилась самопроизвольным выкидышем на сроке 10 нед. Третья, четвертая, пятая беременности также завершились самопроизвольными выкидышами на сроках 10–15 нед. Шестая беременность — настоящая, протекала с повышением АД до 200/100 мм рт.ст. Проводилась антигипертензивная, спазмолитическая терапия.

*Данные обследования при поступлении.* Клинический анализ крови: анемия, сниженное количество эритроцитов, тромбоцитов.

*Гемостазиограмма.* хронометрическая гиперкоагуляция. Структурная изокоагуляция. Функция тромбоцитов в пределах нормы. Волчаночный антикоагулянт отрицательный. Признаки ДВС-синдрома (РКМФ ++++, Д-димер + + > 3 мкг/мл при N = 0,5 мкг/мл).

*Биохимический анализ крови* в пределах нормы.

*Анализ на протеинурию* — отрицательный.

*УЗИ:* беременность 26 нед. Тазовое предлежание. Сердцебиение плода определяется — 140 уд./мин. Толщина плаценты 24. Степень зрелости I. Кровоток в артериях пуповины не нарушен.

Учитывая отягощенный акушерский анамнез, данные гемостазиограммы, а именно, наличие признаков ДВС-синдрома при нормальной функции тромбоцитов было произведено исследование крови на наличие генетических форм тромбофилии: мутация FV Leiden, PtG20210A и мутацию MTHFR C667T. Обнаружена гомозиготная форма мутации FV Leiden. По данным доплерометрического исследования: умеренное снижение кровотока в артериях пуповины.

Повторная гемостазиограмма: выраженная гиперкоагуляция. Функция тромбоцитов повышена. Признаки ДВС-синдрома (РКМФ — положительный; Д-димер — положительный, высокие уровни ТАТ и F1+2).

**Клинический диагноз:** беременность 29–30 нед. Тазовое предлежание. Артериальная гипертензия I–II степени. Недостаточность митрального клапана. Стеноз устья аорты. Хронический ДВС-синдром. Мутация FV Leiden (гомозиготная форма).

Помимо проводимой антигипертензивной терапии, на основании данных обследования назначен НМГ — фраксин на сроке 30 нед. беременности. На фоне с запозданием начатой антикоагулянтной терапии произведена операция кесарева сечения на сроке 30 нед. беременности по витальным показаниям со стороны матери и ухудшению состояния плода. Извлечен мальчик, массой 1600 г, умер на 2-е сутки. В послеоперационном периоде спустя 6 ч после операции с целью профилактики тромбоэмболических осложнений была возобновлена антикоагулянтная терапия фраксином в дозе 5000, анти-Ха в течение 10 дней.

Данный случай демонстрирует взаимосвязь гомозиготной формы мутации фактора V Leiden и гестоза. Вероятно, обнаруженной патологией могут быть объяснены и синдром потери плода, имевший место у больной. Позднее (в течение III триместра) выявление мутации фактора V Leiden и соответственно запоздалое начало патогенетической терапии, объясняет неэффективность лечебных мероприятий.

#### **Профилактика гестоза:**

- ◆ бессолевая диета;
- ◆ антигипертензивные препараты (у женщин с хронической гипертензией);
- ◆ назначение диуретиков вместе с бессолевой диетой во время беременности в большинстве случаев снижает риск возникновения отеков и гипертензии во время беременности, но не гестоза;
- ◆ диуретики могут усугублять течение ДВС-синдрома при гестозе;
- ◆ разнообразные пищевые добавки, такие как рыбий жир, эйкозапентаеновая кислота, которые ингибируют продукцию тромбоцитами тромбосана  $A_2$ , не снижают риск развития гестоза.

#### **Принципы терапии гестозов:**

- ◆ роды и прерывание беременности — наиболее радикальный и единственный метод лечения гестоза;
- ◆ терапия гестоза зависит от степени его тяжести и гестационного срока;
- ◆ при тяжелых формах гестоза прерывание беременности является необходимой и вынужденной мерой терапии, которая производится по витальным показаниям со стороны матери;
- ◆ поскольку тяжелые формы гестоза протекают с выраженными признаками ДВС и признаками недостаточности органов, своевременное прерывание беременности позволяет избежать осложнений в форме отслойки плаценты, экламптических судорог, развития синдрома Шихана и шиханоподобной симптоматики, послеродового нейроэндокринного синдрома;
- ◆ принимая решение о родоразрешении или прерывании беременности при тяжелом гестозе, необходимо руководствоваться *принципами наименьшей травматичности для матери и плода*;
- ◆ необходимо проведение гемостазиологических исследований, т. к. острая и подострая формы ДВС требуют немедленной коррекции с целью восполнения потребляемых при ДВС факторов свертывания и ингибиторов. С этой целью показано *переливание свежезамороженной плазмы*, что предупреждает развитие смертельных кровотечений;
- ◆ необходимо во время родов и в послеродовом периоде проводить профилактику судорог.

**Применение магнезии при тяжелых гестозах и эклампсии****Продолжительная внутривенная инфузия**

1. Ударная доза 6 мг  $MgSO_4 \times 7H_2O$  в 100 мл инфузионного раствора в течение 15–20 мин.
2. Поддерживающая инфузия начинается с дозы 2 мг/ч в 100 мл инфузионного раствора.
3. Контроль уровня магнезии в плазме каждые 4–6 ч с возможной коррекцией дозы с тем, чтобы концентрация ее в плазме составляла 4,8–9,6 мг/дл.
4. Через 24 ч после родов инфузия магнезии прекращается.

**Режим внутримышечного введения магнезии**

1. 4 г магнезии в виде 20% раствора внутривенно со скоростью не более 1 г/мин.
2. Сразу вслед за инфузией ввести 10 г 50% раствора магнезии внутримышечно: полдозы (5 г) в каждую ягодицу (для снижений дискомфорта можно добавить 1,0 мл 2% раствора лидокаина). Если судороги повторяются, через 15 мин добавить до 2 г магнезии в/в в виде 20% раствора (медленно, не быстрее 1 г/мин). Если масса тела беременной большая, то до 4 г магнезии в/в.
3. Затем каждые 4 ч по 5 г 50% раствора магнезии в/м, при условии, что:
  - А. Коленный рефлекс присутствует.
  - Б. Дыхание не угнетено.
  - В. Мочеотделение в предшествующие 4 ч превышает 100 мл.
4. Через 24 ч после родов терапия прекращается.

**Магнезия — препарат выбора для профилактики эclamптических судорог:**

- ◆ не вызывает депрессии ЦНС ни у матери, ни у плода;
- ◆ женщины с тяжелым гестозом/эклампсией получают магнезию во время родов и в течение 24 ч после родов;
- ◆ магнезия не является препаратом терапии гипертензии;
- ◆ антиконвульсантный эффект магнезии связывают с действием на кору мозга;
- ◆ применяется внутривенно или внутримышечно;
- ◆ следует проводить регулярный мониторинг уровня магнезии в крови каждые 4–6 ч с целью контроля эффективности и дозы;
- ◆ концентрация магнезии в плазме может быть выше, и обычные дозы магнезии могут оказаться слишком высокими у беременных со сниженной гломерулярной фильтрацией;
- ◆ в высоких дозах ионы магния могут вызывать депрессию маточных сокращений, но дозы магнезии, используемые при тяжелых гестозах и эклампсии, могут вызвать лишь транзиторную депрессию маточных сокращений (как правило, в ответ на ударную дозу);
- ◆ обнаружены антиагрегантные свойства магнезии за счет стимуляции синтеза простаглицина, что в условиях гестоза также весьма актуально.

**Использование антигипертензивных средств в терапии гестозов:**

- ◆ у беременных с гестозом, получающих антигипертензивные препараты (*нифедипин*, *лабеталол*), значительно ниже среднее артериальное давление (АД), тем не менее, сроки родоразрешения, состояние плода у них не отличались от таковых у беременных, не получавших эти препараты;

- ◆ антигипертензивные препараты иногда применяются (в основном, *лабеталол*) для продления гестационного срока в интересах плода;
- ◆ при высоких цифрах АД применяется внутривенно *фалазин 2,5–5,0 мг каждые 20 мин*, вплоть до стабилизации АД;
- ◆ применение диуретиков не показано при гестозе, за исключением случаев развития *отека легких*, когда назначается *лазикс* наряду с дачей кислорода и реанимационными мероприятиями.

#### **Основные принципы терапии гестозов:**

- 1) наиболее эффективной терапией гестозов является их *профилактика и лечение на самых ранних этапах*;
- 2) учитывая ведущую роль эндотелиальных нарушений в патогенезе гестозов, патогенетически оправдано *раннее использование антитромботических препаратов — антиагрегантов и антикоагулянтов*, при этом предпочтение отдается низкомолекулярным гепаринам;
- 3) оправдано применение *антиоксидантов* (токоферол и его аналоги, аскорбиновая кислота) *в целях профилактики и лечения легких форм гестоза*, в особенности в условиях их дефицита;
- 4) при гестозах средней тяжести и тяжелых гестозах применение антиоксидантов не оправдано;
- 5) *заместительная терапия концентратом АТ III* является успешной у беременных с гипертензией и ВЗРП. АТ III улучшает плацентарный кровоток через повышение антикоагулянтной активности в ворсинах хориона. Основной эффект заместительной терапии концентратом АТ III у беременных с гестозом и ВЗРП опосредуется через повышение уровня клеточного тромбомодулина (ТМ) и высвобождение простагландина I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) как в материнском, так и плацентарном кровотоке.

#### **Преэклампсия и эклампсия**

Преэклампсия, возникающая, как правило, в III триместре, характеризуется повышенным давлением, отеками, протеинурией, задержкой натрия, гиперрефлексией и ДВС-синдромом.

При преэклампсии, эклампсии и HELLP-синдроме возможно развитие ДВС посредством следующих возможных механизмов: эндотелиальные повреждения, приводящие впоследствии к активации прокоагулянтной системы и тромбоцитов, или же, наоборот, активация тромбоцитов, приводящая к повреждениям эндотелия. Если у пациентки развивается эклампсия, вероятность развития изолированной тромбоцитопении около 18%, вероятность ДВС — 11%, HELLP-синдрома — 15%. В случае возникновения при эклампсии или преэклампсии гемостазиологических нарушений (ДВС, HELLP, тромбоцитопения) показатели материнской смертности составляют от 16 до 50%, перинатальной смертности — более 40%. В среднем у 16% пациентов с преэклампсией/эклампсией развивается отслойка плаценты, что увеличивает вероятность развития ДВС и летального исхода для матери и плода. При эклампсии ДВС часто остается компенсированным и носит органоспецифический характер, затрагивая преимущественно почечный и плацентарный кровоток. Однако у 10–15% женщин процесс развивается фульминантно и носит системный характер.

Лабораторный мониторинг показателей системы гемостаза необходим для определения прогрессии начавшейся эклампсии и развития HELLP и ДВС.

Необходимо контролировать уровни Д-димера, ТАТ-комплексов, фрагментов протромбина, PAI-1 и растворимых мономеров фибрина (прогрессивное повышение значений), а также контроль уровней фибриногена, антитромбина, PAI-2 (снижение значений). Характеристика эклампсии и ее осложнений приведена ниже.

*Преэклампсия/эклампсия:*

- 1) как правило, развивается в III триместре;
- 2) чаще возникает у первородящих;
- 3) гипертензия;
- 4) протеинурия;
- 5) отеки;
- 6) олигурия +/-;
- 7) задержка натрия;
- 8) гиперрефлексия (преэклампсия);
- 9) припадок (эклампсия);
- 10) ДВС.

#### 1.10.5. HELLP-СИНДРОМ

**HELLP-синдром** (Hemolytic anemia Elevated Liver enzymes and Low Platelet count — гемолиз, увеличение активности печеночных ферментов и тромбоцитопения) считают этапом прогрессии или осложнением преэклампсии/эклампсии; он включает в себя микроангиопатическую гемолитическую анемию, повышенный уровень печеночных энзимов и тромбоцитопению. HELLP-синдром встречается в 0,5–0,9% случаев беременностей и в 15–26% случаев у пациенток с преэклампсией/эклампсией. Показатели материнской смертности — 1–4%, перинатальной — более 40%. У некоторых пациенток для клинической картины HELLP-синдрома характерны продромы: слабость, тошнота, рвота, абдоминальная боль (в правом верхнем квадранте), головная боль, боли в плече или шее. У некоторых женщин синдром развивается после родов. Предполагается, что в основе развития синдрома — недостаточная плацентарная васкуляризация, приводящая к ишемии плаценты, следствием которой является высвобождение тромбоксанов, ангиотензина, прокоагулянтных простагландинов, эндотелина-1 и ТНФ- $\alpha$ . Последующий ДВС приводит к микро-и макротромбозам с преимущественным вовлечением сосудов плаценты, яичников, почек, печени и головного мозга. Тромботические отложения вызывают повреждения эндотелия и микроангиопатическую гемолитическую анемию, развивается недостаточность пораженных органов. При HELLP-синдроме имеет место не только печеночная, но и почечная, а также легочная недостаточность, возможен отек мозга и инфаркт. Разрыв печени — катастрофическое осложнение синдрома.

При HELLP-синдроме рекомендуется проводить лабораторный мониторинг для контроля развития и прогрессирования ДВС.

Лечение HELLP-синдрома включает быстрое родоразрешение, контроль давления и ДВС, также доказана эффективность стероидной терапии у многих пациенток. В некоторых случаях успешно применяется плазмаферез. Материнская смертность случается в основном в связи с последствиями ДВС.

1. **HELLP-синдром** (гемолиз, увеличение уровня печеночных ферментов в крови, тромбоцитопения) впервые описан Weinstein в 1982 г. как чрезвычайно прогрессирующая форма гестоза.

2. Помимо общих проявлений гестоза — отека, протеинурии, гипертензии, клинические проявления характеризуются гемолизом, тромбоцитопенией, повреждением печени. Эти клинические проявления приводят к серьезным **осложнениям**:

- ◆ развитие эклампсии; почечная недостаточность; внутричерепное кровоизлияние; субкапсулярная гематома; внутривнутрипеченочное кровотечение; коагулопатия.

3. HELLP-синдром является следующей стадией прогрессирования преэклампсии или эклампсии.

4. Частота этого синдрома варьирует от 0,5 до 0,9% во время беременности и от 15 до 26% у беременных с преэклампсией. Материнская смертность варьирует от 1,0 до 4%, а перинатальная составляет до 40%.

5. **Диагноз HELLP-синдрома включает в себя следующие позиции:**

- 1) быстрое нарастание симптомов;
- 2) первоначальные проявления неспецифичны (головная боль, утомление, недомогание, тошнота, рвота, боли в животе, особенно в области правого подреберья);
- 3) наиболее характерные проявления заболевания: желтуха, рвота с кровью, кровоизлияние в местах инъекций, нарастающая печеночная недостаточность, судороги и выраженная кома;
- 4) один из основных симптомов — гемолиз (микроангиопатическая гемолитическая анемия), который определяется при наличии в мазке периферической крови сморщенных и деформированных эритроцитов, полихромазии (табл. 1.6).

Таблица 1.6

**Симптомы HELLP-синдрома**

Симптомы	Проявления
Специфические симптомы	Гемолиз Увеличение печеночных ферментов Тромбоцитопения
Неспецифические симптомы	Головная боль Утомление Недомогание Тошнота, рвота Боли в животе, в правом подреберье
Характерные симптомы	Желтуха Рвота с примесью крови Кровоизлияния в местах инъекций Нарастающая печеночная недостаточность Судороги

6. **Патогенез симптомов HELLP-синдрома:**

- 1) разрушение эритроцитов приводит к увеличению в крови содержания *непрямого билирубина*, избыток которого обуславливает *окрашивание кожи и слизистых оболочек*;

- 2) нарушение кровотока во внутривенных 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*);
- 3) при обструкции кровотока и дистрофических изменениях в гепатоцитах наступает перерастяжение глиссоновой капсулы, что ведет к появлению типичных жалоб *на боли в правом подреберье, в эпигастрии*;
- 4) повышение внутривенного давления может привести к возникновению субкапсулярной гематомы печени и ее разрыву при малейшем механическом воздействии (повышение внутрибрюшного давления при родах через естественные родовые пути);
- 5) *тромбоцитопения* вызвана истощением тромбоцитов вследствие образования микротромбов при повреждении эндотелия и потреблением в процессе ДВС.

### Патогенез HELLP-синдрома

#### 1) повреждение эндотелиальных клеток:

- причина повреждения эндотелия — токсические продукты, выделяемые из ишемизированного трофобласта (ФНО- $\alpha$ , прокоагулянтные простагландины, эндотелин);
- массивная активация тромбоцитов и их потребление;
- повреждение биохимических механизмов в эндотелии, выражающееся в усиленном распаде простациклина и относительном увеличении тромбоксана  $A_2$ ;
- увеличение концентрации веществ, в норме находящихся в эндотелиальных клетках, например фактора VII, фибронектина;
- постоянная длительная стимуляция коагуляционного каскада, наряду со снижением антитромбина III и несостоятельностью антитромботической системы, создают оптимальные условия для развития ДВС-синдрома.

#### 2) нарушение метаболизма липидов:

- повышение концентрации триглицеридов (ТГ) в липопротеинах средней плотности, что согласовывается и с повышением концентрации ТГ у беременных с гипертонией;
- содержание ТГ в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП) у беременных с HELLP-синдромом значительно ниже, чем у беременных с гестозом и у здоровых беременных;
- повышение уровня ЛПСП (липопротеидов средней плотности)-триглицеридов на фоне неизменной концентрации ЛПОНП-ТГ связано с нарушением функции печени при HELLP-синдроме и, как следствие, с нарушением процесса превращения ЛПСП в ЛПНП;
- богатые ТГ липопротеины способны повреждать эндотелиальные клетки, что сопровождается снижением секреции простациклина и играет важную роль в генезе вазоконстрикции и повышении активности тромбоцитов;
- повышение уровня ТГ в сыворотке способствует увеличению активности PAI-1.



- ЛПОНП и ЛПСП играют важную роль в поддержании повышенной генерации тромбина и агрегации тромбоцитов;
- возможно, патологические реакции энергетического обмена во время беременности генетически детерминированы: у беременных с гестозом уже в I и II триместрах беременности обнаруживается повышенный уровень свободных жирных кислот, а в III — повышенный уровень ТГ; до беременности у них определяется гиперинсулинемия и резистентность к инсулину.

**Лечение, направленное на ликвидацию нарушения метаболизма липидов:**

- 1) препараты, снижающие содержание липидов в крови (фибраты) фетотоксичны;
- 2) альтернативой могут быть *пищевые добавки с рыбьим жиром*, содержащие жирные кислоты;
- 3) значительное снижение уровня ТГ отмечается через 3 нед. после начала приема пищевых добавок у беременных с гипертриглицеридемией.

**Связь HELLP-синдрома и ДВС-синдрома:**

- ◆ при HELLP-синдроме такие коагуляционные тесты, как протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена в норме;
- ◆ ДВС-синдром развивается в 38% случаев HELLP-синдрома;
- ◆ если исключить случаи, сопровождаемые ПОНРП, антенатальной гибелью плода или внутриродовым кровотечением, частота возникновения ДВС-синдрома при HELLP-синдроме снизится до 5%.

**Основные проблемы в терапии HELLP-синдрома:**

- ◆ флюктуирующее течение заболевания;
- ◆ непредсказуемое возникновение тяжелых материнских осложнений;
- ◆ высокая материнская и перинатальная смертность (обусловлена развитием ДВС).

**Принципы терапии HELLP-синдрома:**

- 1) родоразрешение путем кесарева сечения независимо от сроков беременности;
- 2) восполнение ОЦК с восстановлением микроциркуляции плазмозаменителями, гидроксипропаном крахмалом 6% и 10%, альбумином 5%, свежзамороженной одноклеточной донорской плазмой;
- 3) применяется одноклеточная донорская эритроцитарная масса с целью ликвидации анемии при гемоглобине меньше 70 г/л;
- 4) проводится трансфузия тромбоцитарной массы при снижении уровня тромбоцитов до 40 тыс. и меньше;
- 5) борьба с ДВС-синдромом в сочетании с детоксикационной терапией путем проведения лечебного дискретного плазмафереза с замещением 100% ОЦК донорской свежзамороженной плазмой в эквивалентном объеме, при гипопропротеинемии — с надтрансфузией;
- 6) при прогрессировании полиорганной недостаточности с признаками функциональной декомпенсации печени, почек эффективным методом лечения является гемодиализ, гормональная терапия кортикостероидами, антибактериальная терапия;
- 7) в послеродовом периоде рекомендуется назначение кортикостероидов (4-кратное внутривенное введение дексаметазона с 12-часовым интервалом) сразу после родов, переливание свежзамороженной донорской плазмы.

**Агрессивная тактика** приводит к достоверному снижению показателей материнской и перинатальной смертности. **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.

### 1.10.6. ОСТРЫЙ ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ

1. Острый жировой гепатоз является крайне редким осложнением в III триместре беременности.

2. Материнская смертность составляет 30%, антенатальная — 50%.

3. ДВС при этом возникает на фоне снижения факторов свертывания крови и ингибиторов свертывания, синтезируемых в печени, в особенности фибриногена, факторов VIII, V, и AT III.

4. Поскольку ДВС развивается на фоне изначально низкого уровня факторов свертывания и ингибиторов свертывания, он носит **острый характер** и требует *заместительной терапии свежезамороженной плазмой, тромбоцитами, концентратами AT III («Кибернин») с исключением антиагрегантов и антикоагулянтов.*

### 1.10.7. ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС

1. **Полный пузырный занос** представляет собой аномальную пролиферацию клеток синцитиотрофобласта и замещение трофобластической ткани аномальными плацентарными ворсинками.

2. **Частичный пузырный занос** характеризуется очаговой пролиферацией трофобласта и дегенеративными изменениями в плаценте, которые ассоциированы с хромосомными нарушениями плода. При этой форме пузырного заноса пролиферация трофобласта происходит благодаря цитотрофобластическим клеткам.

#### 3. Генетические основы пузырного заноса:

♦ *Полный пузырный занос* происходит исключительно за счет отцовских клеток в результате фертилизации оплодотворенной яйцеклетки гаплоидной спермой, хромосомный набор которой впоследствии удваивается. Кариотип полного заноса имеет формулу 46 XX.

♦ Плод при *частичном заносе* часто имеет триплоидный набор (69 ХХУ). Триплоидный набор такого плода состоит из одного гаплоидного набора материнских хромосом и двух гаплоидных наборов отцовских хромосом, которые возникают из-за оплодотворения двумя сперматозоидами.

4. **Полный пузырный занос** встречается намного чаще, чем *частичный* и составляет до 90% пузырных беременностей.

5. *Потенциал к малигнизации у полного заноса выше, чем у частичного*, однако случаи малигнизации последнего часты.

6. Пузырный занос вне зависимости от его формы развивается исключительно во время беременности.

#### 7. Клиническая картина:

1) несоответствие размеров матки сроку беременности при наличии симптомов беременности;

- 2) кровотечение, которое возникает в I или начале II триместра беременности;
- 3) невозможность определить сердечные тона плода;
- 4) боли в низу живота;
- 5) повышение артериального давления;
- 6) рвота;
- 7) гипертиреозидизм (редко).

#### **8. Диагностика пузырного заноса:**

- 1) *ультразвуковое исследование:*
  - кисты желтого тела (одно- или двусторонние);
  - симптом «снежной бури».
- 2) *уровень хорионического гонадотропина человека (ХГЧ):*
  - уровень ХГЧ значительно превышает установленные нормы для беременных женщин;
  - степень повышения ХГЧ является основным фактором, определяющим группу риска, и своеобразным опухоль-специфичным маркером, зачастую помогающим определиться в прогнозе.
- 3) *рентгенологическое исследование грудной клетки:*
  - проводится с целью исключения метастазов.
- 4) *общий анализ крови:*
  - особое внимание следует обратить на концентрацию гемоглобина и гематокрит.

#### **9. Терапия пузырного заноса:**

- ◆ проведение выскабливания с последующим анализом полученного материала в патоморфологической лаборатории;
- ◆ в случае необходимости стерилизации возможно проведение гистерэктомии;
- ◆ после оперативного вмешательства проводится несколько курсов химиотерапии;
- ◆ контроль лечения осуществляется по данным исследования плазмы на уровень ХГЧ.

**10. Пузырный занос осложняется развитием ДВС-синдрома.** Если возникающее при эвакуации содержимого матки или во время родов кровотечение не является летальным, то, как правило, исход благоприятен и кровотечение самостоятельно купируется. Учитывая же патогенез возможного кровотечения, *во время эвакуации содержимого матки необходима заместительная терапия свежезамороженной плазмой.*

## **1.11. ГИПОВОЛЕМИЧЕСКИЙ ШОК В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ**

### **Причины гиповолемических состояний у беременных**

1. **Основная причина** гиповолемических состояний — кровотечения.
2. Любое нарушение целостности и функционального состояния системы кровообращения у женщины значительно повышает риск возникновения кровотечений.

3. В первой половине беременности ведущая причина угрожающего жизни кровотечения — **внематочная беременность**. Предполагаемый объем кровопотери при разрыве маточной трубы составляет 500 мл, однако в некоторых случаях он может достигать и 2000 мл.

4. Позднее I триместра причинами дородового акушерского кровотечения являются:

- ♦ нарушение в области прикрепления плаценты (включая как нормально прикрепленную плаценту, так и плотное приращение плаценты);
- ♦ разрыв матки (спонтанный или в результате травмы). При разрыве матки по рубцу кровотечение бывает незначительным (до 200 мл); клиническая симптоматика шока обусловлена прежде всего *болевым реакцией*. Однако может иметь место и массивная кровопотеря в объеме 500–2000 мл в течение нескольких минут или часов.

5. 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%.

6. Это приводит к следующим изменениям:

- ♦ снижению вазомоторного тонуса;
- ♦ формированию низкорезистентного артериовенозного шунта в плаценте.

7. Около 20–25% материнского сердечного выброса идет на обеспечение кровотока **плацентарного шунта**, который в среднем составляет 500 мл/мин. При этом уровень кровотока в плаценте прямо пропорционален маточному перфузионному давлению и обратно пропорционален системному АД. Поэтому *любое снижение материнского сердечного выброса ведет к пропорциональному снижению перфузии плаценты*.

8. Маточные артерии чрезвычайно чувствительны к эндогенным вазопрессорным субстанциям, однако в результате влияния индуцированных беременностью стимулов на ренин-ангиотензиновую систему вазопрессорный эффект повышенных уровней ангиотензина во время беременности снижается.

9. Несмотря на снижение общего периферического сопротивления, **нагрузка на сердце возрастает**, однако **венозный приток к сердцу снижается** за счет увеличения беременной матки.

10. Наряду с повышением периферического кровотока и вазомоторной активности прекапиллярных артериол и капилляров, *в III триместре повышается проницаемость капилляров*.

11. Изменения в системе гемостаза создают *благоприятный фон для развития ДВС* и соответственно геморрагических диатезов. Таким образом, во время беременности имеет место **«повышенная готовность» к развитию шока** при наличии тех или иных пусковых факторов.

12. Во всех жизненно важных органах во время беременности кровотоки повышены, но *некоторые органы (помимо плаценты) остаются чрезвычайно уязвимыми к снижению перфузионного давления в результате геморрагического шока*. К этим органам относятся **гипофиз** (в особенности передняя доля), **почки** и **легкие**.

13. Во время беременности аденогипофиз увеличивается и нуждается в повышенном кровотоке. В условиях шока кровь шунтируется, минуя аденогипо-

физ, что может вызвать **ишемический некроз**. Впервые этот феномен описали Sheehan и Murdoch в 1938 г. как *синдром вторичного гипопитуитаризма в результате послеродового кровотечения и гипотензии*. Клинические проявления синдрома Шихана не так часты и могут широко варьировать. *Вторичная аменорея* в результате выпадения функции гонадотропных гормонов встречается чаще других признаков. В тяжелых случаях имеют место также дефицит функции других тропных гормонов.

**14.** Гиповолемия любого генеза ведет к снижению почечной перфузии, что, в свою очередь, может вести к *острому тубулярному некрозу*. Поэтому в условиях гиповолемии жизненно важно как можно более раннее возмещение объема циркулирующей крови.

**15.** Во время родового периода **гиповолемический шок возникает часто у женщин с гипертензией, индуцированной беременностью**. При этой патологии имеет место снижение внутрисосудистого объема крови, так что даже обычное незначительное кровотечение в этот период приводит к возникновению шокового состояния. При тяжелом гестозе, сопровождающимся гипертензией, объем крови, как правило, не увеличивается, что характерно для нормальной беременности. Следовательно, такие женщины не имеют протективного избытка ОЦК и более подвержены развиту гиповолемического шока при возникновении кровотечения.

**16.** **Предлежание плаценты всегда угрожает массивным и внезапным кровотечением в объеме до 1000–2000 мл** с быстрым присоединением симптомов геморрагического шока.

**17.** Классическим примером несоответствия между объемом внешней кровопотери и клинической картины шока является **преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты**. Это объясняется наличием *трех составляющих кровопотери*:

- ◆ внешней кровопотери через родовые пути;
- ◆ кровопотери в области гематомы (500–1500 мл);
- ◆ внутренней кровопотери за счет механизмов депонирования и секвестрации крови. В общей сложности объем кровопотери при такой ситуации может составлять **до 2500 мл (чаще 600)**.

**18.** **Причины кровотечений в послеродовом периоде:**

- 1) гипотония и атония матки после отделения плаценты;
- 2) акушерская травма, разрывы в области шейки матки и влагалища;
- 3) выворот матки;
- 4) приращение плаценты (placenta accreta);
- 5) эмболия околоплодными водами;
- 6) кровотечения в области послеродовых разрывов или эпизиотомии;
- 7) коагулопатии различного генеза:
  - в результате ДВС;
  - вследствие наличия врожденных или приобретенных геморрагических дефектов гемостаза.

**19.** **Гипотония и атония матки после отделения плаценты**

В нормальных условиях укорачивающиеся миометральные волокна оказывают своеобразное «лигатурное» действие вокруг сосудов плацентарного ложа. При гипотонии и атонии матки этого не происходит, что приводит к артериальному кровотечению.

*Факторы, предрасполагающие к атонии матки:*

- ◆ пролонгированные роды;
- ◆ хорионамниониты;
- ◆ избыточное введение магнезии, утеротонических препаратов;
- ◆ перерастяжение матки.

**Гипотония матки** сопровождается обильным кровотечением от 800 до 2500 мл с быстрым нарастанием клинической картины геморрагического шока, особенно при наличии гестоза.

**20. Акушерская травма, разрывы в области шейки матки и влагалища.** Травмы мягких тканей сопровождаются кровотечением различной интенсивности в зависимости от обширности повреждения. Чаще всего кровотечение бывает при разрыве шейки матки или свода влагалища с повреждением маточной артерии и крупных венозных сосудов. При этом кровопотеря может превышать 1500 мл.

**21. Причиной снижения ОЦК при беременности не обязательно являются геморрагии,** хотя они наиболее часты. Необходимо помнить о неукротимой рвоте беременных, возникающей в I триместре беременности, расстройствах желудочно-кишечного тракта, гестозах.

**22. Снижение ОЦК на 10%** не проявляется ничем, кроме некоторой тахикардии и сокращения сосудов-емкостей. **Потеря 15% ОЦК** ведет к умеренным реологическим расстройствам, компенсируемым с помощью притока в сосудистое русло тканевой жидкости в течение ближайших 2–3 ч. Гиповолемия **при сокращении ОЦК на 20%** снижает сердечный выброс и создает порочный круг. **Потеря 30% ОЦК и более** вызывает выраженные нарушения реологии крови, органические расстройства и нарушения метаболизма.

*Динамика патофизиологических изменений при геморрагическом шоке:*

1. **В первой фазе** (от момента возникновения кровотечения до первых признаков шока) развивается гиповолемия, сопровождаемая реакционной вазоконстрикцией и снижением перфузии органов и тканей. Именно во время этой фазы нарушается клеточный метаболизм, усиливается ацидоз.
2. **Вторая фаза** представляет собой период секвестрации жидкости. Количество жидкости увеличивается как во внеклеточном, так и во внутриклеточном пространстве. Продолжительность этой фазы пропорциональна остроте шока. В эту фазу может развиваться острый респираторный дистресс-синдром.
3. **Третья фаза** геморрагического шока сопровождается отрицательным водным балансом. То количество жидкости, которое было задержано во время второй фазы, начинает усиленно выводиться почками. Начало этой фазы развивается на 2–4-й день от развития шока. Нарушения течения третьей фазы свидетельствует о присоединении осложнений (обычно сепсиса) или декомпенсации хронического заболевания.

### **1.11.1. ВЗАИМОСВЯЗЬ ДВС-СИНДРОМА И ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО ШОКА**

1. В связи с блоком микроциркуляторного русла во время шока скорость кровотока в сосудах микроциркуляции заметно снижается. Это приводит к стазу и сладжу эритроцитов и образованию «монетных столбиков». Такие эритро-

циты достаточно нестойки и быстро гемолизируются с высвобождением внутриклеточного содержимого. Развивается *микроангиопатическая гемолитическая анемия*.

2. На основе компактных конгломератов эритроцитов происходит локальное тромбообразование практически по всей поверхности микроциркуляторного русла, сопровождающееся *потреблением факторов свертывания*. Образование мельчайших, но многочисленных тромбов приводит к снижению в крови основных факторов гемокоагуляции, наиболее существенно снижается концентрация фибриногена.

3. Запустевание микроциркуляторного русла приводит к *патологии эндотелиальной выстилки* сосудов микроциркуляции. Накопившиеся в эндотелиальных клетках недоокисленные продукты, кислородные радикалы нарушают метаболизм эндотелиальной клетки. Происходит разрушение мембраны и структурные повреждения эндотелия в микроциркуляторном русле. Ввиду выраженности и высокой распространенности этого явления совершается *активация тромбоцитарного звена гемостаза*, что дополнительно стимулируется развитием микрогемолита.

4. Высокая концентрация катехоламинов способствует активации тромбоцитов через их адренорецепторы. Активация тромбоцитов также стимулируется большой локальной концентрацией АДФ в области микроциркуляторного русла. В результате ишемии *эндотелиальные клетки меняют антитромботические свойства на протромботические*, что выражается снижением синтеза простаглицина и усилением синтеза тромбосана.

5. Значительная роль в образовании тромбоцитарных стазов и локальной активации тромбоцитов принадлежит скорости кровотока. Так, при шоке происходит резкое снижение скорости кровотока в сосудах микроциркуляции, что непременно ведет к повышению адгезивности тромбоцитов.

6. Вышеописанные изменения в микроциркуляторном русле есть *проявления гиперкоагуляционного синдрома*, который сам по себе не является ДВС-синдромом: нет ни распространенных тромбозов, ни кровотечений, однако свертывающая активность крови увеличивается. *Создается неблагоприятный для развития ДВС-синдрома фон*.

7. Длительно текущий (до суток) гиперкоагуляционный синдром (который является неотъемлемой частью всех шоковых состояний) может перейти в *гиперкоагуляционную фазу ДВС-синдрома*.

8. При кровопотере в ранние сроки снижается как количество эритроцитов, так и объем плазмы крови. В более поздние сроки из-за гемодилюции уровень плазмы крови восстанавливается, однако это — *неполноценная плазма: относительная концентрация факторов свертывания в ней по-прежнему низкая*. Это происходит отчасти из-за того, что функция печени значительно повреждена, и не происходит быстрого и полноценного восстановления всех факторов плазмы.

9. В акушерской практике обстоятельство, при которых развиваются кровотечения, являются и *пусковыми факторами ДВС-синдрома* не только из-за вышеуказанных причин, но и вследствие массивного выброса тромбопластиноподобных субстанций из-за повреждения тканей.

10. При преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты развивается не только массивное кровотечение, которое само по себе приводит

к шоку, но и выброс тромбопластиноподобных субстанций в общий кровоток матери, который совершенно по другому механизму вызывает развитие ДВС-синдрома.

11. Развитие ДВС-синдрома является **отягчающим обстоятельством** в патогенезе геморрагического шока: еще более ухудшается микроциркуляция, вплоть до блока микроциркуляции. На фоне частичного физиологического восстановления ОЦК появляются массивные кровотечения из поврежденных сосудов. *ДВС-синдром при геморрагическом шоке является конечным фактором, предпосылкой к развитию синдрома полиорганной недостаточности.*

### **Особенности течения акушерского гиповолемического шока. Принципы диагностики и терапии**

1. Акушерский гиповолемический шок имеет **особенности течения**, которые отличают его от гиповолемического шока в практике врачей других специальностей.

2. Это объясняется особенностями гемодинамики, а также функционирования других систем организма в результате существования уникальной системы «мать-плод».

3. Существуют такие понятия как «шоковая плацента», «шоковая матка» и «антенатальный шок плода» как проявление полиорганной недостаточности в условиях шока у беременных.

4. Благодаря адаптационным механизмам в сердечно-сосудистой системе, системе крови и гемостаза при физиологическом течении беременности потеря крови в объеме по меньшей мере 500,0 мл (вплоть до 1000,0 мл) не сопровождается какими-либо значительными нарушениями жизненно важных органов и систем.

5. В условиях патологического течения беременности такая кровопотеря может стать критической и вызвать гиповолемический шок вследствие изначально предсуществующей гиповолемии (при гестозе, гипертензии беременных и гестационном диабете, анемии и дегидратации).

6. В акушерстве часто объем кровопотери не соответствует и не определяет масштаба происходящих нарушений, которые, как правило, более значительные и быстро способствуют развитию картины шока.

7. В акушерстве часто кровотечения и развитие гиповолемического шока носят внезапный характер и обуславливают высокую частоту материнской смертности.

#### **8. Классический ответ на кровопотерю включает:**

- а) фазу компенсации;
- б) фазу декомпенсации;
- в) фазу клеточных нарушений и высокого риска смерти (полиорганной недостаточности).

## **1.12. ДВС-СИНДРОМ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Наиболее часто ДВС в гинекологической практике встречается у онкологических пациентов. ДВС часто наблюдается при раке яичников, при этом иногда имеет место гемолитическая анемия, а также при метастатическом раке матки.



Рак молочной железы также может осложниться ДВС. Очень часто возникает ДВС-синдром при аденокарциноме органов малого таза.

Хотя тромбозы — наиболее частая гемостазиологическая патология, осложняющая течение онкогинекологических заболеваний, а кровотечения чаще ассоциированы с острыми лейкомиями, геморрагические проявления могут представлять собой значительную клиническую проблему у пациентов с солидными опухолями. Внутрисосудистая коагуляция имеет место у многих онкологических пациентов и манифестирует различными клиническими проявлениями, наиболее тяжелыми формами являются острый, фульминантный ДВС с катастрофическим кровотечением и тромбозами. ДВС у онкологических больных манифестирует в хронической или фульминантной формах. При фульминантном ДВС клинические проявления развиваются в первую очередь в местах проведения инвазивных процедур, внутривенных инъекций, подключичных катетеров, катетеров печеночной артерии. Хотя данные локализации — наиболее частые, более опасными и жизнеугрожающими являются внутричерепные и легочные кровотечения. Фульминантный ДВС часто осложняет такую патологию, как рак матки, молочной железы и яичников. Начало химиотерапевтического лечения часто является триггерным механизмом развития ДВС. У большинства пациентов с диссеминированной солидной опухолью имеют место лабораторные или клинические признаки ДВС, у многих пациентов присутствуют только лабораторные признаки при отсутствии клинических. В данной ситуации необходим мониторинг показателей свертывания для подтверждения прогрессирования ДВС и начала лечения. У пациентов с диссеминированными опухолями при развитии фульминантного, подострого или хронического ДВС возникают различные клинические проявления: локальные или распространенные тромбозы, тромбоэмболии, минимальные или профузные кровотечения или комбинация вышеперечисленных явлений.

У пациентов с аденокарциномой гинекологической сферы механизм ДВС может быть отличным от других опухолей. Секретируемый клетками аденокарциномы муцин может вызвать неферментную активацию факторов X и Xa. Это приводит к системной генерации тромбина и впоследствии является причиной фульминантного или подострого ДВС. Этот механизм также может приводить к тромбозам.

Системное высвобождение некротической опухолевой ткани и энзимов с прокоагулянтной или фосфолиппротеиноподобной активностью может активировать ранние фазы коагуляции и активации тромбоцитов. Так, многие опухоли подвергаются неоваскуляризации. В результате этого процесса формируется патологичная абнормальная эндотелиальная выстилка сосудов, которая является причиной высвобождения тромбоцитов или генерации факторов XIIa и XIa с последующей прокоагулянтной активацией и развитием ДВС. Другой триггерный механизм ДВС у онкологических пациентов — имплантация брюшинно-венозного шунта LeVein-Denver при злокачественном асците. Пациенты с асцитом злокачественной этиологии должны быть тщательно отобраны и подготовлены к этой процедуре. Если асцитическая жидкость содержит большое количество злокачественных опухолевых клеток, постановка шунта LeVein не эффективна, не влияет на качество жизни и часто приводит к развитию ДВС.

Выделяют три основных патофизиологических эффекта опухолевых клеток на систему гемостаза.

1. *Цитокины (фактор некроза опухолей — ФНО):*

- ФНО в избыточном количестве продуцируется различными опухолевыми клетками. Под его влиянием происходит активация эндотелиоцитов, увеличивается количество рецепторов адгезии на их поверхности, усиливается синтез и продукция фактора Виллебранда.
- ФНО вызывает выраженное *увеличение тромбопластиновой прокоагулянтной активности, одновременно угнетая антикоагуляционное звено*. Отмечено выраженное изменение фибринолитического потенциала под влиянием ФНО — уменьшение продукции эндотелиальными клетками активатора плазминогена тканевого типа (t-PA) и нарастание синтеза ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1).

2. *Комплексы «тромбоцит—опухолевая клетка»:*

- Тромбоциты, циркулирующие в крови в неактивном состоянии, включаются в комплексы **«тромбоцит—опухолевая клетка»** и подвергаются ряду морфологических и биохимических изменений в присутствии раковых клеток.
- Специфические гликопротеины на поверхности тромбоцитов могут связывать фибриноген, фибрин, фактор фон Виллебранда, которые инициируют их адгезию и агрегацию, ведут к повышенной инкорпорации тромбоцитов в опухолевые клетки.
- Тромбоциты способны синтезировать аденозиндифосфат, который необходим для экспрессии на тромбоцитах **рецептора GpIIb/IIIa**, связывающегося с фактором Виллебранда, и активировать метаболизм простагландинов.
- Ведущая в реализации первичного гемостаза адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов осуществляется через **производные арахидоновой кислоты**. Из нее образуются простагландины, а из них в тромбоцитах — мощный агрегирующий агент тромбоксан, а в сосудистой стенке — основной ингибитор агрегации — простациклин.
- Одновременно происходит адсорбция факторов системы гемостаза, активация фактора XII, который запускает процесс свертывания крови и активацию фибринолитической системы. **С этого момента открываются возможности для развития нарушений в системе гемостаза по типу ДВС:** в результате адгезии и инфильтрации сосудистой стенки происходит задержка циркулирующих комплексов в мелких кровеносных сосудах, образуются микротромбы, что ведет к дисфункции многих органов.
- Клинически наиболее большое значение имеют такие последствия микротромбоза, как *повреждение эритроцитов, гипоксия, нарушение иннервации, олигурия и уменьшение сердечного выброса*. Вторичная активация кининовой системы и повреждение тромбоцитов ведут к *метаболическому ацидозу и гипотензии*, а прогрессирующая тромбоцитопения — к истощению системы свертывания крови с развитием *геморрагических осложнений*.
- Активация коагуляционного звена гемостаза реализуется преимущественно **по внешнему механизму процесса свертывания крови**, т.е.

путем воздействия тканевого тромбопластина и т. н. раковых прокоагулянтов на факторы VII и X.

- Многие виды опухолей продуцируют и выделяют в кровь большое количество ТФ, а также особых «**раковых прокоагулянтов**», обладающих способностью активировать как фактор VII, так и фактор X. У многих онкологических больных значительно повышено содержание в плазме крови тканевого тромбопластина и фактора V.
- Описан раковый прокоагулянт — **цистеиновая протеаза** с прямой активностью X фактора, продуцируемый многими видами карцином человека.

Кроме того, у больных злокачественными новообразованиями часто обнаруживается повышенное содержание в плазме крови факторов V, VII, VIII и фибриногена.

### 3. Система фибринолиза:

- Система фибринолиза играет важнейшую роль в распространении ракового процесса: с ее помощью осуществляется миграция раковых клеток, облегчается их питание и рост.
- Клетками опухоли экспрессируются много фибринолитических белков, включая плазминоген, урокиназу, рецепторы урокиназы. Опухолевые клетки также осуществляют экспрессию активаторов плазминогена, в результате чего увеличивается фибринолитическая активность.
- **Активаторы плазминогена способны стимулировать опухолевой рост** через связывание ростового фактора, образование коллагеназы из проколлагеназы, что способствует местному распространению опухоли, повышенному выходу клеток из первичного очага и поступлению их в кровоток, а коагулопатический синдром будет вести к образованию и задержке опухолевых эмболов.
- **Высокая**, в сравнении с нормальной тканью, тромбопластическая и/или **фибринолитическая активность опухолевых клеток**, приводит к внесосудистому внутриклеточному и межклеточному свертыванию (в нео- и паранеопластической ткани), а затем и ДВС.
- **Злокачественная опухоль**, являясь, с одной стороны, источником гиперпродукции тромбопластических веществ, «запускает» ДВС-синдром, а с другой — способствует оседанию окутанных фибрином опухолевых клеток в микроциркуляторном русле и возникновению метастазов.

## 1.13. ДВС-СИНДРОМ В ОНКОЛОГИИ. ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ (НМГ) В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Взаимосвязь между онкологическими заболеваниями и тромбозом известна более одного столетия. Возникновение тромбоземболии как частого осложнения злокачественных заболеваний впервые было описано Арманом Труссо в 1865 г.

Почти в то же время возможная взаимосвязь между механизмами свертывания и распространением метастазов была описана Бильротом в 1878 г. В настоящее время известна следующая взаимосвязь между системой гемостаза и неопластическим процессом:

- ◆ злокачественные опухоли приводят к протромботическому дисбалансу в системе гемостаза;
- ◆ протромботические механизмы способствуют росту и диссеминации опухоли (прогрессия).

Пациенты со злокачественными опухолями подвержены значительному риску тромбоза, часто во время химиотерапии или операций. Тромбозы могут провоцироваться использованием венозных катетеров и противоопухолевых препаратов.

Часто у пациентов с раком имеют место патологические показатели лабораторных тестов на свертывание, даже при отсутствии клинических проявлений тромбоза или кровотечения. Результаты лабораторных исследований у данных пациентов демонстрируют процесс образования фибриновых сгустков (гиперкоагуляция). Патогенез тромбофилии при раке — мультифакториальный. Однако значительную роль в этом процессе играет способность раковых клеток взаимодействовать и активировать гемостатическую систему пациента, противоопухолевая терапия [Falanga A., 2003].

Экспериментальные исследования показали, что фибрин и другие коагуляционные белки вовлечены в процесс роста и диссеминации раковых клеток.

#### **Клинические аспекты**

Тромбозы у пациентов со злокачественными новообразованиями могут возникать как в венозном, так и в артериальном русле [Rickles F.R. et al., 2001]. Венозные тромбозы часто являются причиной летального исхода у данных пациентов. Тромбозы глубоких вен нижних конечностей — наиболее частая клиническая манифестация. Следующее место по частоте возникновения — вены верхних конечностей, тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), тромбозы центрального синуса и поверхностные тромбозы. Зачастую тромботические осложнения имеют место при системном вовлечении системы свертывания, а именно при ДВС.

#### **Бессимптомные (скрытые) новообразования**

Тромбозы могут быть самым ранним клиническим проявлением бессимптомно протекающего онкологического процесса. Так, в 1992 г. Прандони (Prandoni) и соавт. провели исследование 250 пациентов без диагноза злокачественного новообразования, но с первым эпизодом венозной тромбоза (ВТЭ) в анамнезе. Исследование показало, что пациенты с «идиопатическими» эпизодами ВТЭ имели в 4–7 раз более высокую вероятность того, что у них в течение первого года после ВТЭ диагностируют злокачественное новообразование по сравнению с пациентами, у которых ВТЭ возникает по известной причине (врожденная тромбофилия, хирургическое вмешательство, прием оральных контрацептивов, беременность и др.) [Prandoni P. et al., 1992].

#### **Тромботические состояния, ассоциированные со злокачественными опухолями**

Клиническая манифестация тромботических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями может варьировать от локальных (тромбозы глубоких вен конечностей — наиболее часто при солидных опухолях) до

системных проявлений (ДВС) с повышенным потреблением факторов свертывания и тромбоцитов, что чаще имеет место при лейкемии [Barbui T. et al., 1998] или распространенном метастатическом процессе.

#### *Манифестация тромбозов в венозном русле*

- ◆ тромбозы глубоких вен
- ◆ ТЭЛА
- ◆ тромбозы вен внутренних органов

#### *Манифестация тромбозов в артериальном русле*

- ◆ окклюзия цереброваскулярных артерий
- ◆ окклюзия периферических артерий
- ◆ небактериальный тромботический эндокардит

#### *Системные синдромы*

- ◆ ДВС
- ◆ тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- ◆ системные венозные тромбозы

#### **Исходы**

Тромботические осложнения усугубляют течение основного заболевания, могут стать причиной летального исхода. У пациентов со злокачественными новообразованиями тромбозы глубоких вен конечностей могут возникать вторично, в связи с длительным постельным режимом, травмами, хирургическими вмешательствами [Prandoni P. et al., 1992]. Причем риск возникновения вторичных тромбозов у данной группы пациентов значительно повышен по сравнению с пациентами без онкологической патологии [Falanga A., 1999]. Терапевтическое лечение злокачественных новообразований может ухудшить тромбофилический статус пациента и повышает риск тромботических осложнений.

#### **Лабораторная диагностика**

Даже в отсутствие тромбоза и до начала лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями имеют место многочисленные нарушения в системе гемостаза, характерные для процесса гиперкоагуляции.

#### *Обычные лабораторные тесты*

- ◆ повышение уровней факторов свертывания (V, VIII, IX, X), фибриногена
- ◆ повышение уровней ПДФ и Д-димера
- ◆ тромбоцитоз

В двух проспективных клинических исследованиях было отмечено:

- ◆ повышение уровня ПДФ в 8% случаев и уровня тромбина в 14% случаях (ретроспективная оценка)
- ◆ повышение уровня фибриногена в 48% и количества тромбоцитов в 36% случаев (ретроспективная оценка)
- ◆ повышение уровней вышеуказанных лабораторных показателей коррелировало со степенью прогрессирования заболевания
- ◆ активация системы свертывания имела место в отсутствие ДВС или манифестного тромбоза

**Лабораторные тесты, позволяющие диагностировать субклиническую или гиперкоагуляционную фазу ДВС:**

- ◆ белки, образующиеся в процессе протеолитической активации проэнзимов в активные энзимы (фрагменты протромбина F1+2, фрагменты активации протеина С, фрагменты активации факторов IX и X, фибринопептид А)

- ◆ энзимингибирующие комплексы, образующиеся в процессе активации коагуляции и фибринолитической системы [комплексы тромбин—анти-тромбин (ТАТ), комплексы плазмин—антиплазмин (РАР)]

- ◆ продукты деградации фибрина (Д-димер)

Другие маркеры служат для определения активации клеточных компонентов системы свертывания, включающих тромбоциты, лейкоциты и эндотелиальные клетки.

*Циркулирующие маркеры активации системы гемостаза*

#### **Коагуляция**

Активированный фактор VII (FVIIa)

Комплекс тромбин—анти тромбин (ТАТ)

Фрагменты протромбина F1+2

Фибринопептиды А и В

#### **Фибринолиз**

Активатор плазминогена тканевого типа (t-PA)

Ингибитор активатора плазминогена типа I (PAI-1)

Плазминоген

Комплекс плазмин—антиплазмин (РАР)

Продукты деградации фибрина (ПДФ)

Растворимый фибрин

Д-димер

#### **Тромбоциты**

$\beta$ -тромбоглобулин

Фактор тромбоцитов 4 (PF4)

Тромбоксан A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)

Растворимый P-селектин

Мембранные CD62, CD63

#### **Лейкоциты**

*Моноциты*

Мембранный тканевой фактор (mTF)

s-Тканевой фактор

*Нейтрофилы*

Мембранный CD11b

Эластаза

Миелопероксидаза

#### **Эндотелий**

Тромбомодулин

Фактор фон Виллебранда

t-PA

PAI-1

s-E-селектин

s-VCAM и s-ICAM-1

Ингибитор тканевого фактора (TFPI)

Было проведено достаточно большое количество исследований, целью которых было определение корреляции значений плазменных маркеров с продолжительностью жизни пациентов с различными новообразованиями. Так, в одном из исследований было определено, что уровни ТАТ, мономеров фибрина

и Д-димера могут играть прогностическую роль в качестве показателей выживаемости от 1 до 3 лет. Прогностическая ценность ТАТ и PAF была исследована в случае с раком легких. Уровень PAF плазмы показал прогностическую ценность в определении летального исхода в течение 5 дней после операции у пациентов с раком пищевода.

### **Патогенетические механизмы**

Активация коагуляции у онкологических пациентов происходит с участием множества различных механизмов. Общие механизмы связаны с ответом организма на опухолевую прогрессию: продукцию парапротеинов, воспаление, некроз, гемодинамические нарушения [Falanga A. et al., 2003]. Специфические механизмы обусловлены рядом протромботических субстанций, экспрессирующихся опухолевыми клетками. Кроме того, важная роль в онкологически обусловленных тромботических осложнениях принадлежит прокоагулянтным эффектам, усиливающимся под влиянием противоопухолевой терапии [Vertomei M.C., 1990].

### **Механизмы активации коагуляции у онкологических пациентов**

Даже при отсутствии клинических симптомов, практически у всех пациентов имеют место лабораторные сдвиги в сторону прокоагулянтной активации, что является показателем субклинической активации свертывания (стадия гиперкоагуляции). Различные факторы (общие, опухольспецифические, противоопухолевые препараты) конкурируют за участие в процессе активации коагуляции и тромботическую манифестацию у онкологических пациентов. На схеме 1.8 ниже представлены механизмы активации коагуляции при онкологических заболеваниях.

#### **А. Протромботические механизмы опухолевых клеток**

Опухолевые клетки взаимодействуют и активируют систему гемостаза посредством различных механизмов:

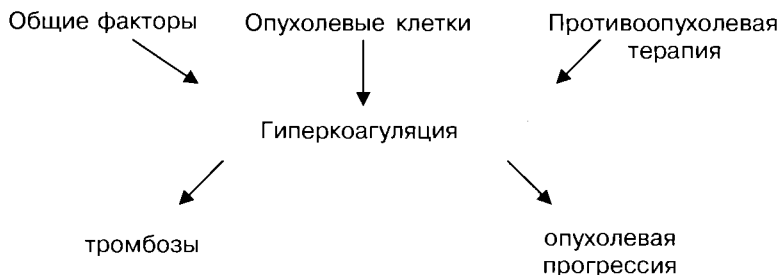
- ◆ выработка опухолевыми клетками прокоагулянтов, фибринолитических протеинов, провоспалительных и проангиогенных цитокинов;
- ◆ прямое взаимодействие опухолевых клеток с сосудами и клетками крови пациента (эндотелиальными клетками, лейкоцитами и тромбоцитами) с помощью адгезивных молекул.

#### **Протромботические свойства опухолевых клеток**

*Экспрессия прокоагулянтов, непосредственно активирующих коагуляцию*

- ◆ тканевой фактор
- ◆ опухолевые прокоагулянты

Схема 1.8. Механизмы активации коагуляции у онкологических пациентов



*Выброс провоспалительных и проангиогенных цитокинов, стимулирующих протромботический потенциал эндотелиальных клеток*

- ◆ интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ )
- ◆ фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )
- ◆ сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)
- ◆ фактор роста фибробластов (FGF)

*Экспрессия фибринолитических протеинов*

- ◆ t-PA, u-PA, PAI-1, PAI-2, u-PAR

*Экспрессия адгезивных молекул к сосудам*

- ◆ интегрины
- ◆ селектины
- ◆ иммуноглобулины

### ***A1. Прокоагулянтное действие***

Опухолевые клетки экспрессируют различные типы прокоагулянтов, например:

- ◆ тканевой фактор;
- ◆ опухолевый прокоагулянт.

Действие других прокоагулянтов:

- ◆ рецептор фактора V, ассоциированный с везикулами плазматических мембран опухолевых клеток, ускоряет сборку протромбиназного комплекса;
- ◆ аналог действия фактора VIII, способствует перекрестному связыванию фибрина.

*Тканевой фактор* — трансмембранный гликопротеин, образующий комплекс с фактором VII (FVII/FVIIa). Комплекс ТФ—FVIIa запускает коагуляционный каскад посредством протеолитической активации факторов IX и X. ТФ — прокоагулянт, экспрессирующийся нормальными клетками (в т.ч. макрофагами, моноцитами, эндотелиальными клетками), которые не вырабатывают ТФ в обычных условиях, но начинают его экспрессировать в ответ на провоспалительные стимулы (интерлейкин-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , бактериальный эндотоксин). Злокачественные клетки отличаются от нормальных тем, что они постоянно экспрессируют ТФ, даже при отсутствии стимулов.

*Опухолевый прокоагулянт* (ОП) — цистеиновая протеиназа, активирует фактор X независимо от FVII. ОП обнаруживается в неопластических клетках и амниохорионических тканях, но полностью отсутствует в клетках, прошедших нормальную дифференцировку.

### ***A2. Фибринолитическое действие***

Опухолевые клетки могут экспрессировать все белки фибринолитической системы, включая активаторы плазминогена как урокиназного (u-PA), так и тканевого типа (t-PA), а также их ингибиторы PAI-1 и PAI-2. На мембранах опухолевых клеток находится рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (u-PAR), который ускоряет активацию фибринолитического каскада.

### ***A3. Действие цитокинов***

*Обратная регуляция антикоагулянтной активности*

Опухолевые клетки вырабатывают большое количество цитокинов и хемокинов, которые могут влиять на антипротромботическую активность клеток [Kuenen B.C. et al., 2002]:



- ◆ провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ );
- ◆ проангиогенные цитокины (VEGF, bFGF).

Так, цитокины могут индуцировать экспрессию ТФ эндотелиальными клетками. Также они регулируют экспрессию тромбомодулина (антикоагулянта, экспрессирующегося эндотелиальными клетками). Прямая регуляция экспрессии ТФ и обратная — экспрессии ТМ приводит к повышению протромботического потенциала сосудистой стенки.

#### *Деактивация фибринолиза*

Вышеуказанные цитокины стимулируют продукцию PAI-1 эндотелиальными клетками, в результате чего наблюдается ингибирование фибринолиза. Кроме того, цитокины усиливают адгезивный потенциал сосудистой стенки посредством изменения адгезивных молекул эндотелиальных клеток, которые становятся более чувствительными к привлечению и адгезии опухолевых клеток, что способствует их экстравазации.

#### *Прокоагулянтные свойства*

Опухолевые клетки и цитокины индуцируют экспрессию моноцитарного ТФ, что также способствует повышению активности свертывающей системы при опухолевом процессе.

Цитокины и хемокины, вырабатываемые опухолевыми клетками, обладают митогенными и хемоаттрактантными свойствами в отношении полиморфно-ядерных лейкоцитов. Эти клетки секретируют протеолитические ферменты, повреждающие эндотелиальную выстилку сосудов, и вырабатывают дополнительное количество цитокинов и хемокинов, что способствует опухолевому росту, ангиогенезу, метастатической диссеминации по венозной или лимфатической системе. Кроме того, они синтезируют VEGF, индуцирующий прокоагулянтную активность ТФ.

#### ***A4. Клеточные адгезивные молекулы***

В процессе гематогенной диссеминации опухолевые клетки непосредственно взаимодействуют с эндотелиальными клетками, тромбоцитами и лейкоцитами. Эти взаимодействия происходят с помощью клеточных адгезивных молекул (интегринов, селектинов и семейства иммуноглобулинов). Интегриновые адгезивные молекулы способствуют прикреплению и миграции клеток в окружающий экстрацеллюлярный матрикс. Адгезивные молекулы играют ключевую роль в регуляции опухолевого роста и метастазирования, а также опухолевого ангиогенеза. Селектины — медиаторы инициального взаимодействия между циркулирующими лейкоцитами и активированным эндотелием, а также медиаторы адгезивных реакций опухолевых клеток в процессе малигнизации.

Взаимодействие опухолевых клеток с эндотелиоцитами в патогенезе тромбоза при опухолевом процессе подразумевает локализованную активацию свертывания и тромбообразования. Опухолевые клетки, фиксированные к эндотелию, вырабатывают цитокины, обладающие протромботической и проангиогенной активностью. Адгезия опухолевых клеток к лейкоцитам и эндотелиоцитам представляет собой первый шаг в процессе клеточной миграции и экстравазации.

Тромбоциты также играют важную роль в диссеминации опухолевых клеток по кровяному руслу. Тромбоциты ускоряют адгезию и миграцию опухолевых клеток через сосудистую стенку посредством различных механизмов, например имеет место образование цитоплазматических мостиков между клетками опухоли и эндотелиоцитами.

Опухолевые клетки могут активировать тромбоциты напрямую или посредством выброса проагрегаторных медиаторов, таких как АДФ, тромбин и катепсинаподобная цистеиновая протеиназа. После активации происходит агрегация тромбоцитов и выброс их гранул. Это видно при определении повышенных плазменных уровней  $\beta$ -тромбоглобулина и PF4, а также мембранных антигенов на поверхности тромбоцитов — CD62P и CD63 у онкологических пациентов.

Кроме того, активированные тромбоциты высвобождают VEGF и PDGF, которые играют важную роль в процессе опухолевого неоангиогенеза.

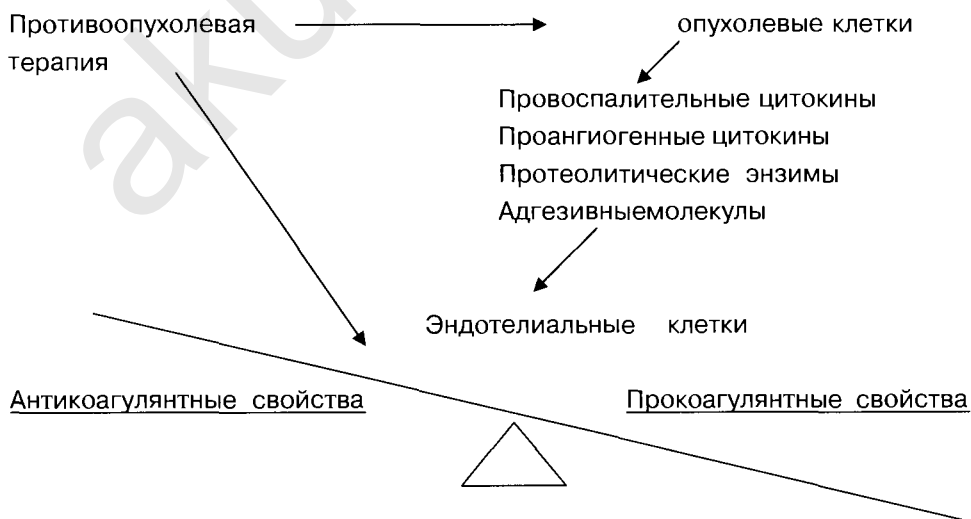
#### **Протромботические механизмы при противоопухолевой терапии:**

- ◆ высвобождение прокоагулянтов и цитокинов из поврежденных клеток;
- ◆ непосредственное токсическое действие медикаментов на эндотелий;
- ◆ индукция моноцитарного тканевого фактора;
- ◆ снижение уровня физиологических антикоагулянтов (антитромбина, протеинов С и S);
- ◆ апоптоз.

Опухолевые клетки под повреждающим воздействием противоопухолевых препаратов начинают высвобождать растворимые медиаторы (провоспалительные и проангиогенные цитокины, протеолитические ферменты), которые могут воздействовать на эндотелиальные клетки, изменяя их нормальное антипротромботическое и антиадгезивное состояние или повреждая эндотелиальную выстилку, приводя к обнажению клеточного эндотелиального матрикса, обладающего высокой прокоагулянтной активностью. Кроме того, противоопухолевые препараты могут регулировать экспрессию адгезивных молекул опухолевыми клетками, которые начинают проявлять повышенную адгезивную способность.

На схеме 1.9 представлено влияние свойств опухолевых клеток и противоопухолевой терапии на формирование протромботического потенциала при опухолевых заболеваниях.

**Схема 1.9. Влияние свойств опухолевых клеток и противоопухолевой терапии на формирование протромботического потенциала при опухолевых заболеваниях**



## **Профилактика и лечение тромбозов у онкологических больных**

### *Профилактика венозных тромбоэмболий*

Онкологические пациенты находятся в группе повышенного риска возникновения «вторичной» ВТЭ в специфических ситуациях (хирургическое вмешательство, иммобилизация, центральный венозный катетер) [Verso M. et al., 2003].

Преоперативная профилактика с помощью низких доз нефракционированного гепарина или фиксированной дозы низкомолекулярного гепарина служит эффективной профилактикой постоперационных ВТЭ [Lee A.Y.Y. et al., 2003]. В течение месяца после операции также рекомендуется проводить аналогичную профилактику ВТЭ.

Лечение ВТЭ у онкологических пациентов аналогично таковому у неонкологических. Низкомолекулярный гепарин в течение 7 дней [Zacharski L.R. et al., 1998], затем переход на антагонисты витамина К (3 мес.).

**Осложнения.** Прием пероральных антикоагулянтов остается проблемой у онкологических пациентов с ВТЭ, он ассоциирован с рядом нежелательных эффектов и повышенной вероятностью геморрагических осложнений по сравнению с неонкологическими больными.

## **1.14. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ НМГ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Гепарин по-прежнему остается наиболее универсальным парентеральным антикоагулянтом и в ряде случаев препаратом выбора в процессе профилактики и лечения венозного и артериального тромбоэмболизма и ряда заболеваний. Популярность его во многом объясняется хорошим антикоагулянтным, противотромботическим и некоторым антитромбоцитарным эффектом, быстрым началом действия при внутривенном введении, возможностью управлять дозой и сравнительно простым методом контроля.

Противопоказанием 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 гепарин-зависимых 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. То же касается протеолиза факторов коагуляции при тромболитической терапии.

В клинических условиях гепарин в основном применяют:

1. В низкой дозировке в виде подкожных инъекций для профилактики венозного тромбоза.
2. Внутривенно в стандартной дозе для лечения клинической тромбоэмболии.
3. В качестве общего антикоагулянта для поддержания текучести крови в условиях искусственного кровообращения при коронарной ангиопластике и пр.

Применение гепаринов в онкологической практике важно не только для профилактики тромбозов и эмболии. К положительным эффектам гепарина кроме антикоагулянтного действия следует отнести его способность ингибировать ростовые факторы, тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток, рост и метастазирование опухолевых клеток. Ингибируя медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, калликреин), гепарин оказывает противовоспалительное действие, а активируя липопротеиновую липазу — антиатерогенное действие за счет снижения содержания в крови липопротеидов низкой плотности. Жорж Мате подчеркивает, что современная онкология оснащена тремя видами лечения: 1) хирургическим; 2) лучевым; 3) лекарственным (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия). В настоящее время абсолютное большинство авторов полагают, что «исходя из значимости ряда факторов системы гемостаза в наборе биомассы опухоли при ее росте, в патогенезе метастазирования, высокой частоты тромбоэмболии у онкологических больных и данных о том, что тромбоз является второй причиной их смерти, установлено, что лекарственная коррекция системы гемостаза — это четвертый вид лечения онкологических больных».

До сегодняшнего момента остается открытым вопрос о сроках и продолжительности антикоагулянтной терапии гепаринами (как НФГ и НМГ). В мировой литературе можно встретить мнение авторов, высказывающих опасение, что при активации противосвертывающей системы гепаринами накануне операции, хоть и создаются неблагоприятные условия для роста новообразований и формирования метастазов из отделившихся раковых клеток, однако устанавливается благоприятная ситуация для их активной диссеминации. Предложено на первом дооперационном этапе нормализовать функциональное состояние системы гемостаза, без активации ее противосвертывающего звена. После радикального удаления опухоли, когда нет опасности диссеминации раковых клеток, предлагается проводить антикоагулянтную терапию, и активация антисвертывающих факторов будет способствовать усилению противоопухолевой устойчивости организма.

Но большинство авторов считают более целесообразным именно предоперационное профилактическое применение гепаринов у онкологических больных с умеренным и высоким риском тромбгеморрагических осложнений, так как в условиях активации противосвертывающей системы адгезия циркулирующих раковых клеток снижена, в то время как дополнительная активация свертывающей системы в условиях оперативного вмешательства обусловлена следующими факторами: 1) травмой (нарушением целостности тканей и сосудов); 2) наркозом и 3) иммобилизацией в состоянии миорелаксации.

Эффекты гепарина на опухоль подразделяются на три категории:

- 1) прямой противоопухолевый эффект;
- 2) антиангиогенный эффект;
- 3) иммуномодулирующий эффект.

Отличительным свойством неопластических клеток является нарушение нормальных морфогенетических реакций — потерей контактного торможения размножения, приобретением способности к пролиферации независимо от прикрепления к субстрату, изменениями адгезионных взаимодействий, формы и подвижности клеток и т. д. Именно эти нарушения вместе с некоторыми дру-

гими свойствами, в частности способностью секретировать протеолитические энзимы и ангиогенные факторы, определяют инвазивный характер роста — проникновение в окружающие здоровые ткани, а впоследствии и метастазирование (образование вторичных очагов опухолевого роста).

Первично поражается базальная мембрана и внеклеточный матрикс — сложная динамическая структура, состоящая из белков, глюкозаминогликанов и протеогликанов. Опухолевые клетки и клетки стромы взаимодействуют друг с другом, что приводит к сбою нормальных гомеостатических отношений и стимуляции экспрессии поврежденного (абберантного) гена, что, в конечном счете, ведет к неконтролируемому росту опухоли и пролиферации.

Первостепенную роль в возникновении указанных выше нарушений морфогенетических реакций играют изменения функции протоонкогенов и/или опухолевых супрессоров. Гепарин способен регулировать экспрессию некоторых онкогенов в экспериментальных моделях. Bennett и коллеги продемонстрировали ингибицию онкогена *c-myc* гепарином в сосудистых гладкомышечных клетках. В других публикациях было показано, что экспрессия *c-fos* ингибировалась гепарином в мезангиальных клетках почки крысы, культуральных бычьих эндотелиальных клетках и мышечных фибробластах. В присутствии сыворотки гепарин ингибировал пролиферацию как нормальных, так и содержащих гены *v-erb-B* и *v-sis* NIH3T3 клеток. Regelson доказал в эксперименте непосредственное взаимодействие гепарина с факторами роста, ферментами и структурными белками в пределах внеклеточного матрикса и клеточной поверхности.

Свободный гепарин конкурирует со связанным клеткой сульфатом гепарана в составе протеогликанов на этапе связывания с рядом белков и может высвобождать его из клеточной связи. Свободный гепарин способен замещать клеточный протеогликан и способствовать связыванию клеточного фактора роста. Терапевтические концентрации гепарина в кровеносной системе запускают многофазные процессы, такие как системное высвобождение b-FGF и гепацитарного фактора роста и фактора некроза опухоли.

В дополнение к взаимодействию с факторами роста, гепарин также взаимодействует со многими структурными белками внеклеточного матрикса типа тромбоспондина, коллагена, фибронектина и ламинина, с соответствующими им поверхностными рецепторами клеток и с ферментами и их ингибиторами. Гепарин прикрепляется к поверхности различных клеток, включая тромбоциты, гладкомышечные клетки, лимфоциты, моноциты, полиморфно-ядерные лейкоциты (PMNS) и эндотелиальные клетки, таким образом, изменяя адгезивную способность этих клеток. В эксперименте гепарин стимулирует апоптоз нейтрофилов в периферической крови и опухолевых клеток — клеточная линия Тега 2, и может способствовать развитию дифференцировки в клеточной линии лейкемии HL-60.

Однако, по данным других авторов, на первичных культурах клеток гепатоцитов крысы, гепарин ингибировал запрограммированную гибель клеток, т. е. апоптоз. Wright и коллеги обнаружили, что гепарин ограничивает активность нового фермента, который инициировал фрагментацию ДНК в преобразованных клетках, подвергающихся апоптозу. Ингибирование этого фермента может объяснить, почему гепарин подавляет апоптоз в некоторых экспериментальных моделях. Также доказано наличие ингибирующего влияния гепарина на кле-

точную миграцию и хемотаксис, и ингибицию пролиферации гладкомышечных клеток сосудов.

Большое количество исследований посвящено действию гепарина при модулированной устойчивости к многочисленным препаратам и изменению изначальной устойчивости опухолевых клеток к цитотоксической химиотерапии. При использовании родамина 123 Маia и коллеги наблюдали, что гепарин реверсировал фенотип MRD в различных линиях клеток лейкемии. Это исследование предлагает потенциальный механизм, по которому гепарин способствует действию химиотерапии.

В экспериментах на животных было показано, что именно НМГ в существенно большей степени, чем нефракционированный гепарин индуцируют апоптоз.

Большое значение имеет также влияние гепарина на межклеточные взаимодействия, в частности, гепарин блокирует экспрессию Р-селектинов на поверхности тромбоцитов, а также затрудняет их связь со специфическими лигандами, что в значительной степени затрудняет процесс взаимодействия последних с раковой клеткой.

Появляющиеся опухоли не могут вырасти более нескольких миллиметров в диаметре без того, чтобы вызвать новообразование сосудов, которые обеспечивают адекватное кровоснабжение. Ангиогенез требуется для роста и метастазирования злокачественных опухолей. Ангиогенез управляется разнообразными факторами, включая сосудистый фактор роста эндотелия (СФРЭ) и антиангиогенный тромбоспондин. Была обнаружена связь между уровнем ТФ и ангиогенной активностью, а также с уровнем СФРЭ. Имеется несколько механизмов, через которые гепарин может влиять на процесс ангиогенеза. Во-первых, антиангиогенный эффект гепарина зависит от его способности ингибировать лимфоцитарную гепараназу — фермент, обуславливающий инвазию опухолевой клетки и процесс метастазирования, внеклеточную супероксиддисмутазу и сиалидазу клеточной поверхности. Кроме того, другие полианион-связывающие ферменты типа обратной транскриптазы и терминальной дезоксирибонуклеотид трансферазы ингибируются гепарином *in vitro*. Во-вторых, свободный гепарин может или увеличивать или уменьшать пролиферацию эндотелиальных клеток в зависимости от условий эксперимента, большинство данных указывает, что действие происходит через мобилизацию и стабилизацию ангиогенных факторов роста, находящихся во внеклеточном матриксе.

Имеются два ключевых фермента, а именно тромбин и u-PA, которые играют решающую роль в усилении прогрессии многих опухолей у животных и человека. Тот факт, что гепарин может оказывать влияние на опухолевые клетки, ингибируя тромбин или u-PA подтверждается несколькими исследованиями. Гепарин усиливает инактивацию тромбина через PAI-1, HC II, PCI и антиромбин и способствует антикоагулянтной активности активированным протеином С. Гепарин оказывает комплексное влияние на u-PA. Он перемещает u-PA с поверхности клетки в культуральную среду *in vitro*, увеличивая экспрессию гена u-PA в эндотелиальной клетке, и взаимодействует с каталитической областью u-PA, чтобы увеличить активацию плазминогена.

По мнению ряда исследователей, антиметастатические свойства гепарина связаны с его способностью вызывать повышение реактивности лимфоцитов

и усиленную их агрегацию, а также стимуляцию клеточной активности естественных киллеров в моделях опухоли мышей. Однако другие авторы считают, что в присутствии гепарина происходит ингибция активации лимфоцитов и подавление активности естественных киллеров (НК-клеток). Результат введения гепарина в терапевтических дозах на функции иммунитета у человека изучены недостаточно.

Межклеточные металлопротеиназы (ММП) — ферменты, которые в физиологических условиях управляют обменом веществ в ЕСМ. Эти ферменты находятся в нестабильном состоянии при неопластическом процессе, способствуя инвазии опухоли и метастазированию, что обуславливает неблагоприятный прогноз при злокачественной опухоли у человека. В экспериментах на животных гепарин ингибировал систему металлопротеиназ путем подавления ряда генов, отвечающих за синтез этих ферментов. Данных об эффекте гепарина на активность металлопротеаз у человека нет.

Однако, доказано влияние гепарина на свободнорадикальное повреждение ДНК. Это позволяет сделать вывод, что положительное действие гепарина при заболеваниях сосудов можно объяснять защитой эндотелия и липидного слоя, и что подобные механизмы могут играть роль в действии гепарина на злокачественную опухоль. Например, высвобождение гепарина тучной клеткой в ответ на окислительное напряжение, связанное с увеличением массы эндогенного железа, которое происходит при физиологическом процессе старения, может частично объяснять эпидемиологическую зависимость между риском развития рака и содержанием железа в организме.

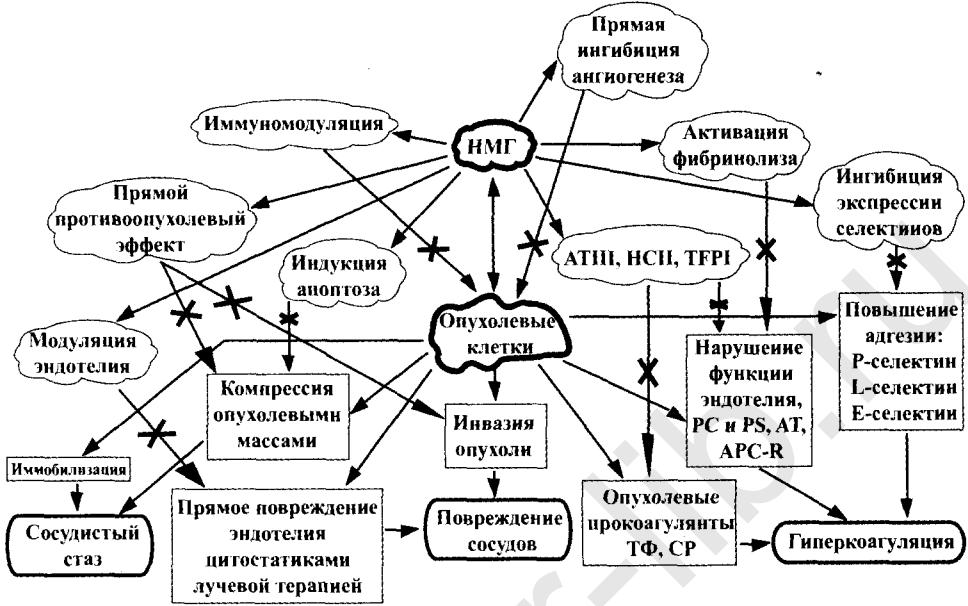
Таким образом, противоопухолевый эффект гепарина связан не только с действием на систему гемостаза но и многочисленными неантикоагулянтными свойствами. В частности:

1. Иммуномодулирующее действие гепарина.
2. Блокада адгезии опухолевых клеток к эндотелию, тромбоцитам, лейкоцитам за счет ингибирования экспрессии поверхностных Р- и L-селектинов.
3. Ингибирование опухолевого неоангиогенеза.
4. Ингибирование пролиферации эндотелиальных клеток.
5. Индукция апоптоза.
6. Ингибирование гепариназы опухолевых клеток.
7. Взаимодействие с гликозамингликанами опухолевых клеток.

На схеме 1.10 представлено патогенетическое обоснование применения НМГ у онкологических больных в модификации триады Вирхова.

НМГ получают путем деполимеризации НГ, молекулярная масса их колеблется в пределах от 4 до 5 кДа, в молекуле содержится приблизительно 15 моносахаридов. Деполимеризация может быть осуществлена химическим, ферментатическим и физическим методом (излучение). На сегодняшний день существует множество НМГ, производимых разными странами и различными методами, что обуславливает и некоторые отличия в биологической активности этих препаратов. 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 препа-

Схема 1.10. Применение НМГ у онкологических больных



раты данной группы. При выборе препарата и режимов его применения необходимо руководствоваться данными об эффективности и безопасности каждого конкретного препарата для каждого показания в отдельности (табл. 1.7, 1.8).

Наиболее часто для профилактики тромботических осложнений при онкологических заболеваниях применяется гепарин, НМГ и варфарин. В настоящее время предпочтение следует отдавать применению НМГ. Последние рандомизированные исследования свидетельствуют о примерно одинаковой эффективности и риске геморрагических осложнений при применении НМГ и низких доз НГ в профилактике тромботических осложнений у пациентов с онкологическими заболеваниями [Geerts et al., 2004]. Однако НМГ обладает рядом преимуществ по сравнению с нефракционированным гепарином: НМГ применяется подкожно 1 раз в сутки и не требует постоянного контроля параметров гемостаза.

Кроме того, применение НГ может оказаться неэффективным в отношении профилактики тромботических осложнений у онкологических больных. Особенно это касается женщин, подвергающихся оперативному вмешательству по поводу онкогинекологических заболеваний. Так, частота тромбозов при применении НГ в дозе 5000 ЕД 2 раза в сутки не отличается от таковой в контрольной группе, что обуславливает необходимость применения НГ в более высоких дозах (3 раза в день по 5000 ЕД) [Bergqvist et al., 1995].

Эффективным методом предоперационной профилактики является применение эластической компрессии, которая позволяет значительно снизить риск тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с онкологическими заболеваниями, что особенно важно при высоком риске геморрагических осложнений и наличии противопоказаний к антикоагулянтной терапии.



Таблица 1.7

## Сравнительная характеристика препаратов НМГ

Препарат	Средняя молекулярная масса, Да	Отношение анти-Ха-активности/и антитромбиновой активности	Метод получения
Надропарин кальция (фраксипарин)	4300	3,6	Дезаминирование азотной кислотой
Эноксапарин натрия (клексан, Ловенокс)	4500	3,8	Расщепление с $\beta$ -элиминированием щелочью
Дальтепарин натрия (фрагмин)	5000	2,7	Дезаминирование азотной кислотой
Ревипарин натрия (кливарин)	3900	3,5	То же
Тинзапарин натрия (инногеп)	4500	1,9	Расщепление с $\beta$ -элиминированием гепариназой

Таблица 1.8

## Различия между НГ и НМГ

Критерии	НГ	НМГ
Молекулярный вес (Да)	12000–15000	4000–6500
Число моносахаридов	40–50	13–22
Отношение анти-IIa-активности к анти-Ха-активности	1 : 1	От 2 : 1 до 4 : 1

Таким образом, для профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических больных мы рекомендуем применение НМГ как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде в сочетании с эластической компрессией. Единого мнения об оптимальной длительности применения антикоагулянтов на сегодня не существует. В послеоперационном периоде в отсутствии химио- или лучевой терапии НМГ применяется обычно длительно, в течение 3–6 мес.

Среди онкологических больных можно выделить особые группы риска по частоте развития тромбозов. В первую очередь это обусловлено характером и агрессивностью проводимого лечения. Хирургическое вмешательство, само по себе несущее риск развития венозного тромбоза, в сочетании с онкологическим процессом характеризуется увеличением частоты послеоперационных тромбозов до 67%, что более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель в общей хирургии. Другими факторами риска являются химио- и гормонотерапия, длительная иммобилизация пациентов, наличие постоянного венозного катетера.

Длительное время при необходимости продолжительной профилактики тромбоэмболических осложнений (при химиотерапии, после перенесенного тромбоза) применялся варфарин. Однако его использование сопряжено с рядом трудностей: узкой терапевтической шириной и необходимостью постоянного контроля показателей свертывающей системы. По данным рандомизированного исследования Pini и соавт. (1994), варфарин и НМГ обладают примерно одинаковой эффективностью для вторичной профилактики тромботических

осложнений у онкологических больных, однако использование НМГ сопряжено с меньшим риском геморрагических осложнений.

Изучению НМГ в онкологической практике были посвящены 2 крупных клинических исследования — ENOXACAN I и ENOXACAN II. Результаты первого исследования [ENOXACAN Study Group, 1997] позволили с уверенностью утверждать, что эноксапарин эффективен не менее чем нефракционированный гепарин (различия статистически не достоверны, но наблюдается тенденция в пользу преимущества эноксапарина). Учитывая удобство применения — 40 мг 1 раз в день подкожно и отсутствие необходимости контроля АЧТВ, эноксапарин находится в более выигрышной позиции по сравнению с нефракционированным гепарином. Другое исследование ENOXACAN II стало логическим продолжением первого и было посвящено изучению длительной профилактики (в среднем 28 дней после операции), показав преимущества применения эноксапарина в течение 4 нед. по сравнению с 1 нед. [Bergqvist et al., 2002].

Интересно, что этот эффект НМГ не связан с его влиянием на процессы коагуляции. Последние исследования свидетельствуют о способности НМГ связываться с P- и L-селектинами, препятствуя таким образом процессам метастазирования. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что НМГ препятствует адгезии опухолевых клеток к активированному под действием IL-1b монослою эндотелиальных клеток, экспрессии TF на эндотелии при инкубации с провоспалительными цитокинами TNF- $\alpha$  и IL-1b. Интересно, что НМГ может обладать более выраженными противовоспалительными свойствами по сравнению с НГ [Vignoli et al., 2006].

В исследованиях по изучению влияния применения гепарина, как нефракционированного, так и низкомолекулярного, на выживаемость онкологических больных, на фоне применения препарата вторичный тромбоз развивался в 10–15%. В 90-х годах был проведен ряд исследований по сравнению результатов применения НМГ и НГ у онкологических больных, в каждом из них было показано преимущество НМГ, однако, эти исследования охватывали небольшой промежуток времени и имели небольшую выборку. В табл. 1.9 представлены результаты этих экспериментов.

Исследование FAMOUS (Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study): началось в 1995 г. и было первым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием с двойным слепым методом, в него было включено 374 пациентов, часть из которых получала Дальтепарин (Фрагмин) в дозе 5000 МЕ один раз в сутки или инъекции физиологического раствора в качестве плацебо, применение препарата продолжалось год или прерывалось со смертью пациента (табл. 1.10). По результатам предыдущих подобных исследований, ожидаемый уровень смертности в течение первого года был 50% для плацебо и 35% — для НМГ [Kakkar A.K., Levine M.N., 2004].

После первого года исследования было получено, что НМГ всего лишь на 5% увеличивает выживаемость пациентов (ожидаемый уровень был порядка 15%).

Исследование CLOT (Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin vs Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer) [Lee A.Y.Y., Rickles F.R., 2003]: изучалось влияние на профилактику рецидива тромбоза у онкологических пациентов после первого эпизода тромбоза применения НМГ по сравнению с пероральным приемом антагонистов витамина К в течение 6 мес. (табл. 1.11). После первого эпизода

тромбоза все пациенты получали в течение 5–7 дней дальтепарин в терапевтических дозах. Затем первая группа еще в течение месяца получала дальтепарин в терапевтической дозе, а затем еще 5 мес. 75% от первоначальной дозы. Вторая группа после короткого курса дальтепарина получала антагонисты витамина К в дозе, необходимой для поддержания МНО на уровне 2–3.

По результатам данного исследования было показано, что применение дальтепарина (Фрагмин) на 52% снижает риск рецидива тромбозов у онкологических больных по сравнению с варфарином без увеличения риска кровотечений. На сегодня Фрагмин — единственный НМГ, одобренный FDA и рекомендованный ASCO для длительной терапии тромбозов у онкологических больных (до 6 мес). По выживаемости значимой разницы между применением дальтепарина и варфарина в группе больных с обнаруженными метастазами отмечено не было, а группе пациентов без метастазов разница была более существенной. Таким образом, было еще раз продемонстрировано влияние НМГ на процесс ангиогенеза, метастазирования и роста опухоли.

В исследовании MALT [Klerk C.P., 2003] было обследовано 302 пациента, которые в течение 6 нед. получали Надропарин или плацебо. В исследовании было отмечено значительное увеличение продолжительности жизни при приеме Надропарина по сравнению с плацебо.

Сейчас уже не вызывает сомнений тот факт, что применение НМГ у онкологических больных, во-первых, безопаснее с точки зрения тромбогеморрагических осложнений и необходимости контроля терапии, во-вторых, более эффективно для подавления роста и метастазирования опухоли. В группе НМГ на настоящий момент представлены следующие препараты: Фондапарин, Эноксапарин, Дальтепарин, Надропарин.

Было проведено исследование, включающее 20 078 пациентов с ишемической болезнью сердца. Пациенты были разделены на 2 группы: Фондапарин в дозировке 2,5 мг или Эноксапарин в дозировке 1 мг/кг массы тела длительным курсом. Это исследование позволило показать некоторое преимущество Фондапарина по сравнению с Эноксапарином, в частности он более эффективен в купировании декомпенсированного ДВС-синдрома и профилактики тромботических осложнений, реже обуславливает геморрагические осложнения, на фоне приема Фондапарина увеличивается продолжительность жизни пациентов.

На основании вышеизложенного можно заключить, что низкомолекулярный гепарин является препаратом выбора не только для лечения и тромботических осложнений и профилактики тромбофилических состояний у онкологических больных, но и профилактическим средством опухолевого роста и метастазирования. При этом НМГ просты в применении, не требуют постоянного лабораторного контроля, более безопасны по сравнению с препаратами других групп.

Таким образом, следует более широко рассматривать показания к назначению НМГ у онкологических больных: перманентная терапия НМГ показана всем онкологическим пациентам на всех этапах течения заболевания, и только при наличии высокого риска развития геморрагических осложнений терапия НМГ может быть временно прекращена.

*Результаты проспективного рандомизированного исследования применения Варфарина в течение лучевой и химиотерапии у пациентов с мелкоочаговым раком легкого.* Было показано, что выживаемость в группе, получавшей Варфарин выше (в среднем 50 нед.), чем в группе плацебо (в среднем 24 нед.), однако

Таблица 1.9

## Влияние гепарина на выживаемость онкологических больных

Автор	Год проведения	Летальность при онкологических заболеваниях			
		НГ		НМГ	
Green	1992	21/67	31%	7/62	11%
Siragusa	1995	23/81	28%	10/74	14%
Hettiarachchi	1999	71/323	22%	47/306	15%
Gould	1999	38/147	26%	22/132	17%

Таблица 1.10

## Выживаемость пациентов в исследовании FAMOUS

Препарат	Начало эксперимента	Выживаемость, чел./%											
		12 мес.		24 мес.		36 мес.		48 мес.		60 мес.		72 мес.	
Дальтепарин	190	85	44,7	30	15,8	22	11,6	12	6,3	5	2,6	4	2,1
Плацебо	184	72	39,1	15	8,2	9	4,9	8	4,3	5	2,7	2	1,1

Таблица 1.11

## Выживаемость пациентов в исследовании CLOT

Препарат	Начало эксперимента	Выживаемость, чел./%											
		60 дней		120 дней		180 дней		240 дней		300 дней		360 дней	
<i>Пациенты без метастазов</i>													
Дальтепарин	75	72	96	70	93,3	67	89,3	64	85,3	59	78,7	51	68
Варфарин	75	65	86,7	58	77,3	56	74,7	50	66,7	50	66,7	44	58,7
<i>Пациенты с метастазами</i>													
Дальтепарин	221	167	75,6	132	59,7	107	48,4	87	39,4	74	33,5	51	23,1
Варфарин	231	178	77,1	139	60,2	116	50,2	97	42	78	33,7	64	27,7

в последующих исследованиях таких обнадеживающих результатов получено уже не было.

Были также проведены исследования у пациентов с тромботическим эпизодом в анамнезе, половина из которых получала Варфарин в течение 6 нед., вторая половина в течение 6 мес. В течение 6 лет наблюдения первичная заболеваемость раком в первой группе была вдвое выше, чем во второй. Colicci в ряде исследований на животных моделях рака легкого показал антиметастатические свойства Варфарина.

До настоящего времени нет единого мнения относительно механизмов противоопухолевого действия антагонистов витамина К (Варфарина), что связано с его относительно малой эффективностью. В основном влиянием именно на систему коагуляции и процесс образования фибрина объясняется этот эффект. Отмечено, что Варфарин оказывает ингибирующее влияние на комплекс TF/FVII, уменьшает экспрессию урокиназных рецепторов, ингибирует образо-

вание тромбина. Кроме того, отмечено, что Варфарин вызывает высвобождение металлопротеиназы 2 из субэндотелиального матрикса и ингибирует другие витамин-К-зависимые протеины.

Таким образом, данные многочисленных исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности НМГ для первичной и вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. К сожалению, нередко практические врачи недооценивают риск тромботических осложнений и важность их профилактики у пациентов с онкологическими заболеваниями. Дальнейшее изучение противоопухолевой и противовоспалительной активности НМГ позволит существенно изменить взгляды на роль антикоагулянтной терапии в лечении онкологических заболеваний.

Как было показано в предыдущих главах, низкомолекулярный гепарин является препаратом выбора не только для лечения и тромботических осложнений и профилактики тромбофилических состояний у онкологических больных, но и профилактическим средством опухолевого роста и метастазирования. При этом НМГ прост в применении, не требует постоянного лабораторного контроля, более безопасен по сравнению с препаратами других групп.

При этом профилактические дозы НМГ обычно не превышают 3400 анти-Ха МЕ и вводятся подкожно один раз в сутки. Длительность профилактики в разных клинических ситуациях различная, и, прежде всего, зависит от причины, повышенного риска тромбоза. В настоящее время ведутся интенсивные исследования, посвященные разработке оптимальных режимов профилактики НМГ при злокачественных новообразованиях. Большим преимуществом профилактики НМГ является также то, что пациенты самостоятельно могут осуществлять ее дома, поскольку в отличие от НГ, нет необходимости контроля дозы.

У онкологических больных эффективна длительная (не менее 1–3 мес.) профилактика ТГВ низкомолекулярным гепарином, поскольку тромбофилическое состояние после хирургического вмешательства у них сохраняется дольше, что связано не только с выбросом большого количества тромбопластических субстанций в кровь во время операции, но и характером основного заболевания. В настоящее время интенсивно исследуются возможности постоянной антикоагуляции у пациентов со злокачественными опухолями. Поскольку профилактика НМГ подразумевает определенный временной отрезок, речь идет о возможности в дальнейшем перманентной пожизненной антикоагуляции варфарином в так называемых мини-дозах (менее 2,5 мг). В случаях среднего и низкого риска ТГВ НМГ назначаются, по крайней мере, в течение 10 дней после операции. Таким образом, НМГ эффективно снижают частоту послеоперационных тромбозов (почти на 70%) и не повышают риск серьезных геморрагических осложнений при преоперативном назначении. В случаях, когда НМГ назначаются в послеоперационном периоде, они не повышают риск геморрагии. Большинство исследований свидетельствует, что НМГ почти на 50% эффективнее снижают риск развития ТГВ у пациентов общей хирургии, чем НГ.

Применение гепаринов в онкологической практике важно не только для профилактики тромбозов и эмболии. К положительным эффектам гепарина кроме антикоагулянтного действия следует отнести его способность ингиби-

ровать ростовые факторы, тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток, рост и метастазирование опухолевых клеток. Ингибируя медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, калликреин), гепарин оказывает противовоспалительное действие, а активируя липопротеиновую липазу — антиатерогенное действие за счет снижения содержания в крови липопротеидов низкой плотности. Жорж Мате подчеркивает, что современная онкология оснащена тремя видами лечения: 1) хирургическим; 2) лучевым; 3) лекарственным (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия). В настоящее время абсолютное большинство авторов полагают, что «исходя из значимости ряда факторов системы гемостаза в наборе биомассы опухоли при ее росте, в патогенезе метастазирования, высокой частоты тромбозов у онкологических больных и данных о том, что тромбоз является второй причиной их смерти, установлено, что лекарственная коррекция системы гемостаза — это четвертый вид лечения онкологических больных».

До сегодняшнего момента остается открытым вопрос о сроках и продолжительности антикоагулянтной терапии гепаринами (как НФГ и НМГ). В мировой литературе можно встретить мнение авторов, высказывающих опасение, что при активации противосвертывающей системы гепаринами накануне операции, хоть и создаются неблагоприятные условия для роста новообразований и формирования метастазов из отделившихся раковых клеток, однако устанавливается благоприятная ситуация для их активной диссеминации. Предложено на первом дооперационном этапе нормализовать функциональное состояние системы гемостаза, без активации ее противосвертывающего звена. После радикального удаления опухоли, когда нет опасности диссеминации раковых клеток, предлагается проводить антикоагулянтную терапию и активация антисвертывающих факторов будет способствовать усилению противоопухолевой устойчивости организма.

Но большинство авторов считают более целесообразным именно предоперационное профилактическое применение гепаринов у онкологических больных с умеренным и высоким риском тромбогеморрагических осложнений, так как в условиях активации противосвертывающей системы адгезия циркулирующих раковых клеток снижена, в то время как дополнительная активация свертывающей системы в условиях оперативного вмешательства обусловлена следующими факторами: 1) травмой (нарушением целостности тканей и сосудов); 2) наркозом и 3) иммобилизацией в состоянии миорелаксации.

Таким образом, еще раз напомним, что следует более широко рассматривать показания к назначению НМГ у онкологических больных: перманентная терапия НМГ показана всем онкологическим пациентам на всех этапах течения заболевания, и только при наличии высокого риска развития геморрагических осложнений терапия НМГ может быть временно прекращена.

Согласно всем современным рекомендациям и гайд-лайнам в периоперационном периоде профилактика НМГ и даже НФГ показана всем онкологическим больным, при этом рекомендуемая доза НМГ — 3400 анти-Ха МЕ, НФГ — 5000 МЕ 3 раза в сутки, продолжительность профилактики не менее месяца после оперативного вмешательства. У пациентов с тромботическими осложнениями рекомендована более длительная профилактика: для продолжения

профилактики рекомендуется назначение Варфарина под контролем МНО в течение 3–6 мес. Однако большинство исследователей считает, что применение НМГ в течение 3–6 мес. в дозе 60–75% от первоначальной более эффективно, чем назначение Варфарина.

При профилактическом применении целевой уровень анти-Ха-активности составляет 0,1–0,5 МЕ/мл; при применении более высоких доз в лечебных целях — 0,6–1,0 МЕ/мл (при применении один раз в день) или 1,0–2,0 МЕ/мл (при применении 2 раза в день). Анти-Ха-активность определяется через 4 ч после инъекции НМГ.

Минимальная доза гепарина — 5000 ЕД подкожно 2 раза в сутки, средняя доза — 5000 ЕД 3 раза в сутки. При этом целевой уровень АЧТВ должен составлять 1,5–2,5 и соответствовать уровню анти-Ха-активности 0,35–0,7 ЕД/мл. Дозы НМГ, используемые для профилактики и лечения тромбоемболических осложнений, указаны в табл. 1.12.

Всем онкологическим пациентам, проходящим лечение в условиях стационара, также показана профилактика тромботических осложнений НМГ и НФГ вне зависимости от сроков пребывания в стационаре.

Однако в большинстве руководств не рекомендуется проведение рутинной профилактики у онкологических больных, проходящих курсы адъювантной или послеоперационной химиотерапии амбулаторно.

Также дискуссионным является вопрос профилактического применения гепаринов у пациентов с длительно установленными венозными катетерами, как периферическими, так и центральными.

Кроме того, несмотря на ряд исследований, показавших, что применение гепарина увеличивает продолжительность жизни у онкологических больных, на настоящий момент нет оснований для длительного применения их у пациентов, без тромботических осложнений в анамнезе.

Таблица 1.12

**Дозы НМГ, используемые для профилактики и лечения тромбоемболических осложнений**

Препарат НМГ	Профилактика ВТЭ		Лечение ВТЭ
	Средний риск	Высокий риск	
Эноксапарин	40 мг 1 раз/сут	40 мг 2 раза/сут	1 мг/кг 2 раза/сут или 1,5 мг/кг 1 раз/сут
Дальтепарин	5000 ЕД 1 раз/сут	5000 ЕД 2 раза/сут	200 ЕД/кг 1 раз/сут или 100 ЕД/кг 2 раза/сут (максимум 180 мг/сут)
Надропарин	0,3 мл 1 раз/сут	40–60 ЕД/кг/сут	200 ЕД/кг/сут При массе тела менее 50 кг — 4100 ЕД; 50–70 кг — 6150 ЕД, бо- лее 70 кг — 9200 ЕД 2 раза/сут (максимум 17 000 ЕД/сут)
Тинзапарин	3500 ЕД/сут	50–75 ЕД/кг/сут	175 ЕД/кг 1 раз/сут (максимум 18 000 ЕД/сут)
Ревипарин	1750 ЕД/сут	4200 ЕД 2 раза/сут	45–69 кг — 4200 ЕД Более 60 кг — 6300 ЕД 2 раза/сут

Современная онкология до настоящего времени была оснащена тремя основными методами лечения онкологических заболеваний: оперативное лечение, химио- и лучевая терапия. Один из исследователей данной проблемы Жорж Мате заявил: «Учитывая последние достижения в области патогенетической взаимосвязи между тромбофилией, тромбозом и злокачественными новообразованиями, многие эксперты и мы в том числе считаем, что на современном уровне знаний четвертым видом терапии может быть антикоагулянтная или противотромботическая терапия». При этом следует отметить два важных обстоятельства:

1. Противотромботические препараты и в первую очередь НМГ у онкологических пациентов не только показаны как профилактика тромбогеморрагических осложнений, но и как патогенетически обусловленная профилактика роста опухоли и метастазирования (патогенез см. выше).
2. Назначение антикоагулянтной терапии показано: а) на всех стадиях распространения опухоли; б) должна сопровождать и хирургическое лечение, и последующие курсы химио-, лучевой и гормональной терапии.

Не следует забывать, что одним из достоинств терапии НМГ у онкологических пациентов является профилактика ятрогенных тромбогеморрагических осложнений.

Безусловно, любая терапия, особенно антикоагулянтная, требует учета конкретной клинической ситуации и обязательного учета возможных противопоказаний. Важно помнить изречение одного из ведущих специалистов по антикоагулянтной терапии профессора Терлика: «Противопоказанием для назначения антикоагулянтной терапии является незнание патофизиологии тромбогеморрагических состояний и фармакологии антикоагулянтов». Эффективность препарата в руках знающего специалиста приносит необычайно положительные результаты; в руках же специалиста, не владеющего достаточными знаниями применение антикоагулянтов, может представлять дополнительную опасность для жизни пациентов.

## 1.15. ДВС У ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМАТИЧЕСКИМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ

ДВС — тяжелое осложнение травматического повреждения. Выживаемость пациентов с повреждениями травматического характера зависит от способности контролировать кровотечение и поддерживать функционирование жизненно важных органов, не допуская развитие синдрома полиорганной недостаточности после ДВС. ДВС при травме развивается часто, причем особенностью синдрома в данном случае является то, что помимо *ишемического повреждения* органов вследствие микротромбозов при травмах, осложнившихся ДВС, также имеет место *воспалительное повреждение* органов, обусловленное **взаимосвязью коагуляционного и воспалительного патофизиологических механизмов** [Satoshi Gando, 2001]. При травмах ДВС играет важнейшую роль в развитии синдрома полиорганной недостаточности.



### **Физиологические изменения в системе гемостаза в ответ на травматическое повреждение**

Абнормальным, патологическим гемостазиологическим ответом на травму является ДВС. Хотя определение физиологической системной активации свертывания и фибринолиза возможно при использовании молекулярных маркеров, гемостатическая активность в основном ограничивается в месте повреждения. Вначале все внутренние механизмы направлены на ограничение гемостазиологического процесса и локализации его только в месте тканевого повреждения. Однако в определенный момент это становится невозможным, и наступает диссеминированное свертывание крови. Для диагностики ДВС и в настоящее время возможно использование шкалы, созданной в 1988 г. Министерством здравоохранения Японии, учитывающей следующие параметры: основное заболевание, клиническое состояние и результаты исследования коагуляции и фибринолиза (табл. 1.13).

При оценке представленных параметров и наборе 7 баллов и более можно подозревать ДВС.

#### **Активация коагуляции тканевым фактором и блокирование фибринолиза PAI-1**

Тканевой фактор играет ключевую роль в активации свертывания крови при травме [Levi M. et al., 1993]. Так, при исследовании компонентов гемостаза при травматическом повреждении было обнаружено, что у пациентов с развившимся ДВС уровень тканевого фактора значительно выше, чем у больных без ДВС [Gando S. et al., 2001]. Таким образом, *внешний путь активации коагуляции при травмах играет более значительную роль, чем внутренний.*

При посттравматическом ДВС также имеют место активация тромбина и плазмينا, повышение уровней ПДФ, Д-димера. Активность и уровень PAI-1 у пациентов при отсутствии ДВС нормализуется на 5-й день после травмы. В противоположность этому, уровни PAI-1 у пациентов с ДВС остаются высокими даже спустя 5 дней после перенесенного травматического повреждения [Gando S. et al., 1995]. Высокие концентрации PAI-1 свидетельствуют о том, что повышенные уровни Д-димера не балансируют с массивным образованием фибрина, что наблюдается у пациентов с ДВС после травмы. PAI-1 ингибирует фибринолиз, что приводит к неадекватной элиминации фибрина из сосудов.

#### **Подавление активности физиологических антикоагулянтов**

Нарушенная регуляция физиологических механизмов активации коагуляции способствует повышенному фибринообразованию. Ингибитор тканевого пути свертывания (TFPI), протеин С и антитромбин — три важнейших физиологических антикоагулянта, функции которых значительно нарушены у пациентов с посттравматическим ДВС. Так, при исследовании системы протеина С после травмы было обнаружено, что при наличии ДВС уровень и активность протеина С значительно снижены по сравнению с пациентами без ДВС. Снижение уровней антитромбина и ингибитора тканевого фактора также имеет место при посттравматическом ДВС [Gando S. et al., 2001; Owings J.T., 1997].

Снижение уровней протеина С и антитромбина может быть вызвано потреблением, деградацией, нарушенным синтезом или патологической регуляцией активности тромбомодулина [Gando S., 1996]. Значительно повышенные

Таблица 1.13

**Критерии диагностики ДВС, разработанные  
Министерством здравоохранения Японии**

Параметры	Баллы
<b>Этиология ДВС</b>	
Да	1
Нет	0
<b>Клинические проявления</b>	
<i>Кровотечение</i>	
Да	1
Нет	0
<i>Дисфункция органов</i>	
Да	1
Нет	0
<b>Лабораторные тесты</b>	
<i>ПДФ (мг/мл)</i>	
> или = 40	3
> или = 20, < 40	2
> или = 10, < 20	1
< 10	0
<i>Количество тромбоцитов (10<sup>4</sup>/мл)</i>	
< или = 5	3
< или = 8, > 5	2
< = 8, > 5	1
> 12	0
<i>Фибриноген (мг/дл)</i>	
< = 100	2
< = 150, > 100	1
> 150	0
<i>Протромбиновое время (значения у пациента/нормальные значения)</i>	
> или = 1,67	2
> или = 1,25 < 1,67	1
< 1,25	0
<b>Диагноз</b>	
> или = 7	ДВС

уровни тромбомодулина и эластазы, высвобождаемых активированными нейтрофилами до 5-го дня после травмы у пациентов с ДВС, также подтверждают эту гипотезу.

Результаты вышеперечисленных исследований демонстрируют наличие активации коагуляции посредством тканевого фактора, депрессию антикоагулянтной системы и нарушенный фибринолиз у пациентов с ДВС после травмы.

**Взаимосвязь ДВС и синдрома полиорганной дисфункции (недостаточности)**

В 1990 г. в понимании механизмов развития полиорганной дисфункции после травмы произошел значительный поворот [Donnelly S.C., 1994; Moor F.A.

et al., 1996; Yao Y.M. et al., 1998]. Многочисленные изменения гемостатических, воспалительных и иммунологических функций были отмечены во многих клинических и экспериментальных ситуациях после травмы. В частности, в настоящее время известно, что в основе респираторного дистресс-синдрома (РДС) и синдрома полиорганной недостаточности лежит ДВС, развивающийся после травматического воздействия [Penner J.A., 1998].

В 1995 г. Gando описал 58 пациентов с травматическими повреждениями, у 22 из которых имел место ДВС. Смертность среди пациентов с ДВС (59%) была значительно выше, чем при отсутствии ДВС (14%). Повышенные уровни фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1 $\beta$  и PAI-1 были ассоциированы с летальным исходом, ДВС был предиктором развития РДС и полиорганной недостаточности. Эластаза, высвобождаемая из активированных нейтрофилов, вызывает повреждение эндотелия сосудов, и эти повреждения эндотелиальных клеток играют роль в развитии РДС и полиорганной дисфункции у пациентов с посттравматическим ДВС [Gando S. et al., 1995]. Активация коагуляции, индуцированная тканевым фактором, нарушенный фибринолиз и нейтрофильная активация играют важную роль в патогенезе посттравматического РДС [Gando S. et al., 1997, 1999]. Частота возникновения ДВС при РДС составляет от 74 до 100%, у этих пациентов, как правило, неблагоприятный прогноз. Эти исследования указывают на высокую частоту развития РДС и полиорганной недостаточности у пациентов с посттравматическим ДВС-синдромом.

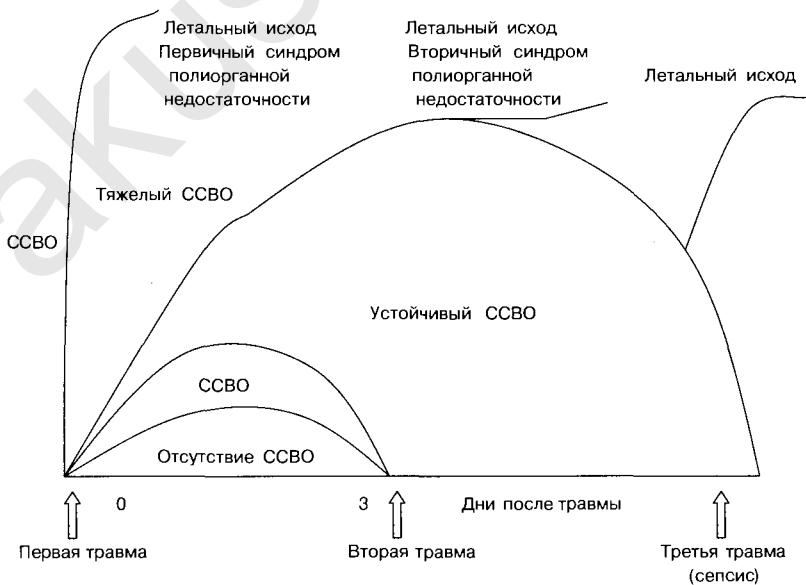
### 1.15.1. ВЗАИМОСВЯЗЬ ДВС И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ (ССВО)

В активации процессов коагуляции и фибринолиза при ДВС играют роль множество различных провоспалительных цитокинов, а также нейтрофильная активация, ассоциированная с эндотелиальным повреждением, что часто сочетается с развитием РДС у пациентов с посттравматическим ДВС [Gando S. et al., 2001]. Nast-Kolb и соавт. провели исследование, в котором определили низкий уровень антитромбина, повышение уровней нейтрофильной эластазы и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) у пациентов с травматическими повреждениями и РДС. ДВС и воспалительный процесс синергично участвуют в развитии РДС у этих пациентов. Воспалительный ответ развивался и усиливался посредством взаимодействия с рецептором тромбина. Возможно, активация коагуляционного каскада может участвовать в поддержании и усилении воспалительного ответа в дополнении к гипоксии посредством образования микроваскулярных тромбов. Таким образом, синдром системного воспалительного ответа (ССВО), в патогенезе которого играет роль ДВС, — главный определяющий фактор для развития РДС, синдрома полиорганной дисфункции и плохого прогноза у пациентов с посттравматическим ДВС. После этого исследования достоверно диагностированный ДВС и продолжающийся ССВО как факторы, предрасполагающие к развитию РДС после травмы, были применены в анализе клинических случаев. Количество тромбоцитов — показатель, который может быть использован в качестве теста-предиктора синдрома полиорганной дисфункции. **Рассмотренные ранее исследования демонстрируют важную взаимосвязь между ДВС, ССВО и синдромом полиорганной недостаточности после травматического воздействия.** Так, на схеме 1.11 изображены механизмы патогенеза полиорганной недостаточности после травмы.

Схема 1.11. Взаимосвязь ДВС, ССВО и синдрома полиорганной недостаточности



Схема 1.12



Следующая схема 1.12 демонстрирует возможный «сценарий» взаимодействия и взаимосвязи между ДВС, ССВО и синдромом полиорганной недостаточности после травмы. Травма — первый стимул, инициирующий ССВО. Тяжелая травма сама по себе вызывает первичную полиорганную недостаточность и смерть. ССВО легкой или средней степени тяжести завершается в течение нескольких дней после травмы, что является физиологическим ответом на нее, но тяжелый ССВО существует более 3 дней после травматического воздействия. ДВС, ассоциированный с массивной генерацией тромбина, системным высвобождением медиаторов (в том числе провоспалительных цитокинов и нейтрофильной эластазы), а также эндотелиальными повреждениями, изменяет реакцию ССВО. В итоге, персистирующие изменения приводят к устойчивому ССВО, развитию вторичной полиорганной недостаточности и смерти. Иногда осложненный сепсис, спустя неделю после первого повреждающего воздействия, манифестирует как третий повреждающий фактор и изменяет устойчивый ССВО после травмы.

## 1.16. ДВС-СИНДРОМ И ГЕМОРАГИЧЕСКИЕ 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.

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.

### 1.16.1. ДВС И ЗАБОЛЕВАНИЯ СОСУДОВ И СИСТЕМЫ КРОВИ

**Микроангиопатическая гемолитическая анемия** представляет группу нарушений, включающую следующие заболевания:

- 1) тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- 2) гемолитический уремический синдром;
- 3) индуцированная химиотерапией гемолитическая микроангиопатическая анемия;
- 4) злокачественная гипертензия;
- 5) HELLP-синдром.

Общими патогенетическими условиями этих состояний являются эндотелиальные повреждения, вызывающие адгезию и агрегацию тромбоцитов, образование тромбина и нарушение фибринолиза.

Обструкция микроциркуляторного русла фрагментированными эритроцитами вызывает воспалительный ответ со стимуляцией экспрессии адгезивных молекул, адгезии лейкоцитов, экспрессии на поверхности клеток тканевого фактора, что ведет к образованию активных прокоагулянтных ферментов.

Фосфолипиды разрушенных эритроцитов (главным образом, отрицательно заряженные) напрямую стимулируют тромбоциты.

*Общими патогенетическими условиями этих состояний являются эндотелиальные повреждения, вызывающие:*

- 1) адгезию и агрегацию тромбоцитов;
- 2) образование тромбина;
- 3) нарушение фибринолиза.

Хотя некоторые характеристики микроангиопатической гемолитической анемии, вызывающей тромбозы мелких и средних сосудов и полиорганную недостаточность, могут имитировать клиническую картину ДВС, они являются представителями отличной группы заболеваний.

Клинически наиболее большое значение имеют следующие *последствия микротромбоза*:

- 1) повреждение эритроцитов;
- 2) гипоксия;
- 3) нарушение иннервации;
- 4) олигурия;
- 5) уменьшение сердечного выброса.

Вторичная активация кининовой системы и повреждение тромбоцитов ведут к метаболическому ацидозу и гипотензии, а прогрессирующая тромбоцитопения — к истощению системы свертывания крови с развитием геморрагических осложнений.

## **1.16.2. ДВС-СИНДРОМ И МИКРОАНГИПАТИИ**

### **Тромботическая микроангиопатия**

Тромботическая микроангиопатия — группа сходных заболеваний, характеризующихся распространенной окклюзией микрососудистого русла тромбоцитарными агрегатами [George J.N. et al., 2000]. Повышенное потребление тромбоцитов приводит к тромбоцитопении. Фрагментация эритроцитов также имеет место, она возникает вторично в местах окклюзии микрососудов тромбоцитарными сгустками. При анализе мазка периферической крови обнаруживается наличие фрагментированных эритроцитов, также определяется повышенный уровень сывороточной лактатдегидрогеназы (микроангиопатическая гемолитическая анемия).

Группа тромботических микроангиопатий включает многие синдромы, дифференциальная диагностика которых во многих случаях затруднена. Особенно это касается тромботической тромбоцитопенической пурпуры и гемолитико-уремического синдрома.

Классическая тромботическая тромбоцитопеническая пурпура включает следующие состояния (в клинических симптомах часто встречаются только некоторые из них):

- ◆ тромбоцитопения
- ◆ микроангиопатическая гемолитическая анемия
- ◆ почечная недостаточность
- ◆ неврологические нарушения
- ◆ повышение температуры тела

*Классический гемолитико-уремический синдром характеризуется следующим:*

- ◆ микроангиопатической гемолитической анемией
- ◆ тромбоцитопенией
- ◆ почечной недостаточностью, следующей за острым диарейным синдромом

**Этиология тромботических микроангиопатий**

*Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура*

- ◆ семейная
- ◆ приобретенная
- ◆ идиопатическая
- ◆ медикаментозно-обусловленная (тиклопидин)

*Гемолитико-уремический синдром*

- ◆ семейный
- ◆ приобретенный

*Вторичные тромботические микроангиопатии*

- ◆ злокачественные новообразования
- ◆ злокачественная гипертензия
- ◆ трансплантация
  - пересадка стволовых клеток
  - пересадка органа
- ◆ обусловленные беременностью
  - преэклампсия
  - HELLP-синдром
- ◆ системные заболевания с поражением соединительной ткани и сосудов
  - склеродермия
  - системная красная волчанка
  - антифосфолипидный синдром

**Патогенез**

**Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТПП).**

В отличие от ДВС-синдрома, тромботические отложения в микрососудах при ТПП содержат небольшое количество фибрина, а также значительное количество фактора фон Виллебранда и тромбоцитов. Эндотелиальная секреция увеличенных в размере мультимеров фактора фон Виллебранда, которые как бы «прилипают» к тромбоцитам, в норме предотвращает действие фермента, разрушающего фактор.

Этот фермент — металлопротеаза ADAMTS-13 синтезируется в печени. Нарушение функций фермента приводит к тому, что мультимеры фактора фон Виллебранда «заякориваются» на эндотелиальных клетках, что способствует

распространению адгезии тромбоцитов, обструкции микроциркуляции и развитию полиорганной недостаточности.

У пациентов с ТТП активность фермента ADAMTC-13 составляет менее 5% (мутация в соответствующем гене).

При идиопатической ТТП в крови пациентов обнаруживаются антитела к ферменту (иммуноглобулины G).

При заболеваниях печени, злокачественных новообразованиях, воспалении и беременности активность фермента снижается от 5 до 50%.

### **Гемолитико-уремический синдром (ГУС)**

Предполагается, что формирование тромбоцитарных сгустков при ГУС индуцировано токсинами (веротоксин Эшерихии коли или Шигеллы дизентерии). Эти токсины, проникая в кровь через толстый кишечник, являются тропными к церебральному и гломерулярному эпителию, мезангиальным клеткам и канальцевому эпителию почек, эндотелию сосудов. Веротоксин запускает выброс цитокинов, вызывая активацию и повреждение эндотелиоцитов и, соответственно, активацию тромбоцитов [George J.N. et al., 2004].

Наследственные (семейные) формы заболевания протекают, как правило, в более тяжелой форме и имеют тенденцию к частым рецидивам.

### **Дифференциальная диагностика**

В первую очередь следует исключить ДВС-синдром посредством анализа анамнеза (исключить состояния, при которых наиболее часто развивается ДВС) и лабораторных показателей (протромбиновое время, АЧТВ, уровень фибриногена при тромботических микроангиопатиях остаются в пределах нормальных значений) [Okajima K. et al., 2000]. При исследовании анализа кала возможно обнаружение бактерий, свидетельствующих о перенесенной диарее (ГУС). Необходимо тщательный сбор анамнеза относительно медикаментов, которые принимает пациент (тиклопидин).

У беременных может оказаться достаточно сложным дифференцировать ТТП или ГУС с преэклампсией или HELLP-синдромом. Эти состояния, как правило, проходят после родоразрешения, тогда как ТТП и ГУС остаются.

При дифференциальной диагностике ТТП и ГУС следует учитывать, что ГУС возникает, как правило, в детском возрасте на фоне диареи (дизентерийной или эшерихиозной этиологии). ТТП чаще дебютирует у взрослых и сопровождается неврологическими нарушениями (например, дисфагия).

Тромботические микроангиопатии, ассоциированные с химиотерапией, трансплантацией или радиотерапией, развиваются спустя несколько недель или месяцев после проведения перечисленных процедур.

У пациентов с тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией при отсутствии этиологического объяснения следует заподозрить ТТП или ГУС [Vesely S.K. et al., 2003].

### **Лечение**

1. Терапия выбора — препараты плазмы до достижения нормального уровня тромбоцитов.
2. Иммуносупрессоры.

Возможно применение глюкокортикоидов в качестве дополнения к плазмозаместительной терапии.



Профилактическое использование трансфузии тромбоцитарной массы показано, однако при развитии кровотечения необходимо.

Использование антибиотиков при ГУС может привести к усиленному высвобождению шиготоксина и ухудшить состояние пациента.

### **1.16.3. ВРОЖДЕННЫЕ И ПРИОБРЕТЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ И ДВС**

Дисфункция тромбоцитов и тромбоцитопения происходят вследствие множества врожденных и приобретенных нарушений. Когда пациент с кровотечением впервые обследуется, круг дифференциально-диагностического поиска весьма обширен. Данные истории болезни, физикального обследования и лабораторных показателей помогают клиницисту определить, является ли причиной кровотечения нарушение функции тромбоцитов.

#### **Историческая справка**

В 1918 г. Эдвард Гланцманн (Eduard Glanzmann), швейцарский педиатр, описал группу пациентов с подкожно-слизистыми кровоизлияниями, это состояние он назвал тромбастенией [Glanzmann E., 1918]. Понимание механизмов дисфункции тромбоцитов и возникновения тромбоцитопении значительно улучшилось после описанных Гланцманном случаев, однако методы и способы, необходимые для диагностики этих состояний, оставались недостаточно изученными. Так, большинство пациентов с кровотечениями вследствие нарушения функций тромбоцитов консультировались у гематологов в связи с уже возникшими кровоизлияниями в слизистой оболочке и коже, причем врачи в диагностике основывались на наличии подобных состояний у родственников пациентов, т.е. на семейном анамнезе и на лабораторно диагностированной тромбоцитопении. Впоследствии для постановки правильного диагноза стали использоваться такие лабораторные тесты, как протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время и уровень фибриногена, что значительно улучшило диагностику.

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 хирургических вмешательств должно навести на мысль о наличии дисфункции тромбоцитов.

#### ***Дифференциальная диагностика кровотечений, связанных с дисфункцией тромбоцитов***

При сборе анамнеза следует учитывать употребление пациентом лекарственных препаратов, особенно аспирин или других нестероидных противовоспалительных средств. Также важным является семейный анамнез, позволяющий ответить на вопрос, является ли дисфункция тромбоцитов врожденной или приобретенной. Кроме того, следует учитывать, что дисфункция тромбоцитов может проявляться в рамках системного заболевания. Уремия вследствие нарушения функции почек также может вызвать тромбоцитарную дисфункцию.

При сборе анамнеза также следует учитывать наличие гепатоспленомегалии и лимфаденопатии, при которых следует исключать миелопролиферативное заболевание, злокачественные опухоли, апластическую анемию.

Отсутствие эффекта от стандартной терапии (стероиды, иммуноглобулины) при аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре свидетельствует о врожденной дисфункции тромбоцитов.

#### **Приобретенные нарушения функции тромбоцитов**

1. Заболевания, ассоциированные с приемом лекарственных средств.
2. Почечная недостаточность/уремия.
3. Аппарат искусственного кровообращения.
4. Гиперспленизм (например, при портальной гипертензии).
5. Миелопролиферативные заболевания.
6. Иммунная тромбоцитопения (неонатальная, острая, хроническая).
7. Лейкемия, метастатическое поражение органов, фиброз.
8. Апластические заболевания (иммунные, врожденные, инфекционные).

#### **Заболевания, ассоциированные с приемом лекарственных средств**

Многие лекарственные средства могут вызвать нарушения функции тромбоцитов или тромбоцитопению. Ингибиторы циклооксигеназы-1 — аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты — уменьшают выработку простагландина и тромбоксана  $A_2$ , которые являются медиаторами активации тромбоцитов. Чтобы полностью ингибировать тромбоксан  $A_2$ , достаточно 80 мг аспирина [Patrignani P. et al., 1982].

Тиклопидин и клопидогрел подавляют активацию тромбоцитов посредством модификации P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов [Savi F. et al., 2005]. Ингибиторы рецепторов GP-1b/IIIa также блокируют функцию тромбоцитов [Holloper G. et al., 2001].

Пенициллины и цефалоспорины воздействуют на функцию тромбоцитов [Shattil S.J. et al., 1980], что проявляется спустя 2–3 дня после начала лечения препаратами этих групп [Johnson G.J., 1993]. К веществам, подавляющим функцию тромбоцитов, относятся нитраты, блокаторы кальциевых каналов [Glusa E. et al., 1989] и пропранолол [Weksler B.B. et al., 1977] (оксид азота уменьшает адгезию тромбоцитов [de Graaf I.C. et al., 1992]).

Среди психотропных средств следует отметить селективные ингибиторы серотонина и трициклические антидепрессанты, которые уменьшают содержание серотонина в гранулах тромбоцитов. У пациентов, принимающих данные препараты, повышен риск возникновения кровотечений [de Ahajo et al., 1999; Movig K.L. et al., 2003; van Walraven C. et al., 2003].

Употребление алкоголя также влияет на функцию тромбоцитов, степень воздействия алкоголя зависит от пола (у мужчин эффект выражен в большей степени) [Salem R.O. et al., 2005; Mukamal K.J. et al., 2005].

#### **Аппарат искусственного кровообращения**

Активация тромбоцитов происходит вследствие того, что искусственные поверхности, вдоль которых происходит циркуляция крови, не обладают антигемостатическими свойствами эндотелия. На поверхности циркулирующих тромбоцитов уменьшается экспрессия рецепторов GP-1b, GP-1b/IIIa, что объясняет возможное развитие дисфункции. Учитывая этот факт, пациентам после процедуры искусственного кровообращения необходимо

проводить трансфузию тромбоцитарной массы, несмотря на нормальный уровень тромбоцитов.

### **Уремия**

Пациенты с хронической почечной недостаточностью и уремией находятся в группе риска возникновения кровотечений. Причиной является нарушение адгезивной способности тромбоцитов и снижение синтеза тромбосана  $A_2$ .

При уремии возрастает количество циркулирующих метаболитов, например, повышается уровень гуанидинсукциниловой кислоты, которая является донатором оксида азота, способствующим уменьшению адгезии тромбоцитов. Таким же эффектом обладает феноловая кислота. Поскольку зачастую кровотечение у пациентов с уремией развивается именно в связи с антиагрегантным действием циркулирующих в крови метаболитов, во многих случаях для его прекращения рекомендуется проведение гемодиализа. Введение рекомбинантного фактора VIIa также является эффективным, однако его применение должно строго контролироваться в связи с возможными тромботическими осложнениями.

### **Миелопролиферативные заболевания**

У пациентов с миелопролиферативными заболеваниями возможно возникновение как геморрагических, так и тромботических осложнений. Кровотечение может быть вызвано дисфункцией тромбоцитов, которая развивается вследствие дефектов в мегакариоцитарном ростке кроветворения.

### **Гиперспленизм**

Гиперспленизм приводит к тромбоцитопении, которая часто возникает у пациентов с увеличением селезенки и не может быть объяснена другими причинами. Гиперспленизм возникает при многих заболеваниях и состояниях, таких как портальная гипертензия, миелопролиферативные заболевания. В увеличенной селезенке происходит секвестрация тромбоцитов, что приводит к тромбоцитопении. Для нормализации уровня тромбоцитов выполняют такие хирургические операции, как спленэктомия, эмболизация селезеночной артерии, создание дистального спленоренального шунта.

### **Врожденные нарушения функции тромбоцитов**

Во многих случаях отягощенный семейный анамнез позволяет предположить наличие у пациента врожденной дисфункции тромбоцитов, которая может наследоваться аутосомно-доминантно, аутосомно-рецессивно или X-сцепленно.

Например, при наличии в анамнезе тромбоцитопении у брата пациента, у брата матери или отца матери можно заподозрить X-сцепленное заболевание, например синдром Вискотта—Олдрича.

При постановке диагноза врожденной дисфункции тромбоцитов следует учитывать не только количество, но и размер тромбоцитов.

### **Состояния, позволяющие заподозрить врожденные нарушения функции тромбоцитов**

1. Персистирующая неонатальная тромбоцитопения, обнаруженная сразу после рождения, или геморрагическая симптоматика, дебютирующая в раннем детском возрасте.
2. Отягощенный семейный анамнез (тромбоцитопения или кровотечения у родственников).

3. Кровоизлияния в кожу или слизистые, не зависящие от уровня тромбоцитов в крови.
4. Наличие клинических и лабораторных признаков врожденной дисфункции тромбоцитов.
5. Отсутствие эффекта от стандартной терапии при кровотечениях и тромбоцитопении.
6. Отсутствие типичных причин развития приобретенной тромбоцитопении и кровотечений.

### **Врожденные нарушения функции тромбоцитов с нормальным уровнем тромбоцитов в крови**

Если имеются основания подозревать врожденную дисфункцию тромбоцитов у пациентов с нормальным уровнем тромбоцитов в крови, одним из первых для подтверждения диагноза следует проводить тест на агрегацию тромбоцитов. В ответ на стимуляцию, тромбоциты активируются, изменяют форму, происходит выброс биологически активных веществ из гранул и, в результате, агрегация.

Можно оценить две фазы агрегации: первично происходит агрегация в рамках тромбоцитарного ответа на взаимодействие с экзогенными субстанциями, затем — агрегация в ответ на выброс эндогенных биологически активных веществ (БАВ) самими тромбоцитами. Отсутствие или значительное снижение содержания любой из этих субстанций может свидетельствовать о наличии врожденной дисфункции тромбоцитов. Люминометрия, используемая в комбинации с тестом агрегации тромбоцитов, является чувствительным методом определения выброса АТФ из гранул. У пациентов с дефицитом гранул или дефектом высвобождения из гранул выброс биологически активных веществ будет нарушен, и, соответственно, агрегация также будет снижена. Для дифференцирования дефицита гранул от дефекта высвобождения БАВ из гранул тромбоцитов используется электронная микроскопия.

Нарушение функции тромбоцитов описано и у пациентов с нормальным уровнем тромбоцитов и нормальными показателями агрегации, например при синдроме Скотта.

### **Врожденные нарушения функции тромбоцитов с нормальным уровнем тромбоцитов в крови и нарушенной агрегацией**

#### **Типы наследования заболеваний с дисфункцией тромбоцитов и дефекты генов, ответственные за данные нарушения**

<b>Тип наследования</b>	<b>Заболевание</b>	<b>Гены</b>
Х-сцепленное	Синдром Вискотта—Олдрича	WAS (7454)
	Х-сцепленная тромбоцитопения	GATA1 (2623)
	Х-сцепленный дисэритропоэз с или без анемией	
	Х-сцепленная тромбоцитопения/талассемия	
	Аномалия Мэя-Хегглина	MYH9 (4627)
	Синдром Фехтнера	AML1 (861)
	Синдром Себастиана	
	Синдром Эпштейна	

Продолжение ↘

Тип наследования	Заболевание	Гены
Аутосомно-доминантное	Семейное нарушение функции тромбоцитов/острая миелоидная лейкемия Тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости Амегакариоцитарная тромбоцитопения с радиоульнарным (лучеволуктевым) синостозом Средиземноморская макротромбоцитопения Велокариофациальный синдром/болезнь фон Виллебранда Paris-Trousseau синдром/синдром Якобсона Синдром белых тромбоцитов Тромбастения Гланцманна Синдром Бернара—Сулье	HOXA11 (3207) GP1BA (2811) FLI1 (2313)  ITGA2B (3674) и ITGB3 (3690)
Аутосомно-рецессивное	Синдром серых тромбоцитов Синдром Германского—Пудлака	GP1BA (2811) HPS1 (3257)

### Тромбастения Гланцманна

Тромбастения Гланцманна представляет собой наследственное заболевание, в основе которого лежит генетический дефект тромбоцитов, возникающий вследствие мутаций в генах, кодирующих две полипептидные цепи, составляющие тромбоцитарный рецептор фибриногена, интегрин GP-IIb/IIIa. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, и у большинства пациентов с тромбастенией Гланцманна мутации в генах ITGA2B (кодирует IIb) и ITGB3 (кодирует IIIa) приводят к значительному уменьшению количества или отсутствию интегрин GP-IIb/IIIa. При снижении уровня до менее 5% тромбастению относят к 1-му типу, от 10 до 20% — ко 2-му типу.

У пациентов с тромбастенией Гланцманна развиваются кровоизлияния в кожу или слизистую средней или тяжелой степени, что часто требует проведения трансфузии тромбоцитарной массы. При обоих типах тромбастении агрегация тромбоцитов значительно снижена или отсутствует при добавлении различных веществ, за исключением ристоцетина, который не связывается с фибриноновыми рецепторами.

Для лечения тромбастении Гланцманна успешно используется трансфузия тромбоцитов, возможно также дополнительное применение рекомбинантного фактора FVIIIa.

### Другие дефекты рецепторов

Причиной кровотечений и дисфункции тромбоцитов могут быть и многие другие дефекты рецепторов, находящихся на поверхности тромбоцитов: рецепторы связывания ТХА<sub>2</sub>, коллагена, аденозиндифосфат и т.д. Выявление этих дефектов обнаруживается при нарушенной агрегации тромбоцитов.

### Синдром Германского—Пудлака (Hermansky—Pudlak)

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется дисфункцией тромбоцитов (отсутствие гранул) в сочетании с окулокутаным

альбинизмом. Формирование данного фенотипа происходит вследствие мутаций в генах, кодирующих образование специфических лизосом, таких как меланосомы и тромбоцитарные гранулы. Наиболее часто мутации затрагивают ген HPS1. Заболевание часто встречается у генеалогических выходцев с Карибских островов (Пуэрто-Рико).

Помимо альбинизма и тромбоцитарной дисфункции, мутация в вышеуказанном гене приводит к нарушению формирования лизосом в других органах и тканях, что обуславливает дополнительную симптоматику. Так, у 60% пациентов развивается пульмонарный фиброз, у 15% — гранулематозный колит, а также офтальмологические нарушения (нистагм, катаракта).

У пациентов с синдромом Германского—Пудлака обычно развиваются кровотечения средней степени тяжести. Лабораторно определяется отсутствие второй волны агрегации, при люминометрии — отсутствие высвобождения биологически активных веществ (БАВ) из гранул тромбоцитов.

Золотым стандартом терапии при жизнеугрожающем кровотечении является трансфузия тромбоцитарной массы с целью замещения дефективных, дисфункциональных тромбоцитов пациента. Также возможно применение рекомбинантного фактора FVIIIa.

#### **Синдром Чедиака—Хигаси (Chediak—Higashi)**

Нарушения функции тромбоцитов сходны с теми, которые наблюдаются при синдроме Германского—Пудлака (нарушение высвобождения БАВ из гранул), однако при синдроме Чедиака—Хигаси имеют место нейтропения и явный иммунодефицит. Часто в раннем возрасте формируется жизнеугрожающая лимфогистиоцитарная инфильтрация, возможен окулокутанный альбинизм различной степени выраженности. В мазке крови определяются гранулоциты со значительно увеличенными цитоплазматическими гранулами. Мутации при данном синдроме затрагивают ген LYST, кодирующий функции везикул. Лечение кровотечений сводится к трансфузии тромбоцитов и антифибринолитических агентов.

#### **Другие дефекты гранул: дефекты хранения пула**

В клинической практике многие пациенты, у которых диагностировано снижение количества гранул или нарушение высвобождения из них БАВ, не имеют вышеописанных генетических синдромов. Обычно этих пациентов относят в группу имеющих дефекты хранения пула гранул, и диагноз часто ставится на основании наличия кровотечений в кожу и слизистые средней степени, а также лабораторно выявленного снижения второй волны агрегации и отсутствия или уменьшения количества тромбоцитарных гранул.

#### **Дефекты внутриклеточных путей передачи сигнала (внутриклеточный каскад)**

После связывания с рецептором на поверхности тромбоцита происходит запуск каскада внутриклеточных реакций. Дефекты в этом каскаде внутриклеточных цепных реакций могут обнаруживаться у некоторых пациентов с диатезами. Возможно нарушение синтеза ТХА<sub>2</sub> из арахидоновой кислоты (дефект циклооксигеназы), снижение активности тирозинкиназы или фосфолипазы.

**Врожденные нарушения функции тромбоцитов при нормальном уровне тромбоцитов и нормальными показателями агрегации**

**Синдром Скотта.** Для нормального коагуляционного ответа необходимо сочетание координированной активности плазменных ферментов и тромбоцитов для оптимального процесса формирования тромба в месте повреждения. У пациентов с синдромом Скотта нарушается экспозиция отрицательно заряженных фосфолипидов на поверхности тромбоцитов. Клиническая картина при этом редко встречающемся синдроме характеризуется незначительными кровотечениями. Лабораторно определяется нормальная агрегация тромбоцитов. При использовании аннексина V, обладающего высокой аффинностью к фосфолипидам (фосфатидилсерину), определяется недостатком фосфатидилсериновых молекул на поверхности тромбоцитов (отсутствует связывание аннексина и фосфатидилсерина). Для терапии кровотечений, обусловленных синдромом Скотта, также применяют трансфузию тромбоцитарной массы.

**Заболевания, ассоциированные с тромбоцитопенией и малыми размерами тромбоцитов****Синдром Вискотта—Олдрича/X-сцепленная тромбоцитопения**

Синдром Вискотта—Олдрича/X-сцепленная тромбоцитопения характеризуется тромбоцитопенией средней или тяжелой степени, которая часто ассоциирована с экземой или иммунодефицитом. У некоторых пациентов развивается только тромбоцитопения средней степени, но в тяжелых случаях возможно сочетание ее с экземой, иммунодефицитом (вовлекаются как клеточный, так и гуморальный компоненты иммунитета), аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунная гемолитическая анемия); в пожилом возрасте у данных пациентов повышен риск развития лимфом.

При данном синдроме отмечается уменьшение уровня или отсутствие внутриклеточного белка, отвечающего за регуляцию полимеризации актина и передачу внутриклеточных сигналов.

Хотя спленэктомия может применяться для лечения больных с синдромом Вискотта—Олдрича, ее последствия могут создавать жизнеугрожающие состояния для пациентов с тяжелым иммунодефицитом. Терапия при данном заболевании должна быть направлена на предотвращение возможного возникновения острых кровотечений, а также на профилактику инфекционных процессов у иммунодефицитных больных. В тяжелых случаях необходима аллогенная трансплантация костного мозга.

**Врожденные заболевания, ассоциированные с тромбоцитопенией при нормальных размерах тромбоцитов**

**Семейная дисфункция тромбоцитов/острая миелоидная лейкемия.** Это аутосомно-доминантно наследуемое заболевание, характеризующееся тромбоцитопенией и дисфункцией тромбоцитов, ассоциированное с предрасположенностью к развитию гематологических злокачественных новообразований. У более чем 30% больных в пожилом возрасте развивается миелодисплазия или острая миелоидная лейкемия.

При данном синдроме мутации происходят в генах AML1 (также известные как CBFA2 или RUNX1). Ген AML1 — фактор транскрипции, отвечающий за тромбопоэз, мутации в этом гене приводят к уменьшению тромбопоэза. Пациенты с данным синдромом находятся в группе риска возникновения кровотечений. В пожилом возрасте у больных часто развивается миелодисплазия, острая миелоидная лейкемия, лимфосаркома.

**Тромбоцитопения, ассоциированная с отсутствием лучевой кости.** Данный аутосомно-рецессивный синдром характеризуется неонатальной тромбоцитопенией и отсутствием лучевой кости. При других вариантах синдрома возможны различные дисфункции почек и сердечно-сосудистой системы, а также патологическое строение верхней или нижней конечности.

**Амегакариоцитарная тромбоцитопения, ассоциированная с радиоульнарным (лучеволотковым) синостозом.** Также, как и при предыдущем синдроме, в патологический процесс вовлекаются гематопозитическая и скелетная системы. Синдром характеризуется неонатальной тромбоцитопенией и формированием проксимального радиоульнарного синостоза в сочетании с синдактилией или клинодактилией. Наличие радиоульнарного синостоза может быть определено при физикальном исследовании на основании ограниченной пронации.

**Врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения.** При данном заболевании развивается неонатальная тромбоцитопения, при исследовании пунктата костного мозга определяется почти полное отсутствие мегакариоцитов. Повышен уровень сывороточного тромбопоэтина. Синдром наследуется аутосомно-рецессивно. В гене MPL, который кодирует рецепторы к тромбопоэтину, происходят мутации, приводящие к отсутствию чувствительности мегакариоцитов к тромбопоэтину. Единственным вариантом лечения является аллогенная трансплантация костного мозга.

**Paris-Trousseau синдром/синдром Якобсона.** У пациентов с данным синдромом имеет место делеция терминального конца 11-й хромосомы. Тромбоциты содержат увеличенные альфа-гранулы, которые обуславливают патологический ответ на тромбин. В костном мозге обнаруживаются многочисленные мегакариоциты. Для данного синдрома характерны также другие патологические изменения: нарушение строения верхних конечностей, кардиоваскулярные нарушения и др.

Тромбоцитопения тяжелой формы часто развивается в детском возрасте, в юношеском же может перейти в более мягкую форму. Однако структурные изменения тромбоцитов при этом сохраняются.

#### **ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ И УВЕЛИЧЕННЫМИ РАЗМЕРАМИ ТРОМБОЦИТОВ**

**Дефекты рецептора GP-1b/IX/V (синдром Бернара—Сулье, Средиземноморская макротромбоцитопения, синдром Ди Джордже).** При данной патологии происходят мутации в генах, кодирующих компоненты рецепторного комплекса GP-1b/IX/V, находящегося на поверхности тромбоцитов и служащего для связывания с фактором Виллебранда.

При аутосомно-рецессивно наследуемом синдроме Бернара—Сулье в крови обнаруживаются гигантские тромбоциты.



Средиземноморская макротромбоцитопения и синдром Ди Джордже наследуются аутосомно-рецессивно. При этих заболеваниях размер тромбоцитов увеличен, но не достигает таких гигантских размеров, как при синдроме Бернара—Сулье.

Таблица 1.14

**Клинические и лабораторные признаки, ассоциированные с врожденными нарушениями функции тромбоцитов**  
(по Shawn Jobe, Jorge Di Paola)

Система	Клинические проявления	Заболевание
Кожа	Экзема Альбинизм	Синдром Вискотта—Олдрича Синдром Германского—Пудлака и Чедиака—Хигаси
Костная	Верхние конечности Отсутствие лучевой кости Ограниченная пронация предплечья Неправильное строение кисти, синдактилия	Тромбоцитопения, ассоциированная с отсутствием лучевой кости (ТОЛ) Амегакариоцитарная тромбоцитопения, ассоциированная с радиоульнарным синостозом Синдром Париж—Труссо ТОЛ
	Нижние конечности Различные нарушения строения Дисплазия бедренной кости	Амегакариоцитарная тромбоцитопения, ассоциированная с радиоульнарным синостозом
Легочная	Фиброз	Синдром Германского—Пудлака
Сердечно-сосудистая	Дефект межжелудочковой перегородки Тетрада Фалло <b>Правый аортальный шунт</b>	Синдром ди Джордже  Синдром Париж—Труссо ТОЛ
Почечная	Гематурия, протеинурия Врожденные нарушения строения и функций почки	МУН9 ТОЛ
Желудочно-кишечная	Аллергия на молочный белок Гранулематозный колит	ТОЛ Синдром Германского—Пудлака
Слуховой анализатор	Нейросенсорная тугоухость	МУН9
Зрительный анализатор	Катаракта	МУН9
Нервная система	Атаксия, когнитивные расстройства	Синдром Чедиака—Хигаси
Иммунная система	Иммунодефицит	Синдром Чедиака—Хигаси
Система гемопозза	Талассемия/анемия Острая миелоидная лейкемия	Мутация GATA1 Семейная дисфункция тромбоцитов/ острая миелоидная лейкемия
	Лимфома	Синдром Вискотта—Олдрича/Х-сцепленная тромбоцитопения
	Нейтропения	Синдром Чедиака—Хигаси

### **Тромбоцитарный тип болезни фон Виллебранда**

Это заболевание также известно как псевдобольная фон Виллебранда, оно наследуется аутосомно-доминантно и характеризуется возникновением кровотечений легкой и средней степени, локализующихся в коже и слизистых. Также определяется уменьшение уровня высокомолекулярных полимеров фактора фон Виллебранда. На генном уровне отмечаются мутации в домене GP-1ba, связывающем фактор фон Виллебранда, и делеция части макрогликопептида рецептора GP-1ba. В результате повышается аффинность рецептора к фактору фон Виллебранда и спонтанное связывание фактора с тромбоцитами. Циркулирующие плазменные уровни мультимеров фактора снижаются и возникает тромбоцитопения, обусловленная увеличением количества циркулирующих комплексов тромбоцит—фактор фон Виллебранда.

Лечением кровотечений, возникающих при данном заболевании, является заместительная терапия тромбоцитарной массой.

### **Тромбоцитопения, ассоциированная с геном MYH9 (Мэя-Хегглина-, Себастьяна-, Фехтнер- и Эпштейн-синдромы)**

Эти заболевания наследуются аутосомно-доминантно и характеризуются макротромбоцитопенией, нефритом, снижением слуха и катарактой. В основе всех перечисленных синдромов лежит мутация гена MYH9, кодирующего белок миозин, участвующий в организации цитоскелета тромбоцитов. Кровотечения, возникающие при данных состояниях, обычно незначительные.

### **Тромбоцитопения, ассоциированная с геном GATA1**

Мутация фактора транскрипции GATA1 была описана у пациентов с наследуемой X-сцепленно макротромбоцитопенией и дисэритропоэзом или талассемией. GATA1 отвечает за нормальный мегакариоцитопоэз. Клиника данного синдрома характеризуется кровотечениями средней степени, а также часто ассоциированными талассемией, дисэритропоэзом в костном мозге и анемией с анизо- и пойкилоцитозом.

**Синдром серых тромбоцитов.** Клиническая картина включает кровотечения (диатезы) легкой и средней степени. Для синдрома характерны макротромбоцитопения и «серые» тромбоциты при исследовании мазка крови. При электронной микроскопии обнаруживаются пустые  $\alpha$ -гранулы. Были описаны аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные типы наследования данного синдрома.

**Синдром белых тромбоцитов.** Тип наследования — аутосомно-доминантный. В отличие от синдрома серых тромбоцитов, тромбоциты имеют еще большие размеры, в клетках обнаружены полностью сформированные комплексы Гольджи (табл. 1.14).

### **Лечение пациентов с кровотечениями, связанными с дисфункцией тромбоцитов**

Оптимальной терапией для большинства пациентов с врожденной и приобретенной дисфункцией тромбоцитов является трансфузия тромбоцитарной массы. В некоторых случаях также возможно применение рекомбинантного фактора FVIIa.

#### 1.16.4. ВРОЖДЕННЫЕ И ПРИОБРЕТЕННЫЕ СОСУДИСТЫЕ ТРОМБОГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ДВС

Заболевания, связанные с патологией сосудистого русла, 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 велика.

Петехии, пурпура и другие дерматологические находки, включающие кожные васкулярные тромбозы, ретикулярное ливедо, мраморная кожа, паллор, цианоз и другие являются признаками васкулярных расстройств. Формирование тех или иных кожных проявлений зависит от того, что лежит в основе — кровотечение (кровоизлияние) из мелких сосудов или их обструкция, или возможное сочетание этих процессов.

Наиболее частые жалобы пациентов при данной патологии — на кровотечения (кровоизлияния) в слизистой оболочке, манифестирующие как билатеральный эпистаксис, желудочно-кишечное, интрапальмонарное кровотечение или кровотечение в урогенитальной области. В анамнезе часто имеет место указание на спонтанное кровотечение при чистке зубов. Если подобные эпизоды возникают чаще, чем 2–3 раза в неделю, следует заподозрить сосудистую или тромбоцитарную дисфункцию. Еще одним признаком тромбгеморрагических заболеваний сосудов является локализация петехий или пурпуры преимущественно на конечностях и отсутствие кровоизлияний на туловище. Это является характеристикой именно патологии сосудистого русла, тогда как при дисфункции тромбоцитов геморрагические изменения симметрично локализованы на конечностях и туловище. Если в основе данной патологии лежит окклюзия, то изменения, как правило, локализуются в дистальных областях.

##### *Клинические признаки поражения сосудистого русла (Bick R.L., 1993)*

Петехии

Пурпура

Экхимозы

Легкое образование синяков (кровоподтеков, гематом)

Спонтанное образование синяков (гематом)

Кровотечения из десен

Кровотечения из слизистых:

- ◆ легочные
- ◆ желудочно-кишечные
- ◆ урогенитальные
- ◆ эпистаксис

При подозрении на наличие поражения сосудистого русла, в первую очередь следует исключать дефекты коагуляционных белков (протромбиновое время и АЧТВ) и тромбоцитопению. Если данных за эту патологию нет, дифференциальный диагноз необходимо проводить между сосудистыми нарушениями и дисфункцией тромбоцитов. Для подтверждения или исключения дисфункции тромбоцитов в качестве диагностического метода следует использовать тест на агрегацию тромбоцитов.

**Классификация сосудистых нарушений****1. Врожденные**

Синдром Элерса—Данлоса

Синдром Марфана

Несовершенный остеогенез (osteogenesis imperfecta)

Эластическая псевдоксантома

Гомоцистеинемия

Гигантская кавернозная гемангиома

Врожденная геморрагическая телеангиоэктазия

**2. Приобретенные**

Коллагенозы (аутоиммунные)

Синдром Кушинга

Амилоидоз

Миелома

Макроглобулинемия Вальденстрёма

Болезнь циркулирующих иммунных комплексов

Криоглобулинемия

Аллергические пурпуры

Аутоэритроцитарная сенситизация

Сосудистые нарушения, вызванные приемом лекарственных средств (лекарственные васкулиты)

Следует подчеркнуть, что клиницисты обязательно должны иметь представление о приобретенных васкулярных нарушениях, учитывая их несомненную важность и значимость. Так, когда врач впервые видит пациента с петехиями, пурпурой или другими проявлениями сосудистых нарушений, следует обязательно исключить васкулярную патологию. Если одно из приобретенных сосудистых заболеваний подтверждается, и пациент подвергается хирургическому вмешательству или у него случается серьезная травма, следует помнить о возможном развитии тяжелых тромбогеморрагических осложнений.

**Причины, лежащие в основе изменений, характерных для васкулопатий****Потенциальный ответ хозяина**

Аллергическая реакция

Активация коагуляции

Фибринолитическая активация

Активация кининовой системы

Активация комплемента

Активация других ферментов

Миграция лейкоцитов

**Потенциальная тяжесть дефекта (поражения)**

Легкая степень

◆ выход плазмы из сосудов с формированием булл (пузырей) и эритемы

Средняя степень

◆ выход плазмы и клеточных элементов с формированием пузырей, эритемы, петехий и пурпуры

Тяжелая степень

◆ выход крови из сосудов и повреждение эндотелиальных клеток с формированием петехий, пурпуры, больших кровоизлияний и тромбозов

**Врожденные сосудистые нарушения (васкулопатии)**

Синдром Элерса—Данлоса

Синдром Марфана

Несовершенный остеогенез

Эластическая псевдоксантома

Гигантская кавернозная гемангиома

Гомоцистеинемия

Врожденная геморрагическая телеангиоэктазия

**Синдром Элерса—Данлоса (СЭД)**

СЭД — редкая патология соединительной ткани, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Любопытно, что одно из первых описаний и упоминаний об этом синдроме связано с виртуальным скрипачом Паганини. Существовало мнение о том, что данное заболевание каким-то образом способствовало развитию таланта и творческих способностей Паганини.

Варианты наследования, патофизиологические механизмы и клиническая картина при СЭД очень вариабельны. Существуют как минимум девять типов СЭД. Клиническими характеристиками синдрома являются повышенная ломкость сосудов, утонченность кожи, гипермобильность суставов и так называемые моллюсковидные псевдоопухли коленей и локтей [Sacheti A. et al., 1997]. Также имеют место боли в суставах (особенно в плечевом), руках и коленях. Одним из признаков являются легковозникающие и спонтанные кровоподтеки (синяки). Гингивальные кровотечения при чистке зубов и тяжелые кровотечения после экстракции зуба также возникают при СЭД. Часто наблюдаются петехии, пурпура, желудочно-кишечные кровотечения и гемофтиз. У некоторых пациентов СЭД сочетается с дисфункцией тромбоцитов [Bick R.L., 1992]. К признакам СЭД относятся голубые склеры, ангиоидные полосы сетчатки и аортальная недостаточность. Возможен пролапс митрального клапана.

У женщин с СЭД часто возникают инконтиненция, эндометриоз, пролапс и диспареуния. Повышенная ломкость сосудов приводит к формированию их разрывов, отмечаются также сосудистые аневризмы.

У пациентов молодого возраста при наличии аневризмы брюшного отдела аорты или внутримозговых аневризм следует заподозрить СЭД, особенно 4 типа. СЭД 1-го типа — тяжелая форма заболевания, возникает в результате мутаций в гене COL5A2 9-й хромосомы, результатом чего является нарушение строения коллагена 5-го типа. При СЭД 2-го типа также имеется аналогичный дефект.

Патофизиология СЭД 3, 5-го и 8-го типа неясны. СЭД 4-го типа — также тяжелая форма, при которой чаще всего возникают аневризмы, разрывы сосудов, возможны разрывы печени или толстой кишки. СЭД 4-го типа формируется вследствие мутации в гене COL3A1, который кодирует проколлаген 3-го типа, в результате чего коллаген 3-го типа имеет дефекты в строении. В отличие от остальных форм, СЭД 6-го типа наследуется аутосомно-рецессивно и характеризуется дефектом гена, кодирующего лизил-гидролазу. При СЭД 7-го типа имеет место патология коллагена 1-го типа (мутации в генах COL1A1 или COL1A2). СЭД 9-го типа — результат дефекта лизил-оксидазы, приводящего к нарушению связывания коллагена с эластином.

К постоянным лабораторным признакам СЭД относится удлинение времени кровотечения, иногда сочетающееся с нарушением агрегации тромбоцитов,

если СЭД сочетается с дисфункцией тромбоцитов. Терапия кровотечений при СЭД зависит от их тяжести и локализации. Возможно применение 1-деамино-8-Д-аргинин вазопрессина.

При сочетании с дисфункцией тромбоцитов показана трансфузия тромбоцитарной массы. Большие аневризмы, разрывы толстой кишки или сосудов требуют хирургического лечения.

### ***Признаки, характерные для синдрома Элерса—Данлоса***

#### *Клинические признаки*

Аутосомно-доминантный тип наследования

Ломкость сосудов и утонченность кожи

Легкое и спонтанное возникновение кровоподтеков (синяков)

Гингивальные кровотечения

Петехии и пурпура

Желудочно-кишечные кровотечения

Гемофтиз

Голубые склеры и ангиоидные полосы сетчатки

Пролапс митрального клапана

Аортальная недостаточность

#### *Лабораторные признаки*

Удлинение времени кровотечения

Дисфункция тромбоцитов

### **Синдром Марфана**

Синдром Марфана — наиболее известный среди остальных коллагенопатий. Наследуется аутосомно-доминантно и характеризуется дефектами строения скелета (длинные конечности и арахнодактилия), сердечно-сосудистыми нарушениями (аневризма восходящей аорты) и дефектами органа зрения (есториа лентис, эктопия хрусталика). Также имеет место гиперподвижность в суставах. В основе синдрома — молекулярные дефекты фибриллина (мутация гена FBN1). Среди других врожденных коллагено- и васкулопатий, кровотечения в наименьшей степени характерны для синдрома Марфана, однако у многих пациентов имеется склонность к легкому и спонтанному возникновению кровоподтеков, сочетающуюся с дисфункцией тромбоцитов.

Показанием к хирургическому вмешательству в детском возрасте при синдроме Марфана является дилатация корня аорты. Как и при СЭД, в случае обнаружения в молодом возрасте аневризмы брюшного отдела аорты, следует исключить синдром Марфана.

В исследовании, посвященном изучению исходов беременности у женщин с синдромом Марфана, было отмечено, что диссекция аорты может быть осложнением беременности, возникающим у 17% пациентов без предшествующей аортальной патологии. Возможно, что предшествующая дилатация корня аорты может часто, но не всегда быть предвестником аортальной диссекции. Другим тяжелым осложнением синдрома Марфана является отслойка сетчатки. Также имеют место цереброваскулярные аневризмы, апноэ во сне, готическое небо. Среди лабораторных параметров следует отметить возможное удлинение времени кровотечения.

**Признаки, характерные для синдрома Марфана***Клинические признаки*

Аутосомно-доминантный тип наследования  
 Легкое и спонтанное образование кровоподтеков (синяков)  
 Системные кровотечения не характерны  
 Эктопия хрусталика  
 Гиперподвижность в суставах  
 Аневризма восходящей аорты  
 Аневризма нисходящей аорты

*Лабораторные признаки (необязательные)*

Удлинение времени кровотечения  
 Дисфункция тромбоцитов

**Несовершенный остеогенез (синдром хрупких костей и голубых склер)**

Наследуется аутосомно-доминантно. Характерны мутации в генах *MOLFI* и *COLIA2*, приводящие к образованию дефектного коллагена I-го типа. Заболевание характеризуется фрагментарным недоразвитием костного матрикса. Существующий матрикс костей подвергается нормальной кальцификации. Клиническими проявлениями синдрома являются ломкие, хрупкие кости, легко подверженные переломам. Для лечения возможно применение бисфосфонатов. Имеют место подкожные кровотечения. Часто летальный исход возможен в детском возрасте в связи с внутрочерепными кровоизлияниями, возникающими вследствие нарушений строения свода черепа. Синдром характеризуется также легким и спонтанным образованием кровоподтеков (синяков), гемофтизом, эпистаксиом. Возможны системные кровотечения. Лабораторные признаки — удлинение времени кровотечения, иногда сочетающееся с дисфункцией тромбоцитов (нарушение агрегации). В основе патофизиологических изменений при несовершенном остеогенезе лежит нарушение созревания ретикулина и его превращения в коллаген.

**Признаки несовершенного остеогенеза***Клинические признаки*

Аутосомно-доминантный тип наследования  
 Легкое и спонтанное образование кровоподтеков (синяков)  
 Подкожные кровотечения  
 Внутримозговые кровотечения  
 Эпистаксис  
 Гемофтиз

Летальный исход вследствие внутрочерепных кровоизлияний

Деформация и хрупкость костей

Фрагментарное недоразвитие костного матрикса

*Лабораторные признаки (необязательные)*

Удлинение времени кровотечения  
 Дисфункция тромбоцитов

**Псевдоксантома эластическая (ПЭ, *Pseudoxantoma elasticum*)**

Манифестация ПЭ происходит, как правило, после 20–30 лет, не ранее. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, однако аутосомно-доминантно наследуемые формы также были описаны. Синдром характеризуется значительными кровоизлиями, т. к. дефектное строение эластических волокон присутствует

во всей сосудистой системе. Сосудистые протеогликаны также имеют дефекты в строении, и при синдроме имеет место повышение уровней маркеров эндотелиального повреждения (включая эндотелин-1 и фактор фон Виллебранда).

Кровоизлияние может локализоваться в любом органе, однако наиболее часто в процесс вовлекаются кожа, глаза, почки, центральная нервная система и желудочно-кишечный тракт. У пациентов с ПЭ также имеют место легкое и спонтанное образование кровоподтеков, петехии и пурпура. Кроме того, характерна склонность к тромбозам, особенно в церебральных сосудах, также возможен инфаркт миокарда и тромбоз периферических сосудов конечностей, который может приводить к гангрене и ампутации конечности. К другим клиническим характеристикам синдрома относят неэластичность кожных покровов в области лица, шеи, подмышечной, орбитальной и паховой областях. Кожные покровы в этих местах с гиперкератозом, возможно наличие подкожного кальциноза. Также имеются ангиоидные полосы сетчатки. Летальный исход часто обусловлен желудочно-кишечными кровотечениями. При синдроме ПЭ описаны маточные и внутрисуставные кровотечения (с формированием гемартрозов). Возможно, в основе патофизиологических изменений при ПЭ лежат метаболические ферментные дефекты в эластических волокнах.

#### ***Признаки эластической псевдоксантомы***

##### *Клинические признаки*

Аутосомно-рецессивный тип наследования

Легкое и спонтанное образование кровоподтеков

Петехии и пурпура

Кровотечения в подслизистую мембрану

Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения (часто с летальным исходом)

Все кровотечения (любой локализации) могут быть очень тяжелыми

Внутриглазное кровотечение

Внутрисуставное кровотечение

Неэластичная, гиперкератозная кожа в подмышечной, паховой и шейной областях

Гиперкератотические бляшки

Подкожные отложения кальция

Манифест заболевания — на втором или третьем десятилетии жизни

##### *Лабораторные признаки (необязательные)*

Удлинение времени кровотечения

Дисфункция тромбоцитов

#### **Гомоцистеинурия и гипергомоцистеинемия**

Гомоцистеинемия может быть врожденной и приобретенной. Классическая врожденная форма манифестирует в раннем детстве и развивается вследствие недостатка цистатионин бета-синтетазы (мутации соответствующего гена в 21-й хромосоме). У пациентов наблюдается сниженный уровень цистатионин бета-синтетазы, приводящий к гомоцистеинемии, метионинемии, гомоцистеинурии. Еще одна врожденная форма синдрома формируется в результате дефицита ферментов, участвующих в реметилировании. Фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР) участвует в превращении 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилентетрагидрофолат. Клинические симптомы обоих вариантов синдрома сходная. При гетерозиготной форме дефицита МТГФР об-



разуется то количество гомоцистеина, которого достаточно для защиты от неврологических, но недостаточно для предотвращения сосудистых нарушений.

Другая редкая врожденная форма синдрома развивается вследствие мутаций в гене, кодирующем ферменты синтеза коферментов кобаламина. У пациентов с врожденной, частично гомозиготной формой, гипергомоцистеинемии возникают эктопия хрусталика, разные степени задержки умственного и психического развития, скелетные деформации, включая остеопороз, сколиоз. Гистологически определяются значительный фиброз интимы и дефекты мышечных волокон в меди артерий. Эти изменения могут также быть в венах. Имеют место тромботические отложения в артериях и венах (часто в сонной артерии). В процесс вовлекаются сосуды разного диаметра. Часто возникают венозные цереброваскулярные тромбозы, тромбозы периферических артерий, острый тромбоз коронарных артерий. Атероматозные изменения формируются, начиная с раннего возраста. Индуцированное гомоцистеином повреждение эндотелиальных клеток приводит впоследствии к индуцированной тромбоцитами пролиферации интимы и меди, в результате чего формируются атеромы.

Приобретенные формы гипергомоцистеинемии развиваются из-за недостатка кобаламина ( $B_{12}$ ), фолата или пиридоксина ( $B_6$ ). При этом также имеют место артериальные и венозные тромбозы и атеросклеротические изменения. Гипергомоцистеинемия часто ассоциирована возрастом, мужским полом, курением, повышенным холестерином, гипертонзией, сидячим образом жизни. Механизм тромбозов при данном синдроме: гомоцистеин является токсичным для эндотелиальных клеток, он повышает продукцию свободных радикалов эндотелиальными клетками и усиливает окисление липидов. Кроме того, гомоцистеин является активатором роста клеток гладкой мускулатуры и, наоборот, ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток, что в совокупности приводит к атеросклерозу. Гомоцистеин также играет роль в развитии дисфункции тромбоцитов, повышая адгезию и усиливая высвобождение тромбоксана  $A_2$ . Также он активирует факторы V и XII, ингибирует тромбомодулин. В совокупности это приводит к тромбозам и атеротическим изменениям.

Диагностика осуществляется путем определения уровня гомоцистеина.

Гипергомоцистеинемия может быть уменьшена при применении пиридоксина (50 мг в день перорально), фолата (1 мг в день перорально) или витамина  $B_{12}$ . Тромботические осложнения можно лечить применением аспирина, дипиридамола, клопидогреля и тиклопидина.

### **Гигантская кавернозная гемангиома и синдром Касабаха—Мерритта (Kasabach—Merritt)**

Гемангиома, как правило, бывает врожденной, хотя клинически она может быть обнаружена не сразу. Чаще они встречаются у девочек и могут быть трех типов: капиллярная, кавернозная и капиллярно-кавернозная.

Кавернозные формы встречаются реже, чем капиллярные, но они чаще диагностируются в ассоциации с системными тромбогеморрагическими проявлениями. Кавернозная гемангиома — доброкачественная сосудистая опухоль, при которой наблюдается расширение тонкостенных сосудов и синусов, выстланных дефектным эндотелием. Наиболее частые локализации — желудочно-кишечный тракт, кости, печень, кожные покровы лица и шеи, и различные слизистые поверхности, включая слизистую оболочку полости рта. Гемангиома

конечностей часто вовлекает в процесс кожу, подкожную клетчатку и кости. В кавернозных гемангиомах формируется большое количество тромботических масс, что может приводить к развитию локального или диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Гигантская кавернозная гемангиома, ассоциированная с ДВС-синдромом, носит название синдрома Касабаха—Мерритта. У некоторых пациентов фульминантный ДВС-синдром развивается с началом хирургического вмешательства по поводу резекции гемангиоматозных масс. У других пациентов ДВС развивается спонтанно. Гемангиома печени в сочетании с ДВС иногда требует трансплантации. Контроль ДВС осуществляется применением низкомолекулярного гепарина; в некоторых случаях эффективны местная лучевая терапия или инъекции склерозирующих веществ. При лечении синдрома Касабаха—Мерритта применяется альфа-интерферон. Кавернозная гемангиома часто ассоциируется с глубокими венозными тромбозами. У пациентов с гигантской кавернозной гемангиомой обязательно следует проводить лабораторные тесты, позволяющие исключить ДВС. Перед оперативным вмешательством необходимо проводить коррекцию ДВС.

### **Врожденная геморрагическая телеангиоэктазия (болезнь Рандю—Вебера—Ослера)**

Врожденная геморрагическая телеангиоэктазия (ВГТ) — врожденная васкулопатия, характеризующаяся геморрагическими диатезами. Тип наследования — аутосомно-доминантный. ВГТ у гомозигот приводит к летальному исходу. Ген, ответственный за развитие ВГТ, ассоциирован с I группой крови. Существует заболевание в двух формах: ВГТ1 и ВГТ2.

ВГТ1 развивается в результате мутации в гене, кодирующем эндоглобин-эндотелиальный гликопротеиновый мембранный рецептор фактора роста. Отсутствие эндоглобинового рецептора приводит к васкулярным дефектам (дефекты пролиферации, адгезии и организации экстрацеллюлярного матрикса), результатом чего являются телеангиоэктатические повреждения. ВГТ2 характеризуется дефектом гена, кодирующего рецептор сериновую протеазу, рецептор киназу, расположенный на эндотелиальных клетках, который также связывает трансформирующий фактор роста. При ВГТ происходит нарушение строения эластических волокон сосудов и гладкомышечных клеток, а также периваскулярной ткани. Клинические проявления ВГТ1 и ВГТ2 сходны, за исключением пульмонарной артериовенозной фистулы, которая чаще возникает при ВГТ1.

Сосудистые повреждения при ВГТ затрагивают желудочно-кишечный тракт, мочеполовую систему, легочные сосуды и сосуды ЦНС. Характерным признаком ВГТ является эпистаксис, который может быть профузным и часто развивается в детстве. Классические телеангиоэктатические симптомы при ВГТ могут возникать на втором или третьем десятилетии жизни.

Классическая триада, характерная для ВГТ, включает в себя врожденный характер заболевания, телеангиоэктазии и кровотечения. Телеангиоэктатические повреждения при ВГТ могут быть трех типов: точечные, нодулярные и паукообразные. Телеангиоэктазии и кровотечения, особенно желудочно-кишечные, дебютируют чаще в пожилом возрасте, тогда как частота возникновения эпистаксиса, наоборот, с возрастом уменьшается. При ВГТ также могут отмечаться гемартромы печени и селезенки. Наиболее серьезные проблемы возникают при

поражении ЦНС (преходящие церебральные ишемические атаки, тромбоз цереброваскулярных сосудов, внутрисерпное кровоизлияние).

Среди лабораторных характеристик ВГТ следует отметить возможное удлинение времени свертывания. ВГТ часто ассоциирована с другими нарушениями системы гемостаза (дисфункция тромбоцитов, дефекты фибринолиза). В некоторых случаях ВГТ ассоциирована с ДВС-синдромом (в 50% случаев), что часто бывает недооцененным. ДВС при ВГТ может протекать в фульминантной форме. Иногда возникают спонтанные внутрисуставные кровоизлияния, что приводит к развитию гемартрозов. Клиническая картина может быть сходна с той, которая развивается при сочетании гигантской кавернозной гемангиомы с ДВС-синдромом (синдром Касабаха—Мерритта).

Лечение ВГТ зависит от конкретной клинической ситуации и возраста пациента. Контролировать возникновение эпистаксиса можно путем применения вазоконстрикторов в форме назальных спреев. Однако в некоторых случаях может понадобиться электрокаутеризация. При гингивальных кровотечениях, спонтанных кровоподтеках и урогенитальных кровотечениях можно использовать адреносем (5–10 мг перорально каждые 3–4 ч). Для контроля возникновения кровотечения, особенно у молодых пациентов, возможно применение высокодозированных эстрогенов.

### ***Врожденная геморрагическая телеангиоэктазия***

#### ***Клинические признаки***

Аутосомно-доминантный тип наследования  
Эпистаксис в раннем детском возрасте  
Легкое и спонтанное образование кровоподтеков  
Кровотечения в слизистые оболочки  
Телеангиэктазия кожи и слизистых  
Пульмонарная артериовенозная фистула  
Артериовенозные мальформации ЦНС  
Гемартромы печени и селезенки  
Частота телеангиоэктазий увеличивается с возрастом  
Частота кровотечений может уменьшаться с возрастом

#### ***Лабораторные признаки (необязательные)***

Часто нормальные показатели времени свертывания  
Дисфункция тромбоцитов в 50% случаев  
ДВС-синдром в 50% случаев (незначительные признаки)

### ***Приобретенные васкулопатии***

Синдром Кушинга  
Сахарный диабет  
Аллергическая пурпура  
Инфекционная пурпура  
Медикаментозно-индуцированная пурпура  
Коллагенозы (аутоиммунные)

- ◆ Системная красная волчанка
- ◆ Склеродермия
- ◆ Ревматоидный артрит
- ◆ Дерматомиозит
- ◆ Полиартериит

Злокачественные парапротеиновые заболевания

- ◆ Миелома
- ◆ Болезнь Вальденстрема

Доброкачественные парапротеиновые заболевания

- ◆ Амилоидоз
- ◆ Криоглобулинемия
- ◆ Эссенциальная моноклональная гаммапатия

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.

***Возможные механизмы приобретенных васкулопатий***

*Синдром Кушинга*

Снижение количества мукополисахаридов в периваскулярной ткани

*Парапротеиновые заболевания*

Оседание парапротеинов на эндотелии и окклюзия ваза вазорум

*Аллергические, медикаментозно-обусловленные и инфекционные васкулиты*

Иммунные комплексы, повреждающие сосуды и периваскулярную ткань

*Аутоиммунные заболевания*

Нарушение строения коллагена и соединительной ткани в составе периваскулярной поддерживающей ткани

*Сахарный диабет*

Истончение базальной мембраны с повышением пористости, уменьшением количества протеогликанов и липогиалиновыми депозитами.

***Злокачественная парапротеинемия и амилоидоз***

При данных заболеваниях имеют место тромботические и геморрагические проявления, зависящие от иммунного ответа, размера и места вовлеченных в патологический процесс сосудов. Повышение уровня циркулирующих иммуноглобулинов G и M, фиксирующихся на компонентах комплемента, приводит к выбросу гистамина, хемотаксису лейкоцитов и агрегации тромбоцитов, а также повышению сосудистой проницаемости, эффузии плазмы и компонентов крови, тромбозу микрососудов. Повышенная вязкость крови при парапротеинемии — причина стаза крови, ишемии и ацидоза. Это приводит к повышению сосудистой проницаемости, последствиями которой могут стать ретинальные кровоизлияния, эпистаксис, петехии и пурпура, а также кровотечения в другие органы. Когда злокачественная парапротеинемия сочетается с криоглобулинемией, парапротеин обнаруживается в стенках мелких сосудов, что приводит к васкулиту.

При злокачественной парапротеинемии часто возникают тромбозы, особенно тромбозы глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы вен почек.

При парапротеинемии также часто развивается ДВС-синдром, пусковым механизмом которого при данной патологии является повреждение сосудов парапротеиновыми комплексами. Также имеет место лизис фибриногена. Это может быть фибринолиз, вторичный по отношению к ДВС, вторичный по отношению к эндотелиальным повреждениям, либо в результате нарушения активности эндотелиального активатора плазминогена.

Амилоидоз осложняет повреждения сосудов, развившиеся вследствие парапротеинемии, сочетаясь с кровотечениями или тромбозами из-за разрыва стенки сосудов. При первичном амилоидозе в патологический процесс вовлекаются кожа, язык, сердце и желудочно-кишечный тракт, тогда как при вторичном амилоидозе, который ассоциирован с воспалительными/инфекционными заболеваниями, — почки, печень, селезенка и надпочечники. Характерный признак амилоидоза — кровотечения из микрососудов, проявляющиеся в виде петехий, пурпуры, экхимозов, спонтанными кровоизлияниями в лимфатические узлы, гематурией, кровотечениями во внутренние органы. Патофизиологические механизмы генерализованного васкулита при амилоидозе — повреждение эндотелия комплексами антиген—антитело или отложения амилоида на эндотелии и в периваскулярной ткани. Депозиты амилоида откладываются в эндотелии, интимае, меди, параллельно ретикулярным волокнам.

У некоторых пациентов с системным амилоидозом отмечается приобретенный дефицит фактора X. В случае диагностики дефицита фактора X следует заподозрить наличие амилоидоза.

### **Аутоиммунные заболевания и сосудистые нарушения**

Иммунные заболевания, ассоциированные с циркулирующими иммунными комплексами, особенно те, которые ассоциированы с циркулирующими криоглобулинами, имеют первостепенную значимость как заболевания, ассоциированные с васкулитами, и вызывающими тромботические или геморрагические осложнения. Описано по меньшей мере три механизма, посредством которых циркулирующие иммунные комплексы, криоглобулины или антитела могут приводить к васкулитам:

1. Образование антител, тропных к эндотелию.
2. Образование неспецифических антител или иммунных комплексов, которые неспецифично повреждают эндотелий и другие клеточные системы.
3. Образование антител или иммунных комплексов, которые повреждают периваскулярные ткани (включая базальную мембрану), и вторично вызывают повреждение эндотелия и повышение сосудистой проницаемости.

Сосудистая реакция и клинические проявления разнообразны, и зависят от тяжести, продолжительности и степени воздействия повреждающих факторов на эндотелий. При незначительном повреждающем воздействии происходит увеличение сосудистой проницаемости, отложение фибриновых депозитов и фибринолиз, в результате чего развиваются минимальные геморрагические и тромботические проявления. При обширном и массивном повреждении эндотелия происходит истощение запасов фибринолитических ферментов и эндотелиальных активаторов фибринолиза, увеличивается образование фибрина и формирование тромбоцитарных сгустков, что приводит к более выраженным тромботическим и геморрагическим проявлениям. Специфические антитела к эндотелию — редкий механизм развития аутоиммунно-индуцированного васкулита, характерный для аллергической пурпуры и полиартериита.

Два других механизма васкулита, индуцированного циркулирующими иммунными комплексами, встречаются более часто. При данных заболеваниях циркулирующие иммунные комплексы (IgM и IgG) фиксируются на эндотелии и компонентах комплемента, вызывая миграцию лейкоцитов, дисэнтегрирующую и разрушающую сосуды. Например, антистрептококковые антитела, фиксирующиеся на гломерулярном эндотелии или базальной мембране, вызывают

повреждения сосудов почек. При синдроме Гудпасчера антитела специфически тропны к базальной мембране сосудов почек и легких.

Многие инфекционные агенты способны опосредованно вызывать васкулиты и соответствующие им клинические проявления. Речь идет о бактериальных, вирусных и микоплазменных инфекциях. Патофизиологические механизмы включают в себя индукцию неспецифических антиэндотелиальных антител инфекционными агентами, а также активацию циркулирующих иммунных комплексов.

#### **Инфекционные агенты, играющие роль в развитии васкулитов**

*Bordatella pertussis*

*Chlamydia*

*Clostridium tetani*

*Coccidioidomycosis*

*Corynebacterium diphtherium*

*Cytomegalovirus*

*Epstein-Barr virus*

*Escherichia coli*

*Hepatitis virus*

HIV

*Influenza virus*

*Leprosy*

*Malaria*

*Mycobacteria*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Salmonella typhi*

*Staphylococcus*

*Streptococcus*

*Subacute bacterial endocarditis*

*Syphilis*

*Tuberculosis*

В большинстве случаев при заболеваниях, ассоциированных с циркулирующими иммунными комплексами, повреждение является неспецифичным, и не только эндотелий, но и другие клеточные системы оказываются под воздействием повреждающих факторов. Заболевания, ассоциированные с циркулирующими антителами, иммунными комплексами, криоглобулинами представляют собой обширную группу, включающую коллагенозы, медикаментозно-обусловленные васкулиты и др.

#### **Иммунно-ассоциированные васкулиты: возможные механизмы**

- ◆ Антиэндотелиальные антитела и деструкция эндотелиальных клеток
- ◆ Фиксация иммунных комплексов к эндотелию и компонентам комплекса, миграция лейкоцитов, деструкция сосудов
- ◆ Фиксация иммунных комплексов на базальной мембране или периваскулярной поддерживающей ткани с повышением сосудистой проницаемости

#### **Иммунно-обусловленные заболевания, ассоциированные с повреждениями сосудов**

Криоглобулинемия

Синдром Сьегрена

- Пролиферативный гломерулонефрит
- Лимфома и лимфоидная лейкемия
- Хроническая инфекция или воспаление
- Злокачественная гипертензия
- Вирусная инфекция
- Подострый бактериальный эндокардит
- Аллергический васкулит
- Лекарственный васкулит
- Коллагенозы
  - ◆ Системная красная волчанка
  - ◆ Склеродермия
  - ◆ Дерматомиозит
  - ◆ Полиартериит
  - ◆ Ревматоидный артрит
  - ◆ Синдром Бехчета

### **Злокачественная гипертензия, эклампсия, болезнь Кушинга, сахарный диабет и сосудистые дефекты**

У пациентов со злокачественной гипертензией или сахарным диабетом имеет место отложение фибрина в субэндотелиальной выстилке артерий и артериол. При злокачественной гипертензии также имеет место фибриноидный некроз. Постоянное воздействие повреждающих факторов приводит к повышению сосудистой проницаемости с выходом плазмы из сосудистого русла и отложением фибрина. В результате развиваются тромбозы и тромбоэмболии. Стаз в капиллярах приводит к формированию хронической пурпуры и локальной гиперпигментации кожи, что является следствием хронического отложения гемосидерина.

Признаки, обнаруживаемые при эклампсии, сходны с описанными выше, при этом также имеет место развитие гипертензии и локализованного внутрисосудистого свертывания в плацентарных и почечных сосудах. У некоторых пациенток имеют место хронические или острые формы ДВС-синдрома.

Сосудистые изменения при болезни Кушинга включают потерю эластических волокон, приводящую к нарушению клеточных структур, формирующих поддерживающий эндотелий слой, повышению сосудистой проницаемости и снижению количества эластических волокон в сосудистой стенке. У многих пациентов с болезнью Кушинга при оперативном вмешательстве или травме развиваются профузные кровотечения из-за дефектов сосудистой стенки.

### **Синдром Бехчета**

Синдром характеризуется типичной триадой: афтозный стоматит, изъязвления в области половых органов и ирит. У некоторых пациентов развивается тромбоз глубоких вен, а у пациентов с тромбозом верхней полой вены — синдром верхней полой вены. В 60% случаев развиваются именно венозные тромбозы, и в 30% — артериальные. При синдроме Бехчета также имеют место аневризмы. У многих пациентов отмечается развитие артериита, фибриноидный некроз артериального звена сосудистой системы. В некоторых случаях обнаруживалось нарушение фибринолиза, и некоторые пациенты отвечали на тром-

болитическую терапию. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе тромбоза глубоких вен, артериита и кровотечений, манифестирующих в виде петехий и пурпуры, остаются до конца не ясными (за исключением нарушенной эндотелиальной фибринолитической активности). У пациентов с данным синдромом также имеют место генерализованные периваскулярные воспалительные изменения. Хотя изъязвления ротовой полости и генитального тракта встречаются наиболее часто, язвы отмечаются и на коже.

### 1.16.5. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ДИАТЕЗОВ

Существуют следующие критерии для диагностики данных заболеваний (табл. 1.15).

Таблица 1.15

Лабораторные параметры в диагностике  
геморрагических диатезов

Недостаточность/ дефект	Протромбиновое время	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 пре-калликреина	Н	↑	Н	Н
Болезнь фон Виллебранда	Н	↑	↑	Н
Недостаточность альфа-2-антиплазмина	Н	Н	Н	Н
Недостаточность альфа-2-макроглобулина	Н	Н	Н	Н
<i>Дефекты тромбоцитов</i>				
Тромбоцитопения	Н	Н	↑	↓
Тромбоцитопатия	Н	Н	↑	Н
ДВС	↑	↑	↑	↓

Когда известен диагноз первичного геморрагического диатеза, возникает вопрос о выработке необходимой стратегии лечения (табл. 1.16, 1.17).



Таблица 1.16

**Лечение геморрагических диатезов во время беременности  
и в послеродовом периоде**

<b>Геморрагический диатез</b>	<b>Гемостаз</b>	<b>Лечение</b>
Дефекты фибриногена	Уровень фибриногена > 60 до 100 мг/дл	Инфузия криопреципитата
Дефекты фактора II	Повышение уровня FII до 50% от нормы	Концентрат протромбинового комплекса или свежезамороженная плазма
Дефекты фактора V	Уровень FV > 30%	То же
Дефекты фактора VII	Уровень FVII — 30% от нормы	FVII, концентрат протромбинового комплекса или свежезамороженная плазма
Дефекты фактора VIII:С-дефекты	Повышение уровня FVIII:С до 50% или 80–100% (тяжелое и острое кровотечение)	Инфузия FVII наиболее эффективна; при незначительном кровотечении — постельный режим, десмопрессин
Дефекты фактора IX	Уровень FIX — 100% от нормы	Заместительная терапия фактором IX из концентрата протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы; может понадобиться хирургическое вмешательство
Дефекты фактора X	Уровень FX — от 15 до 20% от нормы или 50% непосредственно перед родами	Фактор X из свежезамороженной плазмы
Дефекты фактора XI	Уровень FXI — до 70% от нормы	Свежезамороженная плазма, концентрат фактора XI и/или антифибринолитики
Недостаточность прекалликреина	—	Нет необходимости
Дефект кининогена	—	Нет необходимости
Альфа-2-антиплазмин	—	Эпсилон-альфа-аминокапроновая кислота или транексамовая кислота
Фактор XIII	Уровень FXIII — 2–3% от нормы	Инфузия свежезамороженной плазмы или криопреципитата
Болезнь Виллебранда	Повышение фактора фон Виллебранда и фактора VIII до нормальных значений	Десмопрессин, криопреципитат, препарат фактора фон Виллебранда (Humate-P)
Дефекты тромбоцитов	Значения тромбоцитов — 50 000	Трансфузия тромбоцитарной массы, глюкокортикостероиды, внутривенно IgG, спленэктомия (при тромботической тромбоцитопенической пурпуре)

Таблица 1.17

**Скрининговые тесты для дифференциальной диагностики  
геморрагических диатезов**

Лабораторный тест	Сосудистая патология	Функция тромбоцитов	Количество тромбоцитов	Белки крови (факторы свертывания)
Количество тромбоцитов	Норма	Норма	Не соотв. норме	Норма
Время кровотечения	Не соотв. норме	Не соотв. норме	Не соотв. норме	Норма*
Протромбиновое время	Норма	Норма	Норма	Не соотв. норме или норма**
Частичное тромбопластиновое время	»	»	»	То же

\* Исключ. синдром Виллебранда

\*\* Протромбиновое время или АЧТВ будет удлинено в зависимости от вовлеченных факторов.

### Болезнь фон Виллебранда

Болезнь фон Виллебранда характеризуется спонтанным образованием кровоподтеков, наличием петехий, пурпуры, кровоизлияниями в слизистые оболочки и билатеральным эпистаксисом в раннем детстве. Кровотечения в глубоких тканях возникают редко, но геморрагические проявления могут быть очень тяжелыми при хирургических вмешательствах, травмах, а также во время и после родов. В таблице 1.18 представлена сравнительная характеристика болезни фон Виллебранда и дефицита фактора VIII (и ингибиторы).

Таблица 1.18

**Болезнь фон Виллебранда и дефицит фактора VIII**

Характеристика	Болезнь фон Виллебранда	Фактор VIII: недост. С
Тип наследования	Аутосомно-доминантный тип	Рецессивный сцепленный с полом
Время кровотечения	Пролонгировано	Норма
Фактор VIII:С	Незначительное снижение	Значительное снижение
vWF:Ag (VIII:Rag)	Снижение	Норма
vWF (кофактор ристоцетина)	»	»
Адгезия тромбоцитов	Нарушена	»
Клинические проявления	Кровоизлияния в слизистые, петехии, пурпура	Кровотечения в глубоких тканях

### Состояния, позволяющие заподозрить врожденные нарушения функции тромбоцитов

1. Персистирующая неонатальная тромбоцитопения, обнаруженная сразу после рождения, или геморрагическая симптоматика, дебютирующая в раннем детском возрасте.

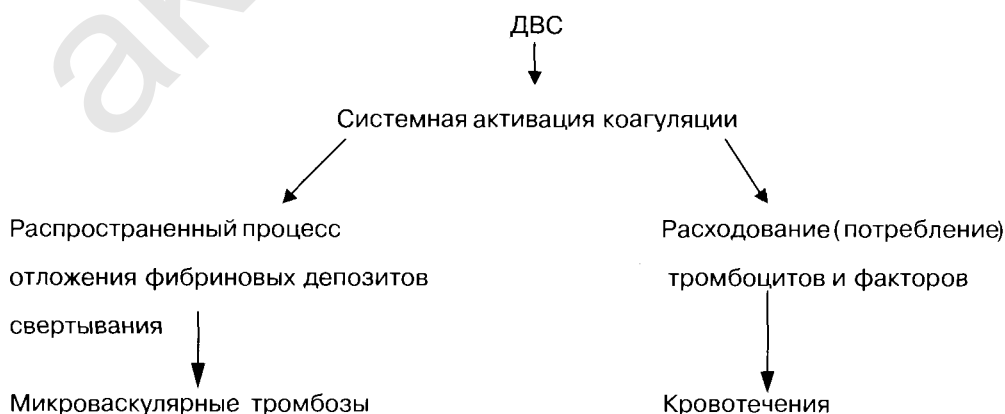
2. Отягощенный семейный анамнез (тромбоцитопения или кровотечения у родственников).
3. Кровоизлияния в кожу или слизистые, не зависящие от уровня тромбоцитов в крови.
4. Наличие клинических и лабораторных признаков врожденной дисфункции тромбоцитов.
5. Отсутствие эффекта от стандартной терапии при кровотечениях и тромбоцитопении.
6. Отсутствие типичных причин развития приобретенной тромбоцитопении и кровотечений.

### 1. 17. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКУЮ КАРТИНУ И СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ДВС-СИНДРОМА

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 (схема 1.13).

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 истощение факторов свертывания, ингибиторов и тромбоцитов. Эта ситуация приводит к тяжелому нарушению функционирования системы коагуляции, результатом чего являются тяжелые кровотечения, особенно у пациентов, находящихся в группе риска массивной

Схема 1.13. Принятая в настоящее время концепция ДВС



кровопотери (например, пациенты с травмами, пациенты в до- и постоперационном периоде и во время операции). Фактически, кровотечение может доминировать среди других проявлений ДВС.

Патологический процесс при ДВС от физиологического свертывания отличается 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 таблице 1.19, приведенной ниже, 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. Любая попытка предотвратить активность ингибиторов приведет к продолжающемуся накоплению, увеличению активности прокоагулянтов.

Таблица 1.19

**Гемостазиологические последствия блокирования активности ингибиторов при ДВС**

<b>Ключевые гемостатические субстанции</b>	<b>Ингибитор</b>	<b>Последствия блокирования действия ингибиторов</b>
Тканевой фактор	Ингибитор тканевого фактора	Повышенная генерация тромбина
Активированные факторы V и VII	Протеины C и S	То же
Активированные факторы коагуляции, в особенности тромбин	Антитромбин III	Усиление образования фибрина и активация тромбоцитов
Тканевой активатор плазминогена	Ингибитор активатора плазминогена типа 1	Усиление фибринолитической активации со снижением уровня PAI-1 и усиление тромбообразования с повышением уровня PAI-1
Плазмин	Альфа-2-ингибитор плазмينا	Беспрепятственно продолжающийся фибринолиз

ДВС может быть упрощенно классифицирован по трем основным характеристикам: продолжительностью процесса, его распространенностью и клинической манифестацией (табл. 1.20). Этот упрощенный подход позволяет вникнуть в многочисленные и разнообразные варианты манифестации ДВС.

Первая характеристика — временная, где по *продолжительности* ДВС можно разделить на *острый* и *хронический*. Классические примеры заболеваний, для

Таблица 1.20

## Три основные характеристики ДВС с клиническими примерами

Характеристика	Пример
<i>Временная характеристика</i>	
Острый	Менингококкемия
Хронический	Синдром мертвого плода
<i>Распространенность процесса</i>	
Локализованный	Аневризма брюшной аорты
Системный	Острая промиелоцитарная лейкемия
<i>Манифестация</i>	
Геморрагическая	Отслойка плаценты
Тромботическая	Синдром Труссо

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 вторую 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 лейкоемий, лимфом, карциноматоза, сепсиса, **инфаркта миокарда**, ожогов.

Третья характеристика ДВС — клиническая *манифестация*, которая включает геморрагические, тромботические или тромбогеморрагические проявления. Примером *тромботической манифестации ДВС* является синдром Труссо, *геморрагической* — отслойка плаценты и гемолитическая трансфузионная реакция.

Два столетия назад были проведены первые клинические и патофизиологические наблюдения и описания состояний, относящихся к ДВС. Одним из первых сообщений о ДВС была работа Дирцу 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. Тридцать лет спустя Труссо описал тромботическую тенденцию у пациентов со злокачественными новообразованиями. Более подробное описание ДВС и патогенеза синдрома появилось лишь в 1955 г., когда стали более понятны механизмы коагуляции и стала доступной лабораторная диагностика. В двух публикациях Ratnoff детально описал гемостатические изменения, которые имели место у женщин с внутриутробной гибелью плода и эмболией околоплодными водами. В 1965 г. МасКау впервые описал ДВС как промежуточный механизм многих заболеваний. Это описание легло в основу первой книги о ДВС-синдроме.

#### Клиническая картина ДВС

Манифестация ДВС может быть представлена тромбоземболическими проявлениями, либо менее заметными и явными микроваскулярными тромбозами, следствием которых является полиорганная дисфункция. В соответствии с этим,

ДВС следует рассматривать как процесс, играющий роль в развитии полиорганной недостаточности, но имеет место и другая, противоположная точка зрения: ДВС — результат, последствие полиорганной недостаточности (повреждение, дисфункция микрососудов — повреждение эндотелия — активация тромбоцитов — активация коагуляции). Фактически, оба механизма могут иметь место в данной ситуации. В противоположность тромботическим, ведущими симптомами могут быть геморрагические проявления.

Часто у пациентов с ДВС имеют место спонтанные тромбозы и кровотечения, которые затрудняют выбор необходимой терапии. Клиническая картина ДВС зачастую по-разному трактуется и интерпретируется разными специалистами. Хирурги чаще делают акцент на геморрагических проявлениях синдрома, тогда как тромботические аспекты наиболее часто учитываются гематологами и врачами отделений интенсивной терапии. Эти различные подходы к трактовке ДВС отражены во множестве названий, которые были присвоены синдрому: синдром дефибринации, коагулопатия потребления, генерализованное внутрисосудистое свертывание, тромбгеморрагический феномен, тромбгеморрагическая коагулопатия потребления, диссеминированное внутрисосудистое образование фибрина.

Тромбозы и кровотечения могут возникать в различных органах и быть разной интенсивности. Спектр тромботических изменений может варьировать от лабораторных признаков гиперкоагуляции, клинически не значимых, до внутрисосудистых отложений фибриновых депозитов. Таким же образом, интенсивность кровотечения может варьировать от незначительной кровопотери до массивного, жизнеугрожающего кровотечения.

Активация фибринолиза при ДВС — вторичный феномен. Клинические и экспериментальные исследования указывают на то, что фибринолитическая система «выключается» во время инициации ДВС и может играть роль в процессе отложения фибриновых депозитов. Исключениями являются те редкие случаи, когда имеет место тяжелое гиперфибринолитическое состояние на пике активации коагуляционной системы. Примерами могут быть ДВС как осложнение острой промиелоцитарной лейкемии или ДВС, который возникает вторично при некоторых формах рака простаты.

Хотя гиперфибринолиз доминирует в этих случаях, диссеминированные тромбозы все же обнаруживаются у значительного числа пациентов на аутопсиях. Клинически у этих пациентов имеют место тяжелые кровотечения, которые могут начинаться как следствие антифибринолитической терапии.

Учитывая многообразие различных механизмов, протекающих у пациентов с ДВС, единое определение синдрома в течение многих лет оставалось предметом 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 развиваться 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**. Клиника 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 Varbui 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 Д-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 являться следствием причин, отличных от этиологии ДВС. Третья, возможно, наиболее реалистичная 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, и 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 аномальной 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 развиваться клиническое состояние, трудно отличимое от ДВС. Признаки ДВС также определяются при других сосудистых повреждениях, например, 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.

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания является сложной проблемой 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%.

**Презеклампися** — наиболее частая акушерская патология, ассоциированная с активацией коагуляции, приводящей к отложению макромолекулярных фибриновых депозитов в сосудах различных органов. Тромбоцитопения как ранний индикатор активации коагуляции развивается при *HELLP-синдроме*, осложняющем обусловленную беременностью гипертонию в 5—10% и презеклампию — 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*. 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 тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, гемолитико-уремический синдром, 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, может создать клинику, подобную ДВС.

Современный взгляд на дифференциальную диагностику состояний, ассоциированных с ДВС-синдромом, представлен в табл. 1.21.



Таблица 1.21

## Дифференциальная диагностика ДВС

Параметры	Острый ДВС (напр., сепсис)	Хронический ДВС (напр., синдром Труссо)	Тромботиче- ский криз	HELLP- синдром	Тромботическая тромбоцитопени- ческая пурпура	Первичный гиперфиб- ринолиз
Пациенты	Пациенты с тяже- лыми акушерскими или хирургически- ми заболеваниями	Пациенты со зло- качественными заболеваниями	Пациенты, склонные к ги- перкоагуляции	Беремен- ные	Обычно здоровые	Пациенты с ра- ком простаты, состоянием после аорто- коронарного шунтирования
Механизм	Повреждение тка- ни и высвобожде- ние тромболласти- нов и цитокинов	Высвобождение прокоагулянтов из опухолевых клеток или гибель клеток	Неконтролиру- емая гиперкоа- гуляция	Плацен- тарные факторы	Микротромбозы	Непосредст- венная акти- вация плаз- миногена
Форма ДВС	Обычно острый	Подострый/хрони- ческий	Подострый	Подост- рый	Острый	Острый
Тромбоз (без анти- коаг. терапии)	Обычно микро- циркуляция	Артерии, вены, мик- роциркуляция	Многочислен- ные артерии и вены	Отсут- ствует	Микрососуды	Отсутствует
Кровотечение	Часто	Отсутствует	Отсутствует	Отсут- ствует	Из микрососудов	Массивное
Параметры систе- мы гемостаза	Обычно патологи- ческие значения	Обычно в норме	В норме	В норме	В норме	Патологиче- ские значения
Количество тром- боцитов	Низкое	Вариабельное	Нормальное	Низкое	Низкое	Нормальное
Ответ на гепарино- терапию	Отсутствует	Удовлетвори- тельный	Хороший	Не прим.	Не прим.	Не прим.
Ответ на терапию варфарином после гепарина	Отсутствует	Отсутствует	Хороший	Не прим.	Не прим.	Не прим.

Прогноз при радикальной («агрессивной») терапии	Хороший, если ликвидирована причина	Плохой	Хороший	Улучшается после родоразрешения	Улучшается после плазмозамещающей терапии	Может иметь место самовыздоровление. Применение аминокислоты
Гемолиз	Микроангиопатический	Микроангиопатический	Нет	Микроангиопатический	Микроангиопатический	Нет

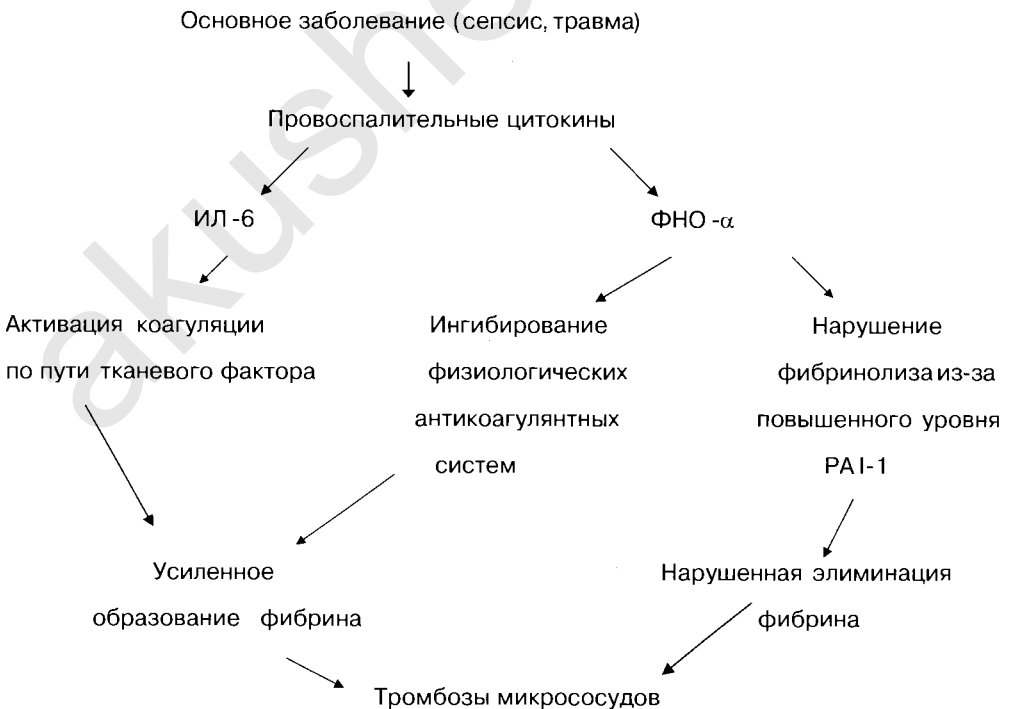
Учитывая, что ДВС может проявляться опасными для жизни геморрагиями, диффузными и локальными тромбозами, а также их сочетанием, некоторые исследователи предлагают определить ДВС как **синдром наступающей смерти (DIC — death is coming)**.

В противоположность такому «пессимистическому» определению существует и «трагикомическое» определение ДВС — **диссеминированная интеллектуальная конфузия (DIC — disseminated intellectual confusion)**. Во многом такое определение обусловлено противоречивостью клинико-лабораторной диагностики и отсутствием оптимальной модели лечения ДВС. Из-за проблем, связанных с определением ДВС, установлением раннего диагноза и эффективным лечением, клиническое ведение ДВС вызывает трудности.

#### **Усовершенствованное понимание патогенеза ДВС и последствия для выработки стратегий лечения**

За последние несколько лет патофизиологические механизмы системного отложения фибриновых депозитов при ДВС стали более ясны и понятны. На схеме 1.14, представленной ниже, видно, как усиленное образование фибрина вызвано воздействием тромбина, за образование которого отвечает тканевой фактор, а также внезапно возникающая дисфункция ингибиторных механизмов (антитромбина, протеинов С и S). Помимо повышенной активации фибринообразования, имеет место нарушение элиминации фибрина вследствие депрессии фибринолитической системы. Ослабление процесса эндогенного тромболитизиса вызвано высокими уровнями циркулирующего ингибитора активатора плазминогена I-го типа.

Схема 1.14. Патогенез ДВС



На основе этих знаний 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 тканевого фактора тромбинообразования, восстановление физиологических антикоагулянтных механизмов, улучшение фибринолитической активности (табл. 1.22). Многие из этих лечебных подходов в настоящее время находятся во 2-й и 3-й фазе клинических исследований у пациентов с ДВС. Основываясь на предварительных результатах, можно сделать вывод о том, что, хотя оптимальным лечением является этиотропное, направленное на устранение заболевания — непосредственной причины ДВС, поддерживающая терапия, основанная на адекватных диагностических наблюдениях, также играет важную роль в лечении пациентов с ДВС.

Таблица 1.22

## 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 прокоагулянты)
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

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. 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 — № 1 (13).

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., Маров С.В. 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.

Abbas F., Talati J., Wasti S. et al. Placenta percreta with bladder invasion as a cause of life threatening hemorrhage // *J. Urol*. — 164:1270–1274, 2000.

de Ahafo F.J., Rodriguez L.A., Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: Population based case-control study // *B.M.J.* — 3 19:1 106–1109, 1999.

Aird W.C. Vascular bed-specific hemostasis: Role of endothelium in sepsis pathogenesis // *Grit. Care. Med.* — 29:S28–S34, 2001.

Alkazaleh F., Geary M., Kingdom I. et al. Elective non-removal of the placenta and prophylactic uterine artery embolization postpartum as a diagnostic imaging approach for the management of placenta percreta: A case report // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 26:743–746, 2004.

Alving B.A. Beyond hemophilia and von Willebrand disease: treatment of patients with other inherited coagulation factor and inhibitor deficiencies. In: Alving B. ed. Blood components and pharmacological agents in the treatment of congenital and acquired bleeding disorders. — Bethesda: AABB Press, 2000:341.

Aranha G.V., Sontag S.J., Greenlee H.B. Cholecystectomy in cholelithic patients: a formidable operation // *Amer. J. Surg.* — 1982; 145:5–60.

Ballmaier M., Schulze H., Straub G. et al. Thrombopoietin in patients with congenital thrombopoietin and absent receptors: elevated serum levels, normal receptor expression, but defective reactivity to thrombopoietin // *Blood*. — 1997; 90:612.

Barbui T., Finazzi G., Falanga A. The impact of all-transretinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia // *Blood*. — 1998; 91:3093–102.

Beer J.H., Buchi L., Steiner B. Glycocalicin: a new assay: the normal plasma levels and its potential usefulness in selected diseases // *Blood*. — 1994; 3:691.

Ben An Z., Osman E., Hutton R.A. et al. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction? // *Amer. J. Gastroenterol.* — 1999; 94:2977–2982.

Bernard G.R., Vincent J.-L., Laterre P.-F. et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis // *New. Engl. Med.* — 344:699–709, 2001.

Bertomeu M.C., Gallo S., Lauri D., Levine M.N., Orr F.W., Buchanan M.R. Chemotherapy enhances endothelial cell reactivity to platelets // *Clin. Exp. Metastasis*. — 1990; 8:511–48.

*Bevan J.A., Maloney K.W., Illillery C.A.* et al. Itlecding disorders: A cor lnnn cause of inenorrrhagia in adolescents // *Pecliatr.* — 1 38:856–8, 2001.

*Bick Rodger L.* Disorders of Thrombosis and Hemostasis: Clinical and Laboratory Practice. — Third Edition. — Philadelphia, 2002.

*Bick Rodger L., Hoppensteadt D.* Disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology: Criteria for diagnosis and management Hematological Complications in Obstetrics, Pregnancy, and Gynecology, ed. R. L. Bick et al. Published by Cambridge University Press. © Cambridge University Press 2006.

*Bick Rodger L.* Quantitative platelet defects. In: Hematology: clinical and laboratory practice. — St. Louis: Mosby, 1993:1337.

*Bick Rodger L.* Disseminated intravascular coagulation: Pathophysiological mechanisms and manifestations // *Semin. Thromb. Hemost.* — 24:3–18, 1998.

*Bolton-Maggs P.H.B., Perry D.J., Chalmers A.* et al. The rare coagulation disorders—Review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organization // *Haemophiia.* — 10:593–628, 2004.

*Broudy V.C., Kaushansky K.* Thrombopoietin, the C-mpl ligand is a major regulator of platelet production // *J. Leukoc. Biol.* — 1995; 57:719.

*Butenas S., Bouchard B.A., Brummel-Ziedins K.E.* et al.: Tissue factor activity in whole blood // *Blood.* — 105:2764–2770, 2005.

*Butt K., Gagnon A., Delisle M.F.* Failure of methotrexate and internal iliac balloon catheterization to manage placenta percreta // *Obstet. Gynecol.* — 99:981–982, 2002.

*Caen J., Castaldi P.-A., Leclerc J.-C.* et al. Congenital bleeding disorders with long bleeding time and normal platelet count // *Amer. J. Med.* — 41:4–26, 1966.

*Carr J.M., McKinney M., McDonagh J.* Diagnosis of disseminated intravascular coagulation: Role of D-dimer // *Amer. J. Clin. Pathol.* — 91:280–287, 1989.

*Castillo R., Maragall, Rndes J.* et al. Increased factor VIII coT plea and defective ristocetin-induced platelet aggregation liver disease // *Thromb. Res.* — 1977; 11:899–906.

*Cattaneo M., Lecehi A., Agati B.* et al. Evaluation of platelet functioi with the PFA-100 system in patients with congenital defects of plate let secretion // *Thromb. Res.* — 96:213–217, 1999.

*Clement D., Kayem G., Cabrol D.* Conservative treatment of placenta percreta: A safe alternative // *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 114:108–109, 2004.

*Corrigan J.J., Jeter M., Earnest D.L.* Prothrombin antigen ai coagulant activity in patients with liver disease // *J.A.M.A.* — 198 248:1736–1742.

*Coller B.S., Peerschke E.I., Scudder L.E.* et al. A murine monoclonal antibody that completely blocks the binding of fibrinogen to platelets produces a thrombasthenic-like state in normal platelets and hinds to glycoproteins lib and/or lila // *Clin. Invest.* — 72:325–338, 1983.

*Coller It.S., Folts J.D., Smith S.R.* et al. Abolition of in vivo platelet thrombus formation in primates with monoclonal antibodies to the platelet UPIIb/IIIa receptor: Correlation with bleeding time, platelet aggregation, and blockade of GPIIb/IIIa receptors // *Circulation.* — 80:1766–1774, 1989.

*Crawley J.T., Lam J.K., Rance J.B.* et al. Proteolytic inactivation of ADAMTS13 by thrombin and plasmin // *Blood.* — t05:t085–1093, 2005.

*Creasey A.A., Reinhart K.* Tissue factor pathway inhibitor activity in severe sepsis // *Grit. Care Med.* — 29 (7 suppl): S126–S129, 2001.

*Cugno N., Scott C.F., Salerno F. et al.* Parallel reduction plasma levels of high and low molecular weight kininogen patients with cirrhosis // *Thromb. Haemost.* — 1999; 82:1428–143.

*Dinkel H.P., Dung P., Schnitterbeck P., Triller J.* Percutaneous treatment of placenta percreta using coil embolization // *J. Endovasc. Ther.* — 10:158–162, 2003.

*Dhainault J.F., Yan S.B., Margolis B.D. et al.* Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) reduces host coagulopathy response in patients with severe sepsis // *Thromb. Haemost.* — 2003; 9642–53.

*Drachman J.G., Kauskansky K.* Dissecting the thrombopoietin receptor: functional elements of the Mpl domain // *Proc. Nat. I. Acad. Sci USA.* — 1997; 94:2350.

*Duga S., Asselta R., Santagostino E. et al.* Missense mutations in the human beta fibrinogen gene cause congenital afibrinogenemia impairing fibrinogen secretion // *Blood.* — 95:343–347, 2000.

*Dymock I.W., Tucker J.S., Wolf I.L. et al.* Coagulation studies a prognostic index in acute liver failure // *Brit. J. Haematol.* — 1975; 2385–391.

*Emmons R.V.B., Reid D.M., Cohen R.L. et al.* Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction // *Blood.* — 1996; 87:4068.

*Engel C., Loeffler M., Franke H. et al.* Endogenous thrombopoietin serum levels during multicycle chemotherapy // *Brit. J. Heme.* — 1999; 105:832.

*Esmon C.T.* Introduction: Are natural anticoagulants candidates for modulating the inflammatory response to endotoxin? // *Blood.* — 95:113–116, 2000.

*Faivre L., Guardiola P., Lewis C. et al.* Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia // *Blood.* — 2000; 96:4064.

*Falanga A.* Thrombosis and malignancy: an underestimated problem // *Haematologica.* — 2003; 88:607–10.

*Falanga A., Rickles F.R.* Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patients // *Semin. Thromb. Haemost.* — 1999; 25:173–82.

*Falanga A., Marchetti M., Vignoli A., Balducci D.* Clotting mechanisms and cancer: implications in thrombus formation and tumor progression // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* — 2003; 1:673–8.

*Francois M., Tostivint, Mercadal L. et al.* MR imaging features of acute bilateral renal cortical necrosis // *Amer. J. Kidney Dis.* — 35:745–748, 2000.

*Fujii Y., Takeuchi S., Tanaka R. et al.* Liver dysfunction in spontaneous intracerebral hemorrhage // *Neurosurgery.* — 1994; 592–596.

*Fujii Y., Takeuchi S., Harada A.* Hemostatic activation in spontaneous intracranial hemorrhage // *Stroke.* — 32:883–890, 2001.

*Gabay C., Kushner J.* Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // *New Engl. J. Med.* — 340:448–454, 1999.

*Gando S., Kameue T., Nanzaki S. et al.* Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome // *Thromb. Haemost.* — 75:224–228, 1996.

*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; 24:262–266.

*Gando S., Kameue T., Morimoto Y. et al.* Tissue factor production not balanced by tissue factor pathway inhibitor in sepsis promotes poor prognosis // *Crit. Care Med.* — 30:1729–1734, 2002.

- Hoots W.K.* Non-overt disseminated intravascular coagulation: definition and pathophysiological implications // *Blood Rev.* — 2002; 16 (Suppl 1):S3–9.
- Gielchinsky Y., Rojansky N., Fasouliotis S.J., Ezra Y.* Placenta accreta—Summary of 10 years: A survey of 310 cases // *Placenta.* — 23:210–214, 2002.
- Glanzmann E.* Hereditäre Hamorrhagische thrombasthenie. Ein Beitrag zur Pathologie der Blutplättchen. *Jahrbuch der Kinderheilkunde.* — 1988:1–42, 1918.
- de Graaf I.C., Banga J.D., Moncada et al.* Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions // *Circulation.* — 85:2284–2290, 1992.
- Hanck C., Glatzel M., Singer M.V. et al.* Gene expression TNF-receptors in blood mononuclear cells of patients w alcoholic cirrhosis // *J. Hepatol.* — 2000;32:5 1–57.
- Harrison P., Robinson M.S., Mackie et al.* Performance of the platelet function analyser PFA- 10(1 in testing abnormalities of platelet function // *Blood. Coagul. Fibrinolysis.* — 10:25–31, 1999.
- Harrison P.* The role of PFA-100 testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults // *F. J. Haematol.* — 130:3–It, 2005.
- Harrison C., Khair K., Baxter B. et al.* Hermansky-Pudlak syndrome: Infrequent bleeding and first report of Turkish and Pakistan kindreds // *Arch. Dis. Child.* — 86:297–301, 2002.
- Hardy J.F., De Moerloose P., Samama M. et al.* Massive transfusion and coagulopathy: Pathophysiology and implications for clinical management // *Can. J. Anaesth.* — 51:293–310, 2004.
- Jelenska M.M., Szmidt J., Bojakowski K. et al.* Compensated activation of coagulation in patients with abdominal aortic aneurysm: Effects of heparin treatment prior to elective surgery // *Thromb. haemost.* — 92:997–1002, 2004.
- Johnson G.J.* Platelets, penicillins, and purpura: What does it all mean? // *J. Lab. Clin. Med.* — 121:531–533, 1993.
- Kadir R.A., Economides D.L., Sahiri C.A. et al.* Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia // *Lancet.* — 3f485–489, 1998.
- Keller T.T., Mairuhu A.T.A., de Kruif M.D. et al.* Infections and endothelial cells // *Cardiovasc. Res.* — 60:40–48, 2003.
- Kitching A.R., Kong Y.Z., Huang X.R. et al.* Plasminogen activator inhibitor-1 is a significant determinant of renal injury in experimental crescentic glomerulonephritis // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 14:1487–1495, 2003.
- Kitchens C.S.* To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? // *J. Thromb. Haemost.* — 3:2605–2611, 2005.
- Kuenen B.C., Levi M., Meijers J.C.M. et al.* Analysis of coagulation cascade and endothelial cell activation during inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor pathway in cancer patients // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2002; 22:1500–5.
- Kwann H.C., Wang J., Boggio L.N.* Abnormalities in hemostasis in acute promyelocytic leukemia // *Hematol. Oncol.* — 20:33–41, 2002.
- Lechner K., Niessner H., Thaler E.* Coagulation abnormalities liver disease // *Semin. Thromb. Hemost.* — 1977;4:40–56.
- Lee A.Y.Y., Levine M.N., Baker R.I., Bowden C.* Low molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer // *New Engl. Med.* — 2003; 349:146–53.
- Levi M., ten Cate H.* Disseminated intravascular coagulation // *New Engl. Med.* — 341:586–592, 1999.



- Levi M., ten Cate H., Van der Poll T. et al.* Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis // *J.A.M.A.* — 270:975–979, 1993.
- Levi M., Keller T.T., van Gorp E.C.M. et al.* Infection and inflammation and the coagulation system // *Cardiovasc. Res.* — 60:26–39, 2003.
- MacIntyre L., Hebert P.C.* To transfuse or not in trauma patients: A presentation of the evidence and rationale // *Curr. Opin. Anesthesiol.* — 15:179–185, 2002.
- Maisonneuve P., Sultan Y.* Modification of factor VIII compi properties in patients with liver disease // *J. Clin. Pathol.* — 1977; 221–229.
- Mammen E.F.* Antithrombin: its physiological importance a role in DIC // *Semin Thromb Hemost.* — 1998;24:19–25.
- Mammen E.F.* Coagulopathies of liver disease // *Clin. Lab. J.* — 1994; 14:769–780.
- Mammen E.F., Comp P.C., Gosselin R. et al.* PFA-100 system: a new method for assessment of platelet dysfunction // *Semin. Thromb. Hemost.* — 1998; 24:195.
- Mann K.G., van't Veer C., Cawthorn K. et al.* The role of tissue factor pathway in initiation of coagulation // *Blood. Coagul. Fibrinolysis.* — 9 (suppl 1): S3–S7, 1998.
- McKay DG.* DIC: An Intermediary Mechanism of Disease. — New York, Harper-Hoehner, 1965, p 493.
- Martinez J.* Quantitative and qualitative disorders of fibrinogen. In: Hoffman R., Benz E.J., Shattil S.J., et al., eds. *Hematology: basic principles and practice.* — New York: Churchill Livingstone, 2000.
- McEver R.P., Baenziger N.L., Majerus P.W.* Isolation and quantitation of the platelet membrane glycoprotein deficient in thrombasthenia using a monoclonal hybridoma antibody // *J. Clin. Invest.* — 66:1311–1318, 1980.
- Merviel P., Evain-Brion D., Challier J.C. et al.* The molecular basis of embryo implantation in humans // *Zentralbl. Gynakol.* — 123:328–339, 2001.
- Montes R., Declerck P.H., Calvo A. et al.* Prevention of renal fibrin deposition in endotoxin-induced DIC through inhibition of PAI-i // *Thromb. Haemost.* — 84:65–70, 2000.
- Mombelli G., Fiori G., Monotto R. et al.* Fibrinopeptide A in liver cirrhosis: Evidence against a major contribution of disseminated intravascular coagulation to coagulopathy of chronic liver disease // *Lab. Clin. Med.* — 121:83–90, 1993.
- Morenski J.D., Tobias J.D., Jimenez D.F.* Recombinant activated factor VII for cerebral injury-induced coagulopathy in pediatric patients: Report of three cases and review of the literature // *J. Neurosurg.* — 98:611–616, 2003.
- Movig K.L., Janssen M.W., de Waal Malefijt J. et al.* Relationship of serotonergic antidepressants and need For blood transfusion in orthopedic surgical patients // *Arch. Intern. Med.* — 163:2354–2358, 2003.
- Nieuwland R., Berckmans R.J., McGregor S. et al.* Cellular origin and procoagulant properties of microparticles in meningococcal sepsis // *Blood.* — 95:930–935, 2000.
- Nurden A.T., Caen J.P.* An abnormal platelet glycoprotein pattern in three cases of Glanzmann's thrombasthenia // *Brit. J. Haematol.* — 28:253–260, 1974.
- Nurden A.T., Caen J.P.* Specific roles for platelet surface glycoproteins in platelet function // *Nature.* — 255:720–722, 1975.
- Oba J., Shiiya N., Matsui Y. et al.* Preoperative disseminated intravascular coagulation (DIC) associated with aortic aneurysm: Does it need to be corrected before surgery? // *Surg. Today.* — 25:J 01 1–1014, 1995.
- Ohno R., Asou N., Ohnishi K.* Treatment of acute promyelocytic leukemia: Strategy toward further increase of cure rate // *Leukemia.* — 17:1454–1463, 2003.

*Okajima K., Sakamoto Y., Uchiba M.* Heterogeneity in the incidence and clinical manifestations of disseminated intravascular coagulation: a study of 204 cases // *Amer. J. Hematol.* — 2000; 65:215–22.

*Okajima K., Sakamoto Y., Uchiba M.* Heterogeneity in the incidence and clinical manifestations of disseminated intravascular coagulation // *Amer. J. Hematol.* — 65:215–222, 2000.

*Ono T., Mimuro J., Madoiwa S.* et al. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: Its correlation with development of renal failure // *Blood.* — 107:528–534, 2006.

*Osterud B., Bjorklid E.* The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation // *Semin. Thromb. Hemost.* — 27:605–617, 2001.

*Oudenrijn S.V.D., Bruin M., Folmon C.C.* et al. Mutations in the thrombopoietin receptor, Mpl, in children with congenital megakaryocytic thrombocytopenia // *Brit. J. Haematol.* — 2000; 110:441.

*Patrignani P., Filabozzi P., Patrono C.* Selective cumulative inhibitor of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects // *J. Clin. Invest.* — 69:1366–1372, 1982.

*Peterson P., Hayes F.E., Arkin C.F.* et al. The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit: College of American Pathologists' and American Society of Clinical Pathologists' position article // *Arch. So.* — 133:134–139, 1998.

*Phillips D.R., Agin P.P.* Platelet membrane defects in Glanzmann's thrombasthenia: Evidence for decreased amounts of two major glycoproteins // *J. Clin. Invest.* — 60:535–545, 1977.

*Porcellijn L., Folman C.C., Bossers B.* et al. The diagnostic value of thrombopoietin levels measurements in thrombocytopenia // *Thromb. Haemost.* — 1998; 79:101.

*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; 327:128–33.

*Quiroga T., Goycoolea M., Munoz B.* et al. Template bleeding time and PFA-100 have low sensitivity to screen patients with hereditary mucocutaneous hemorrhages: Comparative study in 148 patients // *Thromb. Haemost.* — 2004; 82:892–898, 2004.

*Ratnoff, Pritchard J.A., Colopy J.E.* Hemorrhagic states during pregnancy // *New Engl. J. Med.* — 1955; 253:97–102.

*Renne T., Pozgajova M., Gruner S.* et al. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII // *J. Exp. Med.* — 202:271–281, 2005.

*Rickles F.R., Levine M.N.* Epidemiology of thrombosis in cancer // *Acta Haematol.* — 2001; 106:6–12.

*Ridgdon E.E.* Trousseau's syndrome and acute arterial thrombosis // *Cardiovasc. Surg.* — 8:214–218, 2000.

*Roth G.J., Majerus P.W.* The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein // *Clin. Invest.* — 56:624–632, 1975.

*Roberts H.R., Escobar M.A.* Other coagulation deficiencies. In: Loscaizo J., Schafer A.I. (eds): *Thrombosis and Hemorrhage.* — 3rd ed. — Baltimore, Williams & Wilkins, 2003, pp 575–598.

*Roberts H.R., Hoffmann M.* Other clotting factor deficiencies. In: Hoffman R., Benz E.J., Shattil S.J., et al., eds // *Hematology: basic principles and practice.* — New York: Churchill Livingstone, 2000: 1912.

- Rutherford C.J., Frenkel E.R.* Thrombocytopenia: issues in diagnosis and therapy // *Med. Clin. North. Amer.* — 1994; 78:55.
- Sabath D.E., Kaushansky K., Broydy V.C.* Deletion of the extra-cellular membrane-distal cytokine receptor homology module of Mpl results in constitutive cell growth and loss of thrombopoietin binding // *Blood.* — 1999; 94:365.
- Salem R.O., Laposata M.* Effects of alcohol on hemostasis // *Amer. J. Clin. Pathol.* — 123 (suppl): S96–S 105, 2005.
- Sallah S., Husain A., Nguyen N.P.* Recombinant activated factor VII in patients with cancer and hemorrhagic disseminated intravascular coagulation // *Blood. Coagul. Fibrinolysis.* — 15:577–582, 2004.
- Savi F., Herbert J.M.* Clopidogrel and ticlopidine: P2Y<sub>12</sub> adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.* — 31:174–183, 2005.
- Sanz M.A., Tallman M.S., Lo-Coco F.* Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia // *Blood.* — 105:3019–3025, 2005.
- Schipper H.G., ten Cate J.W.* Antithrombin III transfusion patients with hepatic cirrhosis // *Brit. J. Haematol.* — 1982; 52:25.
- Shattil S.J., Bennett J.S., McDonough M., Turnbull J.* Carbenicillin and penicillin G inhibit platelet function in vitro by impairing the interaction of agonists with the platelet surface // *J. Clin. Invest.* — 65:329–337, 1980.
- Schneider C.* Etiology of fibrinopenia: Fibrination clefibrination // *Ann NY Acad Sci.* — 75:634–675, 1959.
- Schwartzman R.J., Hill J.B.* Neurologic complications of disseminated intravascular coagulation // *Neurology.* — 1982; 32: 791–797.
- Selladurai B.M., Vickneswaran M., Duraisamy S. et al.* Coagulopathy in acute head injury: A study of its role as a prognostic indicator // *Brit. J. Neurosurg.* — 11:398–404, 1997.
- Segal S., Shemesh I.Y., Blumenthal R. et al.* Treatment of obstetric hemorrhage with recombinant activated factor VII (rFVIIa) // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 268:266–267, 2003.
- Seligsohn U.* Disseminated intravascular coagulation. In: Handin RI, Lux SE, Stosel TP, eds // *Blood: Principles and Practice of Hematology.* — Philadelphia: Lippincott; 2000.
- Shariat-Madar Z., Schmaier A.H.* The plasma kallikrein/kinin and renin angiotensin systems in blood pressure regulation in sepsis // *Endotoxin Res.* — 10:3–13, 2004.
- Spector I., Corn M.* Laboratory tests of hemostasis: the relation to hemorrhage in liver disease // *Arch. Intern. Med.* — 1967; 11 577–586.
- Stone J.H.* HELLP syndrome: Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets // *J.A.M.A.* — 280:559–562, 1998.
- Szotowski B., Antoniak S., Poller W. et al.* Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines // *Circ. Res.* — 96:1233–1239, 2005.
- 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.* — 104:537–540, 2004.
- Tapper E.I., Herwald H.* Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases // *Blood.* — 96:2329–2337, 2000.

*Taylor F.B., Jr Toh C.-H., Hoots W.K.* et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation // *J. Thromb. Haemost.* — 86:1327–1330, 2001.

*Toh C.H., Hoots W.K.* On behalf of the SSC (Sn 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.* — 5:604–606, 2007.

*Toh Cl.-I., Dennis M.* Disseminated intravascular coagulation // *Brit. Med.* — 327:974–977, 2003.

*Tytgat G.N., Collen D., Verstraete M.* Metabolism of fibrinogen in cirrhosis of the liver // *J. Lab. Clin. Med.* — 1974; 50: 1690–1702.

*Uras F., Uras A.R., Yardimic T.* et al. Determination of the N-terminal amino acid sequence of the purified prothrombin from patient with liver cirrhosis // *Thromb. Res.* — 2000; 99:277–283.

*Verso M., Agnelli G.* Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients // *J. Clin. Oncol.* — 2003; 19:3665–75.

*Wada I., Mon Y., Okabayashi K.* et al. High plasma fibrinogen level is associated with poor clinical outcome in DIC patients // *Amer. J. Hematol.* — 72:1–7, 2003.

*van Walraven C., Mamdani M.M., Wells P.S., Williams II.* Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: Retrospective cohort study // *B.M.J.* — 323:655–658, 2001.

*Wells M.J., Sheffield W.P., Blajchman M.A.* The clearance thrombin–antithrombin and related serpin-enzyme complex from the circulation: role of various hepatocyte receptors // *Thromb. Haemost.* — 1999; 81:325–337.

*Weksler B.B., Gillick M., Pink I.* Effect of propranolol on platelet function // *Blood.* — 49:185–196, 1977.

*Wiel E., Vallet B., ten Gate H.* The endothelium in intensive care // *Crit. Care Clin.* — 21:403–416, 2005.

*Zacharski L.R., Ornstein D.L.* Heparin and cancer // *Thromb. Haemost.* — 1998; 80:10–23.

*Ziser A., Plevak D.J., Wiesner R.H.* et al. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery // *Anesthesiology.* — 1999; 90:42–53.

## АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ (АФС)

### 2.1. ПОНЯТИЕ И ИСТОРИЯ ВОПРОСА

На сегодняшний день под АФС понимают симптомокомплекс, сочетающий определенные клинические признаки и лабораторные данные, — наличие антифосфолипидных антител в сочетании с артериальными и венозными тромбозами, синдромом потери плода, иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими расстройствами.

Исследования в области антифосфолипидного синдрома 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. D. 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 70-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 обнаружи-

ваемого преимущественно у пациентов с СКВ. Впервые связь между тромбозом глубоких вен, привычным невынашиванием и волчаночным антикоагулянтом (ВА) была отмечена Soulier и Voffa в 1980 г. В конце 70-х и начале 80-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 были сформулированы R. Asherson в 1988 г. [Asherson R., 1989]. Поскольку проявления АФС связаны с поражением различных органов и систем и имеют общий патогенез — в 2002 г. АФС был признан системной патологией [Макацария А.Д., 2003; Vermuyen et al., 2007].

Данные о частоте антифосфолипидных антител (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, возможно, это связано с тем, что один из главных признаков АФС — привычное невынашивание — критерий, характерный исключительно для женщин, чаще всего является причиной выявления АФА [Макацария А.Д., 2000].

## 2.2. 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 [Miyakis S. et al., 2006] (табл. 2.1).

Таблица 2.1

### Пересмотренные диагностические критерии АФС

(диагноз АФС устанавливается при наличии как минимум одного клинического и одного из лабораторного критерия)<sup>1</sup>

Клинические критерии	
1. Сосудистый тромбоз <sup>2</sup>	Один и более клинических эпизодов <sup>3</sup> артериального, венозного тромбозов или тромбоза мелких сосудов <sup>4</sup> в любом органе или ткани. 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.

Окончание табл. 2.1

<b>Клинические критерии</b>	
	<p>Б. Одни и более преждевременные роды до 34 нед. беременности, протекающей с тяжелым гестозом или тяжелой фетоплацентарной недостаточностью<sup>5</sup>, с рождением морфологически нормального плода.</p> <p>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</p>
<b>Лабораторные критерии<sup>6</sup></b>	
1. Волчаночный антикоагулянт (ВА)	Обнаруживается в плазме в 2 и более случаях с 12-недельным промежутком. ВА определяется в соответствии с рекомендациями субкомитета по ВА Международного Общества по тромбозу и гемостазу фосфолипид-зависимых антител
2. Антикардиолипиновые антитела (АКА)	Наличие изотипов IgG и/или IgM в средних или высоких титрах (т.е. более 40 GPL или MPL, или 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)
3. Антитела к $\beta_2$ -гликопротеину 1	Наличие антител к $\beta_2$ -гликопротеину 1 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 метода ELISA

<sup>1</sup> Диагноз АФС можно снять, если положительные лабораторные тесты и клинические проявления наблюдаются раздельно в течение менее 12 нед. или более 5 лет.

<sup>2</sup> 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 сердечно-сосудистых заболеваний, индекс массы тела более  $30 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-2}$ , микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин), генетическая тромбофилия, прием оральных контрацептивов, нефротический синдром, злокачественные заболевания, длительная иммобилизация, хирургические вмешательства.

<sup>3</sup> Тромботический эпизод в анамнезе может считаться клиническим критерием, при условии, что тромбоз подтвержден соответствующими диагностическими методами и при отсутствии других причин тромбоза.

<sup>4</sup> Поверхностные венозные тромбозы не включены в клинические критерии.

<sup>5</sup> Общепринятые признаки плацентарной недостаточности включают: 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 менее 5 см; 4) масса плода при рождении, составляющая менее 10 перцентили для данного гестационного возраста.

<sup>6</sup> 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  $\beta_2$ -гликопротеину 1.

Причинами пересмотра критериев были следующие. 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 сердечно-сосудистых заболеваний с тромбозами вносит определенные погрешности в классификацию. Не имеется данных о роли возраста для диагностики АФС. Также необходимо учитывать сердечно-сосудистые заболевания 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 — не редкое 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 так называемым «вторичным» АФС страдают СКВ. Не ясно, являются ли АФС и СКВ двумя отдельными заболеваниями, присутствующими у одного и того же пациента, или СКВ является 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 заболевания), 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:

- 1) заболевания клапанов сердца;
- 2) сетчатое ливедо;
- 3) тромбоцитопению;
- 4) нефропатию;



- 5) неврологические нарушения;
- 6) антикардиолипиновые антитела IgA;
- 7) антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину I IgA;
- 8) антитела к фосфатидилсерину;
- 9) антитела к фосфатидилэтаноламину;
- 10) антитела к протромбину;
- 11) антитела к комплексу фосфатидилсерин-протромбин.

Некоторые из вышеперечисленных проявлений, несомненно, встречаются довольно часто у пациентов с АФС, однако не являются специфичными для этого заболевания. Комитет считает, что использование этих проявлений как независимых критериев диагностики АФС может снизить специфичность диагностики синдрома.

Другой чрезвычайно сложный вопрос касался: 1) случаев с циркуляцией антифосфолипидных антител 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 случаях, 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 и достоверных случаев АФС (специфичность, взаимосвязь АФА с клиническими проявлениями, различия в исходах и результатах терапии АФС).

### 2.3. КЛАССИФИКАЦИИ АФС

Большинство исследователей все же выделяют первичный и вторичный АФС. О первичном АФС говорят при наличии клинических признаков заболевания и отсутствии симптомов различных заболеваний соединительной ткани, включая СКВ, ревматоидный артрит, аутоиммунную тромбоцитопеническую пурпуру. АФС на фоне заболеваний соединительной ткани, различных аутоиммунных заболеваний, злокачественных опухолей, инфекционно- и лекарственно-обусловленный считается вторичным АФС.

Классификация антифосфолипидного синдрома представлена в табл. 2.2.

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 антитела (81 и 41%), отмечается 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).

Таблица 2.2

## Классификация АФС

- I. Первичный АФС
- II. Вторичный АФС
- А. На фоне аутоиммунных заболеваний:
1. Системных
    - Системной красной волчанки
    - Ревматоидного артрита
    - Синдрома Шегрена
    - Системной склеродермии
    - Васкулитов:
      - Узелкового полиартериита
      - Гигантско-клеточного артериита/ревматической полимиалгии
      - Артериита Такаясу
      - Болезни Бехчета
    - Недифференцируемых заболеваний соединительной ткани
  2. Органоспецифичных:
    - Сахарного диабета
    - Болезни Крона
- Б. На фоне злокачественных опухолей:
1. Солидных:
    - Тимома
    - Карцинома (легких, почек, яичников, шейки матки, предстательной железы)
  2. Гематологических:
    - Лимфома
    - Лейкемия
    - Макроглобулинемия Вальденстрема
    - Миелопролиферативные заболевания
- В. Лекарственно-индуцированный АФС:
- ◆ Фенотиазины
  - ◆ Прокаинамид
  - ◆ Хлоротиазид
  - ◆ Этосуксимид
  - ◆ Оральные контрацептивы
  - ◆ Альфа-интерферон
  - ◆ Фенитоин
  - ◆ Хинин, хинидин
  - ◆ Гидралазин
- Г. Инфекционно-опосредованный АФС:
- ◆ Сифилис
  - ◆ ВИЧ
  - ◆ Малярия
- Д. На фоне других состояний
- ◆ Конечная стадия почечной недостаточности
- III. Другие варианты АФС
- А. Серонегативный АФС
- Б. Катастрофический АФС
- В. Другие микроангиопатические синдромы
- ◆ Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура — гемолитико-уремический синдром
  - ◆ HELLP-синдром
- Г. ДВС-синдром
- Д. Синдром волчаночный антикоагулянт-опосредованной гипопротромбинемии

Таблица 2.3

**Клинические критерии СКВ (согласно Американской Коллегии Ревматологов), общие с первичным АФС, и патогенетические механизмы их развития при первичном АФС**

Клинические критерии СКВ	Патогенетические механизмы их развития при первичном АФС
<i>Серозиты</i>	
А. Плеврит	Эмболия легочной артерии Левожелудочковая сердечная недостаточность
Б. Перикардит	Инфаркт миокарда, уремия
<i>Нефропатия</i>	Реноваскулярные нарушения (тромбоз почечной артерии или вены, почечная тромботическая микроангиопатия)
<i>Неврологические расстройства</i>	
А. Припадки Б. Психозы	Тромбоз мозговых сосудов Церебральная тромботическая микроангиопатия
<i>Гематологические нарушения</i>	
А. Тромбоцитопения Б. Гемолитическая анемия	Тромбозы, непосредственное действие АФА АФА-опосредованная
<i>Иммунные нарушения</i>	
А. Ложноположительные стандартные тесты на сифилис	Связаны с циркулирующими АФА
Б. Антитела к ДНК	Связаны с циркулирующими АФА

Таблица 2.4

**Критерии для дифференциальной диагностики первичного АФС и АФС на фоне СКВ (по М.А. Khamashta, 2006)\***

<p>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 гистологического подтвержденного иммунокомплексного гломерулонефрита Лимфопения менее 1,000/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</p>
--

\* 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.

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. 2.3). В связи с определенными трудностями были сформулированы критерии для дифференциальной диагностики первичного АФС и АФС на фоне СКВ (табл. 2.4)

### Сомнительная форма АФС

В некоторых случаях пациенты с типичными проявлениями АФС могут быть серонегативны на наличие антикардиолипидных антител, волчаночного антикоагулянта или обоих тестов, даже, несмотря на то, что имеют место тромботические осложнения, т.е. диагноз АФС в этих случаях сомнителен.

На Международном конгрессе по тромбозам и гемостазу в июле 2003 г. J. Arnout подчеркнул, что антифосфолипидные антитела, обнаруживаемые при АФС, — это антитела, направленные против фосфолипидсвязанных протеинов, среди которых  $\beta_2$ -GPI и протромбин являются самыми главными антигенами. ВА и АКА часто обнаруживаются при инфекционном процессе и приеме некоторых лекарственных препаратов, однако эти антитела переходящи и не ассоциируются с тромбозами. Методы, распознающие патогенные АФА и «безвредные», постоянно совершенствуются. Именно наличие ВА является серьезным фактором 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  $\beta_2$ -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 антикардиолипидных антител, антител к фосфатидилсерину и антител к  $\beta_2$ -GPI. Результаты показали, что измерение IgG антител к фосфатидилсерину и  $\beta_2$ -GPI является наиболее информативным для серологической диагностики АФС, чем общераспространенный тест на определение АКА. J. Windyga, K. Wykowska (Институт гематологии и трансфузиологии, Польша) изучали преобладание ВА и АКА (IgG, IgM) у пациентов с венозными тромбозами в анамнезе. Целью работы было оценить, что же является главным фактором риска развития венозных тромбозов. Из исследования были исключены пациенты с генетическими формами тромбофилий. Результаты продемонстрировали огромную диагностическую значимость определения ВА как фактора риска развития венозных тромбозов, 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 антифосфолипидных антител значительно увеличивает чувствительность и специфичность диагностики АФС по сравнению с определением только антикардиолипидных антител.

В конце 1990 г. было выяснено, что антифосфолипидные антитела не распознают анионные фосфолипиды, как считалось ранее, но направлены к протеинам плазмы, которые располагаются на анионных поверхностях фосфолипидов. К таким наиболее важным антигенным мишеням антифосфолипидных антител относятся  $\beta_2$ -GPI и протромбин. Антитела, направленные к  $\beta_2$ -GPI и протромбину, — это самые главные антитела в диагностике АФС. Кроме  $\beta_2$ -GPI и протромбина, в группу этих протеинов входят также протеин С, протеин S, высоко и низкомолекулярные кининогены, фактор XI, аннексин V и др.

С открытием дополнительных антигенных мишеней, улучшением понимания природы антифосфолипидных антител были открыты новые иммунологические методы диагностики АФС и сформировалось представление о сомнительной форме АФС.

Термин «сомнительная» форма АФС относится к пациентам с отрицательными значениями стандартных методов диагностики АФС, но с наличием антител к другим фосфолипидам или кофакторам антифосфолипидных антител ( $\beta_2$ -гликопротеину 1, протромбину, аннексину V, протеину С и др.). Эти антитела могут быть связаны с клиническими проявлениями АФС и могут непосредственно провоцировать протромботический статус (табл. 2.5).

Рассматривая «сомнительную», или серонегативную, форму антифосфолипидного синдрома, надо иметь в виду, что традиционные методы диагностики ВА и стандартные иммуноферментные методы выявления антикардиолипидных антител были основаны на неточном или неполном понимании специфичности антител, обнаруживаемых в этих методах. Понимание этих особенностей и открытие дополнительных аутоантител, потенциально связанных с тромбозом, и/или синдромом потери плода, обеспечивает основу для выявления недостатков стандартных АФА-тестов и подчеркивает 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 антикардиолипидных и ВА-методов.

Таблица 2.5

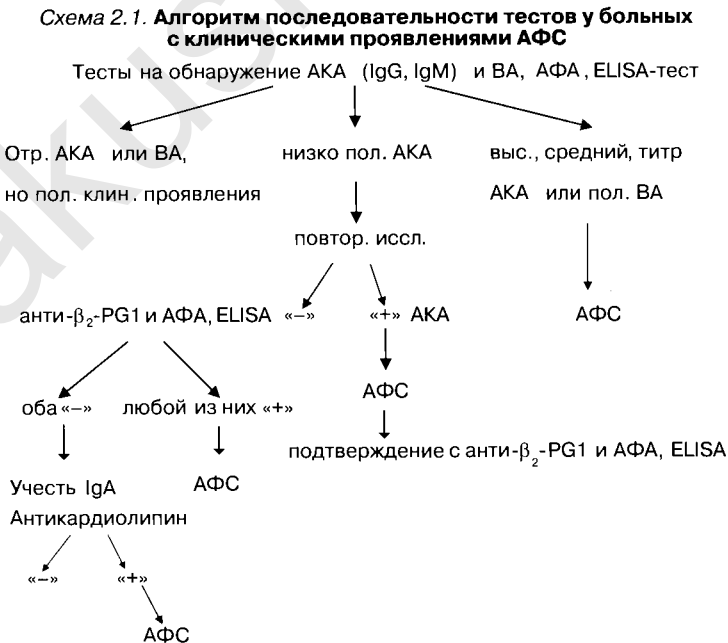
#### Обстоятельства, при которых АФС «сомнителен»

Клиника	Лаборатория
1. Венозные и артериальные тромбозы или повторные потери плода	Низко +АКА- (менее 20 GPL единиц) и отрицательный ВА-тесты
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	Отрицательные АКА- и ВА-тесты, но + $\beta_2$ -GPI или +АФА ELISA-тест
4. Клинически признаки, описанные в п. 1 и 2 выше	Отрицательные АКА и ВА, но + антипротромбин или антипротеин С- или антианнексин-тесты

Учитывая вышеизложенное, возможен следующий подход к «сомнительным» пациентам. Необходимо помнить, что:

1. Наличие АКА и ВА не является абсолютным условием и, что у 20–30% пациентов они могут совсем отсутствовать. Тем не менее, оба эти теста должны быть выполнены во всех случаях подозрения на антифосфолипидный синдром.
2. Пациенты, у которых не обнаружены АКА IgG, должны быть обследованы на наличие IgM и IgA изотипов АКА.
3. У части пациентов с отсутствием АКА, могут быть обнаружены антитела к другим фосфолипидам, например, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте и др.
4. У пациентов с АФС могут быть ложноположительные серологические тесты на сифилис или положительные тесты на наличие антимитохондриальных антител, даже при отсутствии АКА и ВА.
5. Во время тромбоза может наблюдаться временное снижение уровня АКА и отсутствие ВА, обусловленное их «потреблением» в месте окклюзии. Этот факт необходимо учитывать при определении уровня АФА. Исследование, проведенное во время или сразу после тромбоза, может дать ложноотрицательный результат.
6. При отрицательных АКА-, ВА-тестах, при отсутствии антител к фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте, фосфатидилэтаноламину, пациенты должны быть обследованы на наличие антител к кофакторам —  $\beta_2$ -гликопротеину 1, протромбину, аннексину V, протеину С и др. (IgG, IgM).

В сомнительных случаях E. Nigel, Nagris и соавт. предлагают следующий алгоритм исследований (схема 2.1).



## 2.4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АФС

Антифосфолипидный синдром является системным заболеванием и может проявляться одним или одновременно несколькими клиническими признаками со стороны различных систем органов, вплоть до развития так называемой катастрофической формы АФС, характеризующейся острой мультиорганной недостаточностью, напоминающей таковую при ДВС-синдроме с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, поражением ЦНС (инсульт, ступор, дезориентация), инфарктами миокарда и желудочно-кишечных органов, надпочечниковой недостаточностью и пр.

Таким образом, врачи любой специальности могут сталкиваться с проявлениями АФС. Учитывая, что АФС занимает первое 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 тромбоемболии или множественность мест поражения должны насторожить врача-клинициста в отношении возможного наличия АФС. Не менее ярким проявлением АФС являются неудачи, связанные с терапией непрямыми антикоагулянтами после тромбоза, которые проявляются ретромбозами.

Основные клинические признаки АФС со стороны различных систем органов перечислены в табл. 2.6.

Таблица 2.6

**Основные клинические проявления АФС**

Проявления	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)

Проявления	Признаки
Кожные	Сетчатое ливедо (Livedo reticularis) Кожные изъязвления Подногтевые геморрагии Поверхностные тромбофлебиты Дистальная кожная ишемия (acroцианоз) 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 Острый респираторный дистресс-синдром
Эндокринные	Надпочечниковая недостаточность Гипопитуитаризм
Гематологические	Тромбоцитопения Аутоиммунная гемолитическая анемия Лейкопения
Акушерские	Привычное невынашивание Гестозы Внутриутробная задержка развития плода HELLP-синдром Неудачные попытки ЭКО и искусственного осеменения Послеродовый плевропульмональный синдром
Катастрофический АФС	Мультиорганный недостаточность

### 2.4.1. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АФС

Большинство неврологических осложнений АФС (табл. 2.7) представлены ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками, обусловленными тромбозом или тромбоемболией 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.



Таблица 2.7

## Неврологические проявления АФС

Цереброваскулярная ишемия

- ◆ Транзиторные ишемические атаки
- ◆ Инсульт
- ◆ Тромбоз венозных синусов

Деменция

- ◆ Острая ишемическая энцефалопатия

С синдромом Снеддона  
Без синдрома Снеддона

Психоз

Когнитивные нарушения

Транзиторная амнезия

Мигрень и мигреноподобные приступы

Эпилепсия

Двигательные нарушения

Хорея

Церебральная атаксия

Спинальные синдромы

Поперечная миелопатия

Синдром Гийена—Барре

Синдром передней позвоночной артерии

Люпоидный склероз

Ортостатическая гипотензия

Средний возраст АФА-ассоциированной церебральной ишемии на несколько десятков лет меньше возраста типичной церебральной ишемической 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 антифосфолипидными антителами 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 антикардиолипидных антител.

Недавно было завершено первое проспективное исследование, касающееся роли АФА в развитии повторных ишемических инсультов (APASS). Это контролируемое слепое исследование было начато в 1993 г. и 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 терапии варфарином (фибрилляция предсердий), противопоказания к терапии варфарином и высокая степень стеноза каротидного синуса. 890 пациентов находились на терапии аспирином и 882 принимали варфарин. В группе пациентов, получавших варфарин, у 35,9% (64/882) пациентов, у которых наблюдалась и циркуляция АКА и ВА (ВА+/АКА+), произошел рецидив инсульта по сравнению с 21,1% (128/882) больных с ВА+/АКА–,

26,6% (169/882) ВА-/АКА+ и 26,1% (521/882) ВА-/АКА-. В группе, получавшей аспирин, 26,8% (56/890) пациентов АКА+/ВА+ имели рецидив инсульта по сравнению с 18,2% (110/890) ВА+/АКА- больных, 23,3% (193/890) ВА-/АКА+ больных и 21,7% (531/890) АКА-/ВА- больных. Однако данные различия не были статистически значимыми. Также не обнаружено достоверных различий 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-ассоциированных 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 антифосфолипидных антител остается неясной, тем не менее, очевидно, что большинство когнитивных нарушений при АФС являются результатом 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 3 степени неврологических нарушений: 1) продромальные симптомы, такие как 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 являются непосредственными медиаторами 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, они могут иметь 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 венозными тромбозами имеют тенденцию к рецидиву тромбозов глубоких вен, 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, хорей, 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 хорей при сканировании методом F-фтордезоксиглюкозопозитронной эмиссии обнаруживается увеличение метаболизма в контралатеральных отделах головного мозга. Это аргументирует против того, что микроваскулярные окклюзии являются причиной хорей. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что амавроз у пациентов с заболеваниями соединительной ткани может иметь вазоспастический характер. Следовательно, возможны другие механизмы развития неврологических проявлений АФС, кроме гиперкоагуляции и церебрального тромбоза.

#### 2.4.2. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АФС

Сердечно-сосудистые проявления АФС довольно разнообразны и включают в себя поражения клапанов, коронарных артерий, кардиомиопатию, интракардиальные тромбозы (табл. 2.8).

Таблица 2.8

##### Сердечно-сосудистые проявления АФС

Поражение клапанов

- ◆ Вегетации
- ◆ Псевдоинфекционный эндокардит
- ◆ Утолщение и нарушение функции клапанов

Поражение коронарных артерий

- ◆ Острый инфаркт миокарда
- ◆ Нестабильная стенокардия
- ◆ Осложнения после аортокоронарного шунтирования и ангиопластики
- ◆ Кардиомиопатия

Интракардиальный тромбоз

Тромбоэмболия в сосуды головного мозга как следствие поражения сердечно-сосудистой системы

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 с первичным АФС. Частота поражений клапанов при АФС, по данным литературы, колеблется от 10 до 60% и в среднем составляет 32–38%. В другом исследовании у 82% больных с первичным АФС обнаружено 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 данным 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. 2.9).

Таблица 2.9

**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		

**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 является наиболее частой причиной гемодинамических нарушений и наблюдается у 22% и 26% больных с первичным АФС и СКВ соответственно. Аортальная регургитация наблюдается в 6% и 10% случаев соответственно. Вовлечение в процесс других клапанов не характерно, однако, описан случай поражения трехстворчатого клапана у больного с 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 характерно утолщение верхушки створки, утолщение 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, гипертонии и васкулита. К этим классическим механизмам следу-

ет добавить циркуляцию антифосфолипидных антител как возможный фактор развития инфаркта миокарда.

В проспективном исследовании 4081 здоровых мужчин среднего возраста Vaarala O. (1998) было обнаружено, что наличие высокого титра АКА является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда.

Выявлена корреляция между уровнем антикардиолипидных антител и антител к окисленным липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) [Amegual 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 липопротеинов низкой плотности 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 антикардиолипидных антител у больных с инфарктом миокарда колеблется от 5 до 15%.

При обследовании больных с рецидивом инфаркта миокарда обнаружено, что повышенный уровень АКА IgG и низкий уровень АКА IgM является независимым фактором риска рецидива заболеваний коронарных артерий. Более того, пациенты, у которых имеется повышенный уровень АКА IgG и низкий уровень АКА IgM, имеют наиболее высокий риск развития рецидива инфаркта миокарда.

Таким образом, обязательный скрининг на антифосфолипидные антитела 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;
- 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 являться местом образования тромба у пациентов с АФС. Тромбы могут локализоваться 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 является чреспищеводная эхокардиография.

Таким образом, проявления АФС со стороны сердца довольно разнообразны и встречаются примерно у 40% больных АФС, летальность при этом составляет 4–6%. Большинство клинических проявлений обусловлены тромбозом либо сердечных клапанов, либо 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 антифосфолипидных антител у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеет чрезвычайно большое значение.

### 2.4.3. ЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АФС

Основные легочные проявления АФС перечислены в табл. 2.10.

Таблица 2.10

#### Легочные проявления АФС

<p>Эмболия легочных сосудов и инфаркт легкого          Легочная гипертензия          Тромбоз легочных артерий          Микротромбоз легочных сосудов          Респираторный дистресс синдром взрослых          Внутриаальвеолярное кровотечение          Другие легочные проявления</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Послеродовый плевропульмонарный синдром</li> <li>◆ Фиброзирующий альвеолит</li> </ul>
--

#### Эмболия легочных сосудов и инфаркт легкого

Эмболия легочных сосудов и инфаркт легкого являются наиболее частыми легочными проявлениями АФС (встречаются у 17–33%) и могут быть первым проявлением заболевания. Высокая частота подобных проявлений объясняется частыми рецидивирующими тромбозами глубоких вен у пациентов с АФС, что приблизительно в  $\frac{1}{3}$  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 повышают риск рецидивирующих тромбозов и тромбоэмболий. Легочный эмболизм является 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: анатомическая локализация сосудистого расстрой-

ства, наличие или отсутствие ассоциированного с легочной гипертензией заболевания, а также степень выраженности легочной гипертензии, коррелирующая с сокращением сердечного выброса (табл. 2.11). 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. Последние исследования показали важную роль таких повреждающих факторов, таких как: дисбаланс вазоактивных агентов (дефицит NO простаглицинсинтетазы с одновременным усилением экспрессии эндотелина-1, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)), аномалии К<sup>+</sup>-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.

Таблица 2.11

### Классификация легочной гипертензии

Виды	Заболевания/причины
Артериальная легочная гипертензия (изменения в прекапиллярных артериях): <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ «первичная» артериальная</li> <li>◆ вторичная артериальная</li> </ul>	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): <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ левосторонняя сердечная недостаточность</li> <li>◆ редко</li> </ul>	легочные веноокклюзивные заболевания, хронический склерозирующий медиастит, врожденные аномалии легочных вен
Вовлечение проксимальных легочных артерий: <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ часто</li> <li>◆ реже</li> </ul>	хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия метастатическая неоплазия, паразиты, эмболия инородными частицами
Наружная сосудистая компрессия	
Вторичная легочная гипертензия по отношению ко всем хроническим причинам гипоксии	



У 500 пациентов с СКВ была обнаружена статистически достоверная связь между легочной гипертензией и высокими титрами АКА — IgA, но не IgG и IgM. Обнаружена значительная корреляция между циркулирующей АФА и легочной гипертензией у 12 больных с синдромом Шегрена. В случаях же легочной гипертензией, связанных с тромбоэмболией легочной артерии, наблюдается тесная связь между IgG-антителами к  $\beta_2$ -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.

Исходя из вышеизложенного становится ясно, что 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» венозного тромбоэмболизма и легочной гипертензии вне циркуляции АФА присутствовала генетическая форма тромбофилии.

#### **Респираторный дистресс-синдром взрослых**

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 катастрофический АФС. 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, циклофосамида 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.

### 2.4.4. КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АФС

У пациентов с АФС описаны различные кожные проявления (табл. 2.12). Клиническая значимость их широко варьирует. Терапия зависит от тяжести симптомов и наличия других проявлений АФС.

Таблица 2.12

#### Основные кожные проявления АФС

<p>Сетчатое ливедо</p> <p>Изъязвления кожи</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Язвы, сочетающиеся с ливедоподобным васкулитом</li> <li>◆ Обширные изъязвления, напоминающие гангренозную пиодермию</li> <li>◆ Постфлебитические кожные язвы</li> </ul> <p>Поражения по типу псевдоваскулита</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Пурпура</li> <li>◆ Эритема в области ладоней и стоп</li> <li>◆ Узелки</li> </ul> <p>Поверхностный некроз кожи</p> <p>Гангрена пальцев</p> <p>Поверхностные флебиты</p> <p>Множественные подногтевые кровоизлияния</p> <p>Злокачественные атрофические папулоподобные поражения</p> <p>Анетодерма (округлые вдавления в результате потери эластического компонента дермы)</p>
--

#### Сетчатое ливедо

Сетчатое ливедо (*livedo reticularis*) является наиболее частым кожным проявлением 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, ведущие к обструкции кровотока, повышением вязкости крови или обструкцией венул. Эти кожные проявления часто сочетаются с рецидивирующими артериальными и венозными тромбозами, 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, но, тем не менее, 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 антикардиолипидных антител при СКВ.

Наблюдаются различные типы изъязвлений. Наиболее часто встречается ливедоидный васкулит. Он представлен мелкими (0,5–3 см в диаметре) болез-

ненными язвами в форме овала, звездочки или неправильной формы, окруженных пурпурно-коричневыми ореолом. Локализуются язвы в области лодыжек, ступней и иногда на икрах. Часто они предшествуют некротизирующей 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 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 может предшествовать дистальная эритема или цианотичные пятна. Дополнительными факторами риска гангрены являются курение, прием оральных контрацептивов и артериальная гипертензия. При ангиографии визуализируется 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 встречается лимфоцитарный или лимфоплазмочитарный инфильтрат без проявлений васкулита или инфильтрации сосудистой стенки. Тем не менее, в редких случаях возможны проявления васкулита, такие как 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 тромбоза обычно не определяется, за исключением случаев КАФС. Иногда отмечается 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 выявления 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 может выявляться неспецифическая гранулематозная ткань и эпидермальная гиперплазия.

При псевдоваскулите выявляется тромбоз без проявлений истинного васкулита, даже если присутствует лимфоцитарная инфильтрация.

#### **Взаимосвязь между поражениями кожи и другими проявлениями АФС**

Среди кожных проявлений АФС, сетчатое ливедо часто ассоциируется с цереброваскулярными проявлениями. В 1965 г. эта комбинация впервые была отмечена у внешне здоровых людей и в дальнейшем стала известна как синдром Снеддона.

Связь АФС с синдромом Снеддона была отмечена также Hughes и позже была подтверждена другими исследователями. Циркуляция АФА при синдроме Снеддона отмечается, по разным данным, до 85% случаев. Для большинства пациентов характерно раннее появление ливедо задолго (в среднем за 14 лет) до неврологических проявлений.

При КАФС у половины пациентов также наблюдаются поражения кожи. 57% из них составляет сетчатое ливедо, 28% — ишемические язвы, 21% — гангрена пальцев. Также могут встречаться пурпура, обширные некрозы кожи, акроцианоз, эритема ладоней, ишемия пальцев.

#### **2.4.5. ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК В РАМКАХ АФС**

В настоящее время активно изучаются механизмы поражения почек в рамках АФС. Почки являются одними из основных органов-мишеней для АФА, что, по-видимому, связано с тем, что почки, как и мозг, чрезвычайно богаты фосфолипидами. В последние годы в связи с успехами в понимании патогенетических механизмов АФС стало ясно, что поражение сосудов как большого калибра (артериальных и венозных), так и интрапаренхиматозных артерий и микрососудов играют важнейшую роль в клинике почечных расстройств (табл. 2.13).

Таблица 2.13

**Поражение почечных сосудов при АФС**

<b>Сосудистые поражения</b>	<b>Клинические проявления</b>
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**

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 являются чаще всего проявлением 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 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-Smith при нефропатии у беременных. Эти авторы представили заключения гистологического исследования почек 12 пациенток с циркулирующей АФА (из них у четверых была СКВ) и развитием тромботической микроангиопатии во время беременности. Гистологическое исследование показало наличие фибриновых тромбов в гломерулярных капиллярах, артериолах и междольковых 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 том числе ассоциированной с беременностью, прогрессирующей почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа.

## **2.4.6. ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АФС**

Частота различных офтальмологических проявлений АФС составляет от 33 до 73%. Такой разброс данных объясняется тем, что многие исследователи относят некоторые симптомы к неврологическим проявлениям. Преобладают временные нарушения зрения, в основном чаще связанные с церебральной, нежели с глазной ишемией.

Основные офтальмологические проявления у пациентов с АФС перечислены в табл. 2.14.

## **2.4.7. ПРОЯВЛЕНИЯ АФС СО СТОРОНЫ ПЕЧЕНИ**

### **Синдром Бадда—Киари**

Классический синдром Бадда—Киари — это состояние, характеризующееся структурными и функциональными нарушениями печени, обусловленными

Таблица 2.14

**Глазные проявления 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 глаза
- ◆ Головная боль

обструкцией выводящих венозных путей. Механизмы развития синдрома очень разнообразны и включают веноокклюзионные 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 печеночной 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 определяется 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 Ромеогоу в 1984 г. Авторы представили клинический случай развития тромбоза глубоких вен и эмболии легких у 37-летнего мужчины, имевшего в анамнезе 7 лет назад синдром Бадда—Киари. При лабораторном исследовании обнаружен 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 данный синдром встречается при СКВ; преэклампсии на фоне АФС; язвенном колите, сопровождающемся циркуляцией АФА; при гепатите С. Синдром Бадда—Киари — это достаточно редкое проявление АФС, в то же время АФС — достаточно распространенная причина развития синдрома Бадда—Киари.

**Инфаркт печени**

Это наиболее редкое проявление АФС, поскольку печень имеет двойное кровоснабжение. Для дифференциальной диагностики с абсцессом печени, кроме биопсии, используется компьютерная томография.

Мог и соавт. впервые описали случай инфаркта печени во время беременности у пациентки с положительным ВА, высокими титрами антикардиолипиновых антител класса IgG и ложноположительной реакцией на сифилис. Young и соавт. опубликовали случай развития инфаркта печени после родов у пациентки с СКВ и циркулирующей антикардиолипиновых антител. 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 венозный тромбоз на фоне приема оральных контрацептивов. Лабораторные исследования показали наличие тромбоцитопении, положительный ВА и повышение титра антикардиолипиновых антител. 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 развиваться перитонит. Диагноз ставится на основании данных ангиографии, но чаще во время лапароскопии. Оклюзия мезентериальных вен может сочетаться с окклюзией артерий.

**Инфаркт селезенки**, ассоциированный с наличием антифосфолипидных антител, 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 описан у больных с катастрофической формой АФС.

**Панкреатит** встречается у 4–8% больных с СКВ. Описаны случаи панкреатита у пациентов с циркулирующей АФА и развитием ДВС-синдрома. Случаи микротромбирования поджелудочной железы при ДВС-синдроме — явление редкое.

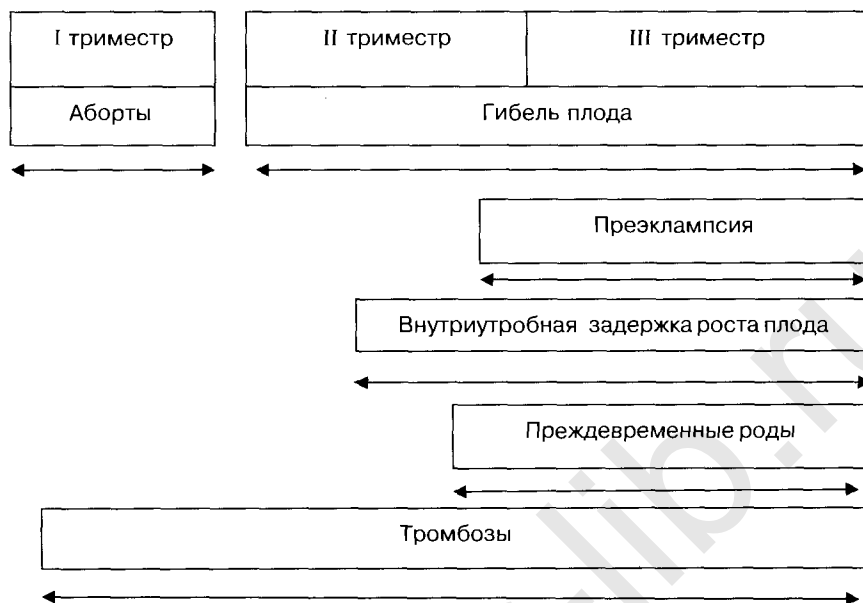
#### 2.4.8. АКУШЕРСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АФС

Наиболее характерным проявлением АФС служит акушерская патология: привычное невынашивание, неудачи ЭКО, гестозы, включая преэклампсию и эклампсию, плацентарная недостаточность, внутриутробная задержка роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (схема 2.2).

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 (включая неразвивающуюся беременность);
- ◆ мертворождение;

Схема 2.2. Акушерские проявления АФС



- ♦ неонатальная смерть, как осложнение преждевременных родов, тяжело-го гестоза или плацентарной недостаточности;
- ♦ три или более самопроизвольных выкидышей на преэмбрионической или ранней эмбрионической 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 остается тип потери беременности более характерный для АФС. Oshiro В. 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 было приблизительно одинаковым в обеих группах (> 80%). Однако у пациенток с циркуляцией АФА в 50% 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 синдрома потери плода, включая предимплантационные потери.

Частота синдрома потери плода при АФС достигает 50–75% [Khama-sha M.A., 2006; Громыко Г.Л., 1999].

Данные большинства исследований свидетельствуют: для АФС характерен любой тип синдрома потери плода, включая предимплантационные потери [Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003]. Кроме того, имеется связь АФС с бесплодием и неудачами экстракорпорального оплодотворения [Geva E. et al., 1994].



Частота преэклампсии в общей популяции колеблется от 2 до 10%. Частота преэклампсии у беременных с АФС выше и составляет от 17 до 50%, по данным разных исследований. Беременность значительно повышает 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**, проявляющаяся внутриутробной задержкой развития плода (ВЗРП) и дистрессом плода также является частым акушерским проявлением АФС. Частота фетоплацентарной недостаточности у пациенток с АФА, по данным различных исследователей, встречается в 12,8–30% случаев. Существуют разногласия по поводу необходимости проведения исследований на наличие АФА при синдроме задержки роста плода (СЗРП). В работе S. Yasuda и соавт. (2000) 12% женщин с циркулирующей АФА имели СЗРП 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 СЗРП.

Беременность значительно повышает 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 у беременных с АФС.

## **2.5. ПАТОГЕНЕЗ АФС**

### **2.5.1. ПАТОГЕНЕЗ ОСЛОЖНЕНИЙ СО СТОРОНЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АФС: ТРОМБОТИЧЕСКИЕ, НЕТРОМБОТИЧЕСКИЕ, ЭНДОКРИННЫЕ ЭФФЕКТЫ**

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 проявляются 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 эндо-

телиально-гемостазиологических взаимодействий, который нарушается при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания.

По нашим данным, в патогенезе синдрома потери плода (СПП) нередко лежит сочетание форм тромбофилии (генетической, приобретенной, гипергомоцистеинемии) с другими факторами, такими, как, эндокринный фактор. Например, при наличии АФС имеет место влияние на  $\beta$ -ХГЧ и вторичное снижение концентрации прогестерона.

АФА напрямую или опосредовано влияют на процесс имплантации и ранние эмбрионические стадии. К 21-му дню после овуляции ворсины трофобласта уже достаточно васкуляризованы и можно констатировать факт установления маточно-плацентарного кровотока. Именно с этого момента начинается активный контакт с плазмой матери, а значит и 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 происходит повышение содержания ингибитора активатора плазминогена типа 1 (РАI-1), тканевого фактора (ТF) и снижение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типа (t-РА и u-РА), 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 активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типа и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Влияя на синтез РАI-1 и ТF (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. 2.1). В такой ситуации протеаз, синтезируемых blastocyst, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину.

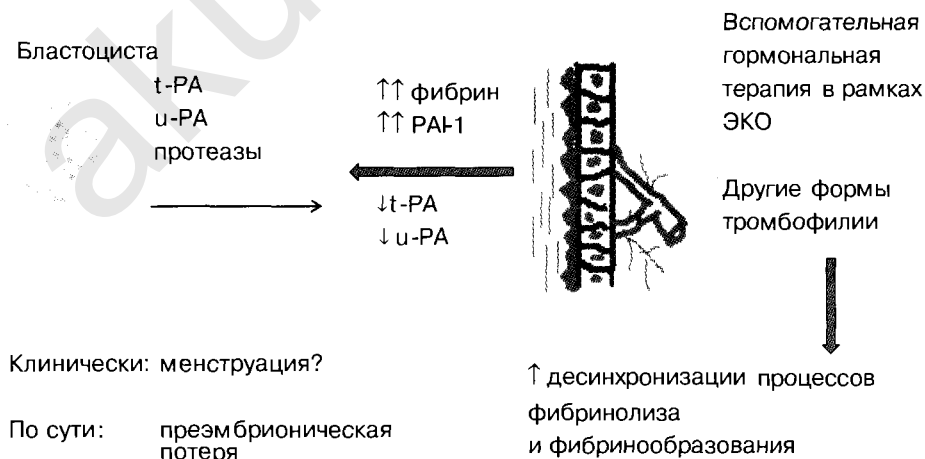


Рис. 2.1. Возможный механизм ранних преэмбрионических потерь

Весьма весомым фактором представляется снижение уровня интерлейкина-3 (IL-3) у беременных с АФС. IL-3 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 является 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 «аннексिनного 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 предимплантационного эмбриона;
- ◆ нарушается слияние синцития;
- ◆ снижается глубина инвазии трофобласта;
- ◆ подавляется продукция хорионического гонадотропина, стимулирующего выработку в плаценте ответственного за поддержание беременности плацентарного прогестерона (рис. 2.2).

Эти механизмы также позволяют объяснить неудачные попытки искусственного оплодотворения и пересадки эмбриона у женщин с АФА.

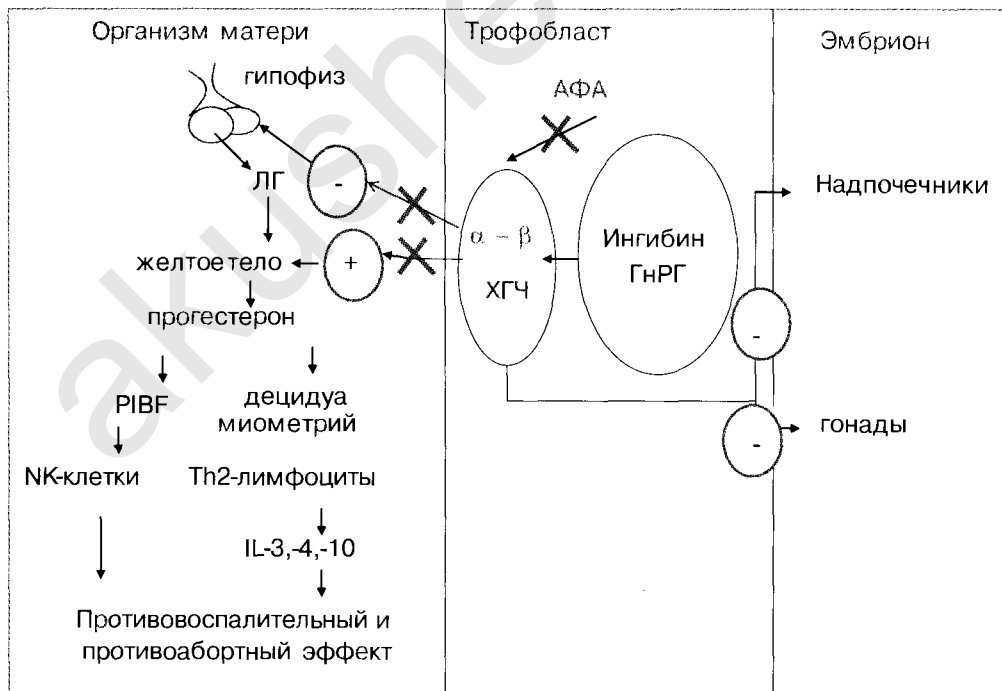


Рис. 2.2. Нарушение процессов имплантации при АФС

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 том числе 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 частой причиной развития синдрома Шихана является массивное послеродовое кровотечение, следствием которого является 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 (рис. 2.3).

Хотелось бы еще раз отметить, что беременность является состоянием, которое можно назвать 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 сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и др.



Рис. 2.3. Роль тромбофилии в патогенезе эндокринопатий: ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

## 2.5.2. ПАТОГЕНЕЗ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АФС

АФС ассоциируется с различными венозными и артериальными тромбозами, а также тромбоэмболическими осложнениями. К ним относятся тромбоз глубоких вен (ТГВ) верхних и нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбозы внутрисерепных вен, верхней и нижней полых вен, печеночной вены (синдром Бадда—Киари), почечной и ретинальной вен. Артериальные тромбозы, чаще связанные с АКА, 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 от 20 до 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.

### 2.5.2.1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ (АФА)

Антифосфолипидные антитела представляют собой семейство гетерогенных ауто- и аллоиммунных иммуноглобулинов: IgG, IgM и IgA.

#### **Виды АФА:**

1. Волчаночный антикоагулянт
2. Антикардиолипины
3. Антитела к анионным фосфолипидам:  
антифосфатидилсерин  
антитела к фосфатидной кислоте  
антифосфатидилинозитол  
антифосфатидилглицерол
4. Антитела к нейтральным фосфолипидам  
Антифосфатидилэтанолламин

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 фосфатидилэтанолламину.

Использование высокочувствительных тестов демонстрирует наличие антител к вышеупомянутым фосфолипидам у значительной части здоровых людей (O. Triplett, 1993). Можно предположить, что наличие АФА является универсальным ответом организма на различные клинические состояния, которые обусловлены инфекцией, аутоиммунными, злокачественными заболеваниями, медикаментозными воздействиями, а также воздействием 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 являются основным компонентом клеточных мембран, они 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 являются производными фосфатидной кислоты: в их состав входит 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) является двойным фосфолипидом (ФЛ), присутствует на внутренней поверхности митохондрий, где составляет до 20% от всех липидов. Свободная фосфатидная кислота встречается в относительно небольших количествах по сравнению с другими ФЛ.

Фосфатидилсерина (ФС) и фосфатидилинозитолы (ФИ) относятся к группе «отрицательно заряженных» (анионных) ФЛ. В составе полярной «головки» они соответственно содержат отрицательно заряженные остатки аминокислоты серина и циклического спирта инозитола.

Фосфатидилинозитол найден в мозге, легких, печени. Фосфатидилсерина распространены менее широко, но именно им отводится одна из основных ролей в реализации патологического аутоиммунитета при АФС. Фосфатидилсерин располагается во внутреннем слое плазматической мембраны клетки. Такое расположение обеспечивается ферментом аминокислот-фосфолипидтранслоказой. Нормальные мембраны клеток имеют четкую фосфолипидную асимметрию. Внешний слой богат холин-фосфолипидами, тогда как внутренний — аминокислот-фосфолипидами. 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 апоп-

тозу, также экстернализируют ФС, которые являются опознавательным местом при удалении клеток. На миоблестах 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, либо реинтернализация происходит очень быстро.

С использованием моноклональных антител к ФЛ было показано, что трофобласт при дифференциации и инвазии в экстрацеллюлярный матрикс также экспонирует ФС. Т. к. слияние клеток и рост синцития продолжается почти всю беременность, клетки трофобласта, возможно, являются единственными клетками в организме человека, столь длительно экспонирующими на своей поверхности отрицательно заряженные ФЛ.

В 90-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 выступает белки плазмы:  $\beta_2$ -гликопротеин I ( $\beta_2$ -GPI), который, связываясь с фосфолипидами, образует истинный антиген для АФА, а также протромбин.

Кроме  $\beta_2$ -GPI и протромбина, имеется еще множество белков-кофакторов являющихся мишенью для АФА (табл. 2.15).

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, во-первых, превра-

Таблица 2.15

#### Антигенные мишени для АФА: фосфолипидсвязывающие протеины

Основные антигены	Другие
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ <math>\beta_2</math>-GPI</li> <li>◆ Протромбин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Протеин С</li> <li>◆ Протеин S</li> <li>◆ Тканевой активатор плазминогена</li> <li>◆ Аннексины</li> <li>◆ Тромбомодулин</li> <li>◆ Окисленные липопротеины низкой плотности</li> <li>◆ Фактор XII</li> <li>◆ Фактор X</li> <li>◆ Фактор XI</li> <li>◆ Фактор VII/VIIa</li> <li>◆ Прекалликреин</li> <li>◆ Высоко- и низкомолекулярный кининоген</li> <li>◆ H- и C4b-компоненты комплемента</li> <li>◆ Эндотелиальный рецептор протеина С</li> </ul>

щение нормальной двухслойной структуры фосфолипида в гексагональную и, во-вторых, наличие таких протеинов — кофакторов, как высоко- или низкомолекулярный кининогены, и в некоторых случаях — прекалликреин и фактор XI.

### **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 выявлен не только у пациентов с СКВ, но и у, казалось бы, здоровых людей, и у пациентов с тромбозами и акушерскими осложнениями. Впервые связь между ВА и тромботическими осложнениями была описана Bowie в 1963 г., а в 1973 г. Nilsson описал пациентку с ВА, у которой наблюдалась антенатальная гибель плода во II и в III триместре беременности.

С современных позиций в основе феномена ВА лежит циркуляция антител к  $\beta_2$ -GPI классов IgG или IgM и антипротромбиновых антител. Антитела, связываясь с фосфолипидными 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. 2.4). Тем не менее, *in vivo*, наблюдается не склонность к кровотечениям, а наоборот, развивается протромботическое состояние. Механизм развития акушерских и тромботических осложнений у пациентов с ВА до конца не ясен. Предполагается, что АФА являются причиной развития резистентности к активированному протеину С, что подавляет активность протеинов С и S, связывает необходимый для активации протеина С тромбомодулин, нарушает функцию ингибитора тканевого 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 АЧТВ мало пригодно для определения феномена ВА. На сегодняшний день, согласно последним рекомендациям по диагностике АФС, лучшим методом для выявления ВА является тест с ядом гадюки Рассела (dRVVT) [Miyakis S. et al., 2006].

### **$\beta_2$ -GPI и антитела к $\beta_2$ -GPI**

$\beta_2$ -GPI впервые был описан в 1961 г. Schultze. При изучении его физиологической роли была обнаружена способность гликопротеида связываться с отрицательно заряженными участками макромолекул: липопротеинов, тромбоцитов, митохондрий, гепарина (или гепарансульфата). Как известно, отрицательно заряженные макромолекулы способны запускать внутренний путь свертывания крови, в связи с чем было высказано предположение о роли  $\beta_2$ -GPI как физиологического нейтрализатора коагуляции. Кроме того,  $\beta_2$ -GPI ингибирует АДФзависимую агрегацию тромбоцитов. Позже было обнаружено, что  $\beta_2$ -GPI является составной частью хиломикронов, липопротеинов очень низ-



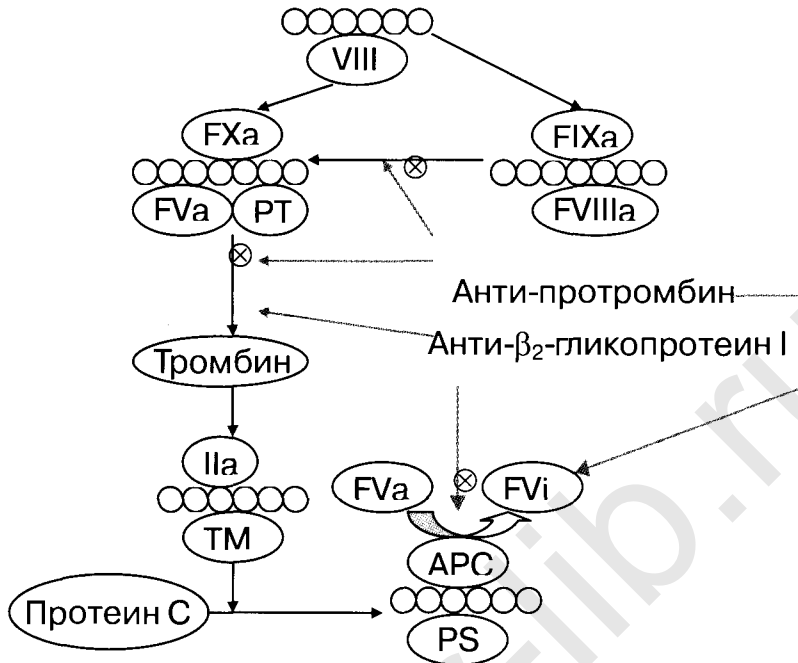


Рис. 2.4. Антитела к протромбину и  $\beta_2$ -гликопротеину I нарушают формирование протромбиназного комплекса.

Этот механизм лежит в основе феномена волчаночного антикоагулянта. Антифосфолипидные антитела обуславливают формирование резистентности к активированному протеину С за счет нескольких механизмов: нарушение образования тромбина — активатора протеина С (тромбиновый парадокс), инактивация протеинов С и S, нарушение функции тромбомодулина (антитела к тромбомодулину), нарушение сборки APC на анионной фосфолипидной поверхности. TF — тканевый фактор; PS — протеин S; APC — активированный протеин С; TM — тромбомодулин; PT — протромбин

кой и высокой плотности, обнаружена его роль в метаболизме липидов (активация липопротеин-липазы). В 1968 г. были описаны случаи недостаточности  $\beta_2$ GP1, которые никак не проявлялись клинически. Таким образом, биологическая роль данного плазменного протеина оставалась четко не выясненной. С 1990 г. в связи с открытием  $\beta_2$ -GP1 как кофактора для АФА, он вновь стал активно изучаться.

В настоящее время известно, что  $\beta_2$ -GP1 является гликопротеином с молекулярной массой 50 кДа и состоит из 326 аминокислотных остатков. Его концентрация в плазме варьирует от 10 до 300 мг/мл.

В 1990 г. Galli и соавт. сообщили, что очищенные антитела с антикардиолипидной активностью связываются с фосфатидилсерином или кардиолипином, а также с липосомами, содержащими эти фосфолипиды, только в присутствии плазменного кофактора, который и был идентифицирован как  $\beta_2$ -GP1. Характерно, что у больных сифилисом кофактор для связывания АФА с этими фосфолипидами не требовался.

С-концевой участок молекулы  $\beta_2$ -GP1 имеет значение для связывания липидов и, следовательно, для кофакторной активности. Участок расположен в пятом домене молекулы  $\beta_2$ -GP1 и состоит из 14 положительно заряженных аминокислот.  $\beta_2$ -GP1 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  $\beta_2$ -GPI имеется иная новая группа антигенных структур, распознаваемая анти- $\beta_2$ -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: существует, по меньшей мере, 2 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 доменом может регулировать появление обоих типов эпитопов, закрыто локализованных в домене 4. Существование такого «чувствительного» к антителам региона, имеющего несколько эпитопов, возможно, обуславливает «запуск» интрамолекулярного эпитопа при инициации единичного эпитопа на молекуле  $\beta_2$ -GPI. Хотя клиническая манифестация в виде тромбозов вен или артерий, обусловленная анти- $\beta_2$ -GPI-антителами, ничем не отличается, тем не менее, она может зависеть от запускающего эпитопа и специфичности анти- $\beta_2$ -GPI-антител. В свою очередь, выявление запускающего эпитопа является ключом к адекватной антиген-направленной терапии. *In vitro*  $\beta_2$ -GPI связывает анионные фосфолипиды и может ингибировать некоторые фосфолипид-зависимые коагуляционные реакции. Из-за фосфолипидсвязывающих свойств предполагается, что  $\beta_2$ -GPI может выступать в роли физиологического антикоагулянта. Однако два важных наблюдения оспаривают эту гипотезу. Во-первых, связывание  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -GPI не проявляют клинически выраженных аномалий в системе гемостаза.

Хотя в физиологических условиях  $\beta_2$ -GPI связывается с анионными фосфолипидными мембранами довольно слабо, при наличии анти- $\beta_2$ -GPI-антител образуется комплекс перекрестно связанных  $\beta_2$ -GPI и антител, который может обладать высокой способностью связываться с фосфолипидной мембраной (рис. 2.5). Эта высокая способность к связыванию может проистекать из факта, что в комплексе перекрестно связанных  $\beta_2$ -GPI и соответствующих антител содержится 2 и более  $\beta_2$ -GPI молекул, би- и мультвалентно связанных с фосфолипидной мембраной. При образовании таких комплексов аффинность  $\beta_2$ -GPI к фосфолипидам увеличивается более, чем в 100 раз. Тогда как мономерный  $\beta_2$ -GPI в физиологических концентрациях не способен эффективно конкурировать с факторами коагуляции или другими фосфолипидсвязывающими протеинами (типа аннексина V) за анионные мембранные поверхности, комплекс  $\beta_2$ -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*.

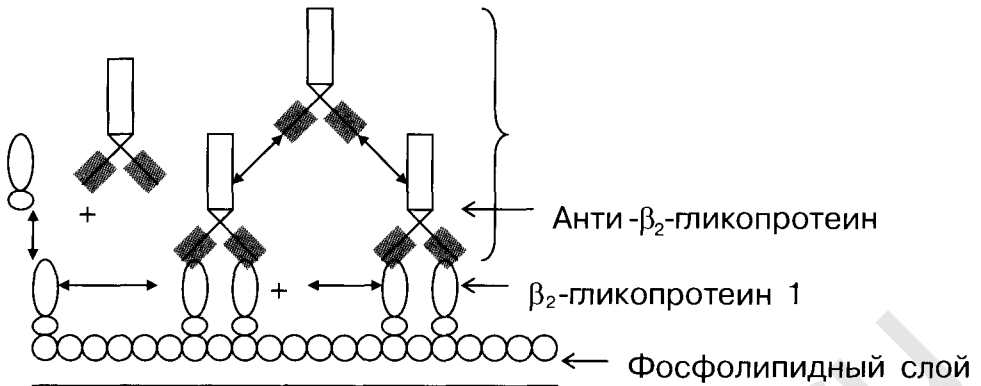


Рис. 2.5. Связывание антител к  $\beta_2$ -гликопротеину с фосфолипидной мембраной

Антитела к  $\beta_2$ -GPI могут проявлять видоспецифичность, т.е. они распознают человеческий  $\beta_2$ -GPI, но не распознают  $\beta_2$ -GPI других видов (бычий и т.д.), что существенно ограничивает использование ELISA-тестов с бычьим  $\beta_2$ -GPI в качестве антигена.

Существует также предположение, что анти- $\beta_2$ -GPI-антитела направлены исключительно против конформационных эпитопов, экспрессированных на  $\beta_2$ -GPI только тогда, когда последний связан с анионной фосфолипидной мембраной или другой отрицательно заряженной поверхностью.

Последние исследования показали, что рецепторами для связывания комплексов  $\beta_2$ -GPI—антитело к  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -GPI—антитело к  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -GPI—антитело к  $\beta_2$ -GPI. Различные типы рецепторов семейства рецепторов ЛПНП присутствуют практически на всех клетках. Таким образом, взаимодействие комплекса  $\beta_2$ -GPI—антитело к  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -GPI наблюдается фосфорилирование рецепторов АпоER, фосфорилирование MAP38, что приводит к активации синтеза тромбоксана  $A_2$ .

Активно изучается клиническое значение анти- $\beta_2$ -GPI. Анти- $\beta_2$ -GPI являются более специфичными, чем антикардиолипины в отношении развития тромбозов. В клинических исследованиях установлена важная роль анти- $\beta_2$ -GPI в патогенезе артериальных тромбозов (инфаркта миокарда, инсульта). Подобные результаты стали стимулом к изучению роли анти- $\beta_2$ -GPI в патогенезе атеросклероза и атеротромбоза. Предполагается, что анти- $\beta_2$ -GPI обладают способностью связываться с окисленными ЛПНП (оЛПНП). Подобное взаи-

модействие может иметь физиологическое значение:  $\beta_2$ -GPI, связывая высокоатерогенные, нестабильные ЛПНП, обладающие высоким провоспалительным потенциалом, способствуя ускорения 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  $\beta_2$ -GPI—oЛПНП взаимодействуют с Fc $\gamma$ -рецепторами макрофагов и стимулируют накопление липидов в макрофагах и образование атеросклеротической бляшки. Интересно, что у пациентов с АФС и с артериальными тромбозами в анамнезе анти- $\beta_2$ -GPI к oЛПНП выявляются значительно чаще (в 38%), чем у пациентов с АФС с венозными тромбозами в анамнезе. В последнее время в патогенезе тромботических осложнений при АФС выявлена роль анти- $\beta_2$ -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, антикардиолипидов, анти- $\beta_2$ -GPI классов IgG и IgM целесообразно определение анти- $\beta_2$ -GPI класса IgA.

#### **Антипротромбиновые антитела**

В 1959 г. Locliger описал случай, когда ВА-активность была более выражена в смешанной плазме, чем в собственной плазме пациента. Уровень протромбина в плазме пациента был низкий. Эксперимент адсорбции плазмы пациента с BaSO<sub>4</sub> привел исследователя к мысли, что протромбин является необходимым кофактором для экспрессии ВА-активности. Идея, что протромбин и фосфолипиды (или только протромбин) являются мишенями для антифосфолипидных антител, тем не менее, до 1990 г. не находила широкого одобрения, пока не появилось несколько одновременных сообщений, что антитела могут быть направлены против  $\beta_2$ -GPI.

Антипротромбиновые антитела являются другой большой группой антифосфолипидных антител и обнаруживается 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  $\beta_2$ -GPI-антител. Антитела, перекрестно связанные с протромбином (антипротромбиновые антитела связываются 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, которая осуществляется при взаимодействии последнего с факторами Va и VIIa и необходима для превращения протромбина в тромбин. У большинства пациентов феномен ВА обусловлен наличием антител к  $\beta_2$ -GPI и антикардиолипидов. 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), альфа-тромбином, фрагментом 1 (фрагмент распада протромбина), однако взаимодействия антипротромбиновых антител с тромбином, иммобилизованным 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 протеины С и S, 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 является результатом ускоренного клиренса протромбин-антипротромбиновых комплексов из циркуляции. Хотя большинство антипротромбиновых аутоантител, вероятно, являются низкоаффинными, 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. 2.6). Таким образом, антипротромбиновые антитела с ВА-активностью могут обладать протромботическими свойствами. В последних исследованиях было показано, что количество антител к  $\beta_2$ -GPI и протромбину не всегда коррелирует с вероятностью тромботических осложнений. Более того, антитела к протромбину были обнаружены у совершенно здоровых людей. В связи с этим было предположено, что существует фракция так называемых

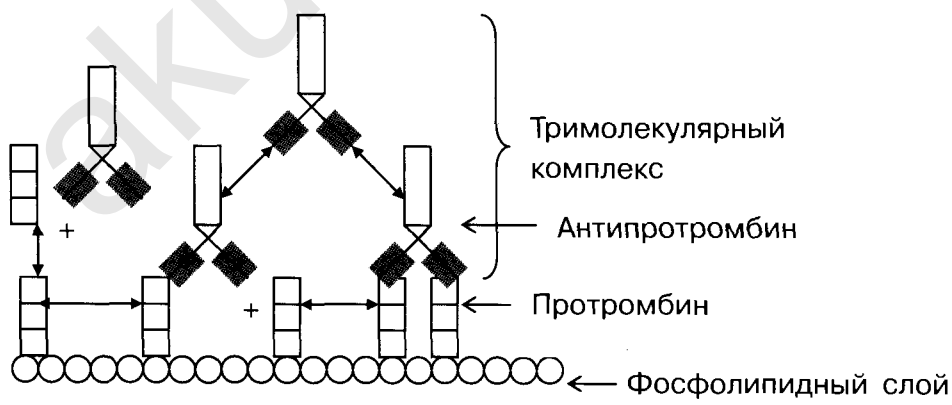


Рис. 2.6. Антитела к протромбину образуют с протромбином тримолекулярный комплекс на фосфолипидной мембранной поверхности

«активных» антител, которые и определяют риск тромбозов. Для подтверждения этой гипотезы были исследованы образцы плазмы 198 пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Исследование показало, что только антитела к  $\beta_2$ -GPI с ВА-активностью приводят к высокому риску тромботических осложнений. Связи антител к  $\beta_2$ -GPI без ВА-активности с тромботическими осложнениями отмечено не было. Также не была выявлена подобная связь по отношению к протромбиновым антителам. На основании этих данных для определения риска тромбозов наиболее целесообразным является определение как ВА, так и антител к  $\beta_2$ -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 I) и из 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 обнаружено в растущих клетках. Как правило, аннексины содержат 2 высоко гомологичных 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-синдроме, когда аннексин V снижается, и при аномальной кровоточивости у группы больных с острой промиелоцитарной 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 гроздь на «незащищенных» фосфолипидах. Такое «гроздобразование», 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 является следствием 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. АФА, связываясь с высокой аффинностью с фосфолипидами, или протеин-фосфолипидными комплексами, которые

могут содержать  $\beta_2$ -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, высокая аффинность которых является следствием формирования бивалентных комплексов с  $\beta_2$ -GPI на поверхности фосфолипидной мембраны [Jacob H. et al., 1999]. Антитела, которые связываются 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.

### 2.5.2.2. РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТРОМБОФИЛИИ ПРИ АФС

Эндотелий играет важную роль в регуляции системы гемостаза (табл. 2.16).

В связи с этим возникла гипотеза о том, что он может являться мишенью для АФА. В экспериментах было отмечено, что ВА-положительная плазма способна подавлять продукцию простаглицина эндотелиальными клетками (ЭК), а также вызывать дисбаланс между эндотелиальным простаглицлином  $I_2$  ( $PgI_2$ ) 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 явиться первичным патофизиологическим моментом в приобретенном гиперкоагуляционном состоянии при АФС. Некоторые данные

Таблица 2.16

#### Механизмы, обеспечивающие про- и антикоагуляционную активность эндотелия

Механизмы	Антикоагуляционный эффект	Прокоагуляционный эффект
Воздействие на плазматические факторы	Гликозаминогликан/АТIII TFPI Тромбомодулин	Образование связей для факторов IX/IXa, X/Xa, XII, калликреина, Клеточный фактор, Рецепторы для тромбина, протеина C/APC
Активация тромбоцитов	Простаглицин NO АДФаза	Фактор фон Виллебранда РАФ 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 Простаглицин	Тромбоксан Эндотелин-1

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 способны проявлять прокоагулянтную активность. N. Del Papa и соавт. (1995) первыми продемонстрировали, что АФА или анти  $\beta_2$ -GP1-антигена повышают экспрессию молекул адгезии, и этот эффект прямо зависит от связывания с АФА и ИЛ-1 $\alpha$ , с индукцией ИЛ-6 вместе с продуцированием ИЛ-1 $\beta$ , 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- $\beta_2$ -GP1-аутоантигена 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- $\beta_2$ -GP1-антигена реагируют как с ЭК микрососудов мозга (MCM), так и с ЭК umbilicalной вены (HUVES) [Meroni P.L. et al., 2001]. Более того, связывание было больше при низких концентрациях анти- $\beta_2$ -GP1-АТ с MCM, чем с HUVES, что позволило предположить высокие количества  $\beta_2$ -GP1 в мембранах ЭК MCM. При инкубации с анти- $\beta_2$ -GP1-АТ и в HUVES и в MCM активировались клетки, и повышалась экспрессия молекул адгезии и секреция ИЛ-6. При экспериментах с линией ЭК микрососудов кожи результаты были подобны результатам с MCM. Все эти данные подтверждают общий способ реактивности ЭК как в микро-, так и в 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 являются ангиоматоз, микротромбозы, дистрофия эндотелиальных клеток, некроз и десквамация эндотелиальных клеток, пролиферация клеток интимы, отек и плазменное пропитывание вещества базальной мембраны.

*Основными механизмами патогенеза тромбофилии при АФС, связанными с повреждением функции эндотелия, являются следующие:*

1. Подавление синтеза эндотелиальными клетками 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  $\beta_2$ -GP1 таким образом, что блокируют активацию АТ III.
3. Повреждение мембран эндотелиальных клеток с экспозицией анионных фосфолипидов и индукция синтеза тканевого фактора (ТФ) [Amengual O. et al., 1998]. Далее циркулирующий  $\beta_2$ -GP1 может связываться с экспонированными анионными фосфолипидами, в свою очередь, АФА связываются с этим комплексом, что индуцирует дальнейшее повреждение. Кроме того, активированные эндотелиоциты экспонируют в больших количествах фактор фон Виллебранда и фибронектин, что также увеличивает свертывающий потенциал крови.



4. Образование антиэндотелиальных антител.
5. Формирование провоспалительного фенотипа эндотелия. Взаимодействие АФА с эндотелием приводит к активации эндотелиальных клеток, что проявляется в увеличении экспрессии молекул адгезии (Е-селектина, ICAM-1, VCAM-1), продукции провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1b, 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 ингибция формирования тромбина может приводить к тромбозам. Однако исследования последних лет показали, что низкие дозы тромбина преимущественно активируют протеин С (РС).

Так называемый «тромбиновый парадокс» связан с тем, что тромбин обладает и анти-, и протромботическими свойствами в системе гемостаза (табл. 2.17). При низких концентрациях тромбина проявляется преимущественно активация РС. 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, TAFI (тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза) и фактор XIII активируются, приводя к антифибринолитическому ответу.

Гипотеза, объясняющая протромботическое действие АФА, вытекает из хорошо известных прямых эффектов на формирование тромбина. Низкие концентрации активированного протеина С (APC) циркулируют в крови здоровых людей. Это поддерживает исходную активацию РС и, таким образом, низкие уровни формирования тромбина. Гипотетически наличие АФА ингибирует эти

Таблица 2.17

### Эффекты тромбина

Протромботические эффекты	Антитромботические эффекты
Активация протеинов коагуляционного каскада (FV, VIII, VII, XI)	Стимуляция синтеза простациклина эндотелиальными клетками и активированными тромбоцитами
Активация и превращение растворимого фибриногена в фибрин	Стимуляция синтеза эндотелиальными клетками t-PA
Активация фибринстабилизирующего фактора в FXIIIa и стабилизация фибринового матрикса	Стимуляция синтеза NO эндотелиальными клетками — мощного вазодилататора и ингибитора тромбоцитов
Активация ингибитора фибринолиза (TAFI)	Связывание с тромбомодулином и активация протеина С с образованием APC — важнейшего антикоагулянта
Активация тромбоцитов с высвобождением субстанций с прокоагулянтной активностью	
Стимуляция секреции фактора Виллебранда поврежденными эндотелиальными клетками	

низкие уровни формирования тромбина и снижает уровни циркулирующего APC. После повреждения сосудистой стенки уровень циркулирующего APC не достаточен для предупреждения неконтролируемого образования тромба, и гемостатический баланс смещается в протромботическую сторону [Ieko M. et al., 1999].

АФА обладают способностью ингибировать систему протеина С несколькими путями:

- 1) ингибируют формирование тромбина, активатора РС (тромбиновый парадокс);
- 2) ингибируют активацию РС через влияние на тромбомодулин (антитела к тромбомодулину);
- 3) ингибируют APC-активность (приобретенная APC-R), что может достигаться:
  - через ингибицию сборки протеинов комплекса РС на анионных поверхностях фосфолипидных матриц,
  - через прямую ингибицию APC-активности,
  - через ингибицию кофакторов Va и VIIIa;
- 4) антитела влияют на уровни РС и/или PS (приобретенный РС/PS дефицит).

Тромбоцитопения, сопровождающаяся агрегацией тромбоцитов, является одним из основополагающих механизмов АФС. Механизм развития иммунной тромбоцитопении при АФС можно представить следующим образом.

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,  $\beta_2$ -GPI, слабо связываются с отрицательно заряженными фосфолипидами, представленными на тромбоцитарной поверхности, образуя антигенную мишень.

Антифосфолипидные антитела стабилизируют эту связь путем образования комплекса с антигенной мишенью и дополнительно путем образования связи между Fc $\gamma$ RII-рецептором и своей Fc-частью.

Большая занятость Fc $\gamma$ RII-рецептора приводит к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов в результате сигналобусловленной мобилизации кальция из тубулярной системы в цитоплазму и активации фосфолипазы A<sub>2</sub>, что ведет к запуску арахидонового каскада с образованием значительных количеств тромбоксана A<sub>2</sub>. ТХА<sub>2</sub> обуславливает развитие интенсивной необратимой внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и, следовательно, к нарушениям в микроциркуляции.

### 2.5.2.3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АФА С ТРОМБОЦИТАМИ

Тромбоцитопения, сопровождающаяся агрегацией тромбоцитов, является 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.

1. Идентификация маркеров активации тромбоцитов у большинства пациентов с АФС выявляет нарушенную регуляцию эйкозаноидов: ингибицию синтеза простаглицина 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 могут связывать жидкофазные протеиновые агенты гемостаза и затем снижать уровни антигенов через клиренс с иммунными комплексами; АФА и их антигены могут формировать иммунные комплексы, которые могут депонироваться в кровеносных сосудах, приводя к воспалениям и повреждениям ткани. АФА могут приводить к дисрегуляции антиген-ФЛ связывания и, как следствие, к перекрестному связыванию антигенов с мембраной. АФА могут запускать клеточно-опосредованные процессы через перекрестно связанный с поверхностью клетки антиген или рецепторы клеточной поверхности. Некоторые характеристики АФА (такие как концентрация, класс/подкласс, валентность, аффинность или заряд) и некоторые характеристики антигенов (концентрация, размер, валентность, размещение или заряд) теоретически могут влиять на эффекты аутоантител, наблюдаемые *in vivo*.

Как уже указывалось, нормальные мембраны тромбоцитов имеют четкую фосфолипидную асимметрию. Внешний слой мембраны богат холин-фосфолипидами, тогда как аминокислоты фосфолипиды локализованы на внутреннем слое. Так, в спокойных тромбоцитах фосфатидилсерин (ФС) преимущественно локализуется в цитоплазматическом листке мембраны тромбоцитов, тогда как в тромбоцитах, подвергшихся активации, теряется физиологическая ФЛ асимметрия и повышается экспозиция анионных ФЛ, в основном ФС, снаружи клеточной мембраны. В процессе активации тромбоцитов происходит быстрое перемещение ФЛ с листка на листок мембраны (флип-флоп эффект). Кроме того, при активации тромбоцитов обнажение анионных ФЛ сочетается с выделением прокоагулянтных микровезикул. Наружная экспрессия ФЛ 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 ФЛ, обеспечивающих каталитическую поверхность для взаимодействия факторов коагуляции. Способность тромбоцитов поддерживать теназную и протромбиназную активность (а также активность протеина С) коррелирует с проявлением асимметрии ФЛ мембраны тромбоцитов. Связываясь с ФЛ-поверхностью, АФА могут влиять на сборку протромбиназного активационного комплекса (факторы Ха, Va, ФЛ и Са) на тромбоцитарной прокоагулянт-

ной поверхности или снижать связывание протромбина с другими факторами. Связывание АФА (по меньшей мере, некоторых из них с ВА-активностью) с ФЛ приводит к снижению пика протромбиназной активности. Этот эффект может ингибироваться наличием ФЛ, причем зависит больше от их количества, чем от их 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 могут связываться с тромбоцитами через Fc $\gamma$ RII-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 3 семейства Fc $\gamma$ R-молекул (RI, RII, RIII), которые содержат несколько аллельных вариантов. Fc $\gamma$ R-молекулы, присутствующие на тромбоцитах, представлены только Fc $\gamma$ RII. Fc $\gamma$ RII обнаружены также на моноцитах, нейтрофилах и обладают низкой аффинностью к Fc-порции мономерных IgG, но высоко аффинны к Fc-порции IgG в иммунных комплексах или IgG, связанных с антигеном на поверхности тромбоцита. Активация Fc $\gamma$ RII-рецептора приводит к активации тромбоцита и выделению гранул. Эти рецепторы реагируют лучше с подклассами 1 и 3 Ig человека.

Наиболее интересная гипотеза относительно активности  $\beta_2$ -GP1, связывания АФА с тромбоцитами и активации тромбоцитов была предложена J. Arpout и J. Vermilen. Согласно этой гипотезе, небольшая предварительная активация тромбоцитов, продуцируемая физиологическими или патологическими состояниями, приводит к экспрессии ФЛ на поверхности тромбоцитов. Это инициальное необходимое условие для дальнейшей активации тромбоцитов.

Тромбоцитопения при АФС является, по своей сути, тромбоцитической 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 II (ГИТ II). Основным момент патогенеза — возможность взаимодействия Fc $\gamma$ RII-рецептора тромбоцита с Fc-частью антитела, что ведет к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов с реакцией освобождения и гиперагрегацией. Однако прямое взаимодействие Fc $\gamma$ RII-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 Fc $\gamma$ RII-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, раз-

личны. Так, при ГИТ в качестве антигенной мишени выступает комплекс гепарин—PF4, при АФС же — комплекс между сывороточным белком-кофактором ( $\beta_2$ -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.

Фосфолипид-связывающие протеины, такие как, например,  $\beta_2$ -GPI, слабо связываются с отрицательно заряженными фосфолипидами, представленными на тромбоцитарной поверхности, образуя антигенную мишень.

Антифосфолипидные антитела стабилизируют эту связь путем образования комплекса с антигенной мишенью и дополнительно путем образования связи между Fc $\gamma$ RII-рецептором и своей Fc-частью.

Большая занятость Fc $\gamma$ RII-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 тромбоксана  $A_2$  (ТХА $_2$ ), 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-derivатов 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 ТХА $_2$ , серотонин, которые сами по себе вызывают дальнейшую активацию тромбоцитов с гиперагрегацией и вазоконстрикцией, а также факторы PF4,  $\beta$ -тромбоглобулин, который ингибирует действие простациклина — важнейшего естественного антиагреганта, фактор роста, фактор Виллебранда, фибронектин, тромбоспондин, а также лизосомальные ферменты.

Следует отметить, что регулятором внутритромбоцитарных реакций является 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 мембранатакующего комплекса комплемента (C5b-9). Эти данные подтверждают возможную роль активации комплемента в патофизиологии АФС. Известно, что C5b-9 может являться причиной активации тромбоцитов. Более того, комплемент, активированный при наличии АФА, связанных с отрицательно заряженными ФЛ, может стать причиной активации тромбоцитов и, в ряде случаев, их деструкции. Согласно вышеизложенному, предложенная гипотеза Арно о Fc $\gamma$ RII-опосредованной активации также может быть применена к комплемент-опосредованной активации тромбоцитов при АФС. Первое, необходима инициальная активация тромбоцитов (например, при небольшом локальном повреждении сосуда). Затем отрицательно заряженные ФЛ появляются на малой площади поверхности тромбоцитов, и АФА мо-

гут связываться с этими ФЛ или с протеинами, связанными с этими ФЛ. АФА, фиксированные на поверхности тромбоцитов, могут индуцировать активацию комплемента Fc $\gamma$ RII 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.

Кроме протромботических эффектов антифосфолипидных антител 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  $\beta_2$ -GPI (а возможно и через другие кофакторы) относятся нейтрофилы, моноциты и клетки трофобласта.

В 1994 г. J. Arvieux и соавт. впервые описали  $\beta_2$ GPI-опосредованное связывание анти- $\beta_2$ -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 Fc $\gamma$ RII-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 Fc $\gamma$ RII-рецепторами, возможно, что взаимодействие АФА с этими клетками также происходит за счет «окупации» этих рецепторов. В качестве альтернативы, возможно в этот процесс может вовлекаться система комплемента, т. к. известно, что C5a индуцирует экспрессию TF на моноцитах.

#### 2.5.2.4. АПОПТОЗ И АФА

В последние годы появились данные о потенциальной роли апоптоза в патогенезе АФС и многих системных аутоиммунных заболеваний. Универсальным условием для апоптоза является раннее перераспределение фосфолипидов мембран клеток или иначе, так называемая «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 внешней. Эта потеря мембранной асимметрии является очень ранней, характерной чертой клетки, подвергающейся апоптозу, и предшествует «пузырению» мембраны и конденсации хроматина. Существует, по крайней мере, 2 механизма, приводящие к потере мембранной асимметрии в ходе апоптоза. В нормальных условиях мембранная асимметрия ФЛ поддерживается аминокислотной фосфолипидной транслоказой. Этот фермент способствует транслокации ФС и на поздних стадиях фосфатидилэтаноламина (ФЭ) с внешней на внутреннюю поверхность клеточной мембраны АТФ-зависимым способом.

Ограниченные способности этого фермента подтверждают, что его главная роль состоит скорее в сохранении асимметрии липидов: ингибция этой транс-

локазы в нормальных клетках не приводит к значительным потерям асимметрии. Итак, хотя апоптоз ассоциируется с разрегулированием активности аминокислотной трансферазы, выглядит весьма маловероятным, что ингибирование только этой трансферазы приводит к «переходу» ФЛ на внешний листок мембраны. Апоптоз также приводит к активации неспецифической липидной скрамблязы, 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 протромбиназных комплексах, ФС играет важную роль в инициальной фазе коагуляции, увеличивая каталитическую эффективность комплекса тканевого фактора/фактор VIIa. Фосфатидилэтаноламин 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 являются первичными антигенными и иммуногенными источниками, а аномалии при распознавании апоптозной клетки в начале или в 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- $\alpha$  — 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 *первом 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 *втором типе* взаимодействия тромбоспондин, который синтезирует и выбрасывает в микроокружение макрофаг, скрепляет апоптозную клетку и макрофаг через  $\alpha 4\beta 3$ -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 ФЛ, 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 является гидроксирадикал, способный напрямую повреждать макромолекулы, включая ДНК, протеины и липиды клеточной мембраны. Радикалы кислорода способны модифицировать как сами по себе ФЛ, так и конструкцию ФЛ-протеинового комплекса двумя путями: прямой путь, через воздействие на аминокислоты  $\beta_2$ -GP1, и непрямой, через высокореактивные липиды и радикалы, полученные в результате перекисидации цепочек жирных кислот ФЛ. Чувствительность к перекисидации 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 ФЛ и ФЛ/протеиновые комплексы могут привести к образованию новых эпитопов, каждый из которых может стать антигеном или иммуногеном. Однако новые анти/иммуногены мембраны способны появляться не только в результате химических превращений в уже существующих эпитопах, но и в результате проявления критических эпитопов, в норме существующих внутри ФЛ и ФЛ/протеиновых комплексов. Итак, экспозиция анионных ФЛ, таких как ФС, на поверхности апоптозных клеток может приводить к специфическому взаимодействию с циркулирующими ФЛ-связывающими протеинами (как  $\beta_2$ -GPI). Окислительные изменения на поверхности апоптозных клеток приводят к анти/иммуногенности связанного с ФЛ мембраны апоптозной клетки  $\beta_2$ -GPI. Таким образом, потенциальной антигенной мишенью для АФА является  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -GPI, протромбин, протеин С, протеин S, 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 фосфолипид-связывающих 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, являются также и индукторами апоптоза (радиация, механическое повреждение, оксиданты, ксенобиотики, рецептор-медиаторные сигналы, TNF и ЛПНП, оксистеролы, аутоантигены, нуклеотиды, тепловой шок и пр.).

В свете вышеизложенного, нам представляется возможным существование непосредственной связи между процессом апоптоза и АФА также по следующему сценарию.

Аннексин V, который обладает высоким сродством к ФС, является своеобразным маркером апоптоза и теперь широко используется как проба на апоптоз клеток, в то же время проявляет свойства естественного антикоагулянта.

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 тем самым возможному чрезмерному прокоагулянтному эффекту.

АФА, способные образовывать бивалентные комплексы с  $\beta_2$ -GPI или с другими белками-кофакторами, способны конкурировать с аннексином V за фосфолипид (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 аутоантигены сами могут индуцировать усиление апоптоза; с другой стороны, возможно, при чрезмерной активации процес-



са апоптоза аннексина 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 является своеобразной «защитой» 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 антифосфолипидных антител можно представить следующим образом.

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 фосфатидилсерина. Во время реализации толерантности к собственным антигенам, сниженное количество образованных фосфолипид-белковых комплексов, а также их неизбежная модификация и возможное нарушение фагоцитоза, ведет к моноклональной активации T- и B-лимфоцитов против этих эпитопов. Важно подчеркнуть, что необязательно появляются новые эпитопы, их должно быть просто меньше некоей пороговой величины, при которой иммунная система распознает их как свои. Активация B-лимфоцитов ведет к генерации аутоантител, направленных против фосфолипид-белковых комплексов.

Может развиться обратная картина — увеличенный уровень апоптоза. Это ведет к повышению количества фосфатидилсерина и фосфолипид-белковых комплексов, а, следовательно, к 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 T-лимфоцитов и к генерации антифосфолипидных аутоантител.

Как только появляются первые антифосфолипидные антитела, и в том, и в другом случае формируется порочный круг: связываясь с неизменными новыми фосфолипид-белковыми комплексами на поверхности апоптотических клеток они потенцируют формирование иммунной реакции, а также сдвигают коагуляционный гомеостаз в прокоагулянтную сторону.

#### *2.5.2.5. 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. Одним из участков реакций воспаления является 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 клеток 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. Существует классический и альтернативный путь активации комплемента. Оба эти пути заканчиваются активацией компонента С3, который в свою очередь активирует компонент С5. В результате на мембранной поверхности образуется мембранатакующий 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 происходит активация компонента С4, а затем компонента 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 С3a, С3b, С5a, С5b, обладают высокой биологической активностью. Компонент С3a является анафилотоксином, связывается с рецепторами на лейкоцитах и участвует в активации воспалительного каскада. Продукты дальнейшего расщепления компонента С3b взаимодействуют с  $\beta_2$ -интегринами, присутствующими на поверхности лейкоцитов и участвующих в воспалительных и иммунных реакциях. Компонент С5a является мощным хемоаттрактантом и анафилотоксином, привлекает нейтрофилы и моноциты в зону воспаления, активирует эндотелиальные клетки. Действие компонента С5a опосредовано через его мембранный рецептор С5aR.

Существует целый ряд мембранных и плазменных регуляторов комплемента, предотвращающих разрушение собственных тканей организма под действием системы комплемента. Наиболее важными из них являются факторы, способные инактивировать фактор С3, т.е. фактор, участвующий как в альтернативном, так и в классическом пути комплемента. Ингибиторами компонента С3 являются два мембранных протеина — фактор ускорения распада (DAF), который инактивирует конвертазу С3 и блокирует дальнейшую активацию комплемента, и мембранный кофакторный протеин (MCP), инактивирующий компоненты С3b и С4b. Протеин CD59 и протеин S ингибируют формированием мембран-атакующего комплекса, кроме того, существуют плазменные ингибиторы комплемента, такие как С1-ингибитор, фактор Н (ингибирует С3) и С4-связывающий протеин.

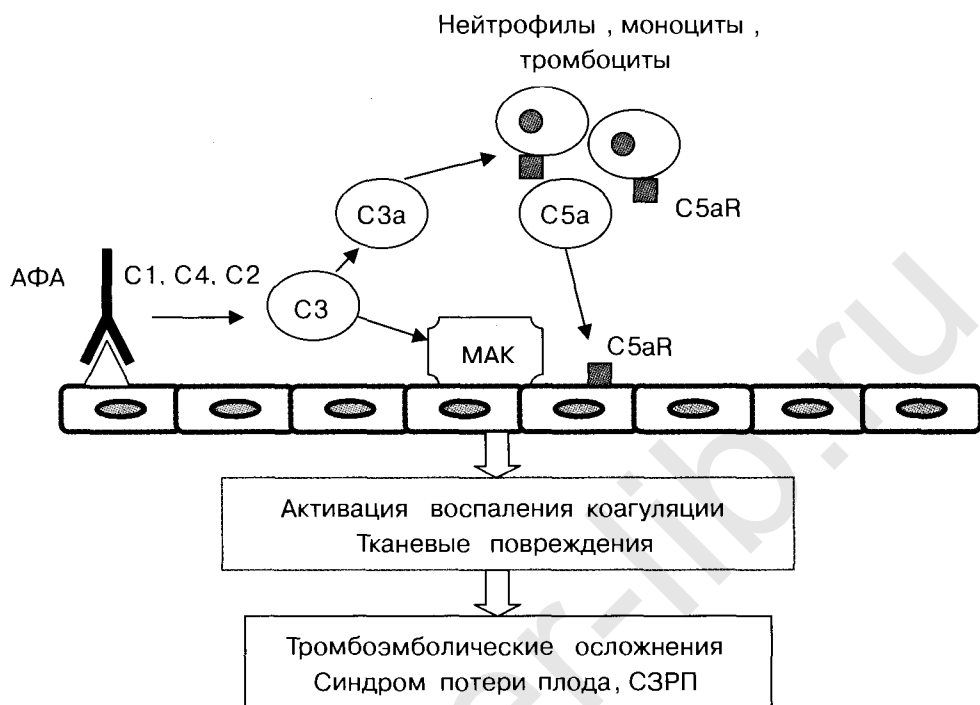
***Участие системы комплемента в патогенезе синдрома потери плода при АФС***

Данные последних экспериментальных исследований свидетельствуют о важной роли системы комплемента в генезе репродуктивных потерь, развитии внутриутробной задержки развития плода, формировании тканевых повреждений. У мышей мембран-ассоциированный белок С<sub>3</sub>g<sub>у</sub> является ингибитором комплемента и выполняет функцию, сходную с человеческими протеинами DAF и MCP — инактивирует компоненты C3 и C4. Значение адекватного ингибирования системы комплемента для нормального течения беременности была показана в опыте с мышами, имеющими неактивный ген C<sub>3</sub>g<sub>у</sub> [Kim Y.U. et al., 1995]. Эмбрионы с генотипом C<sub>3</sub>g<sub>у</sub>-/- 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 C3 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 C3: 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 C5a со своими рецепторами C5aR на клеточной поверхности. Так, после введения АФА у погибших плодов выявляется массивная лейкоцитарная инфильтрация. Блокада рецепторов C5aR 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 C5a 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 C5 и способствуют дальнейшей активации комплемента. В результате этих процессов происходит активация процессов воспаления, коагуляции, и развитие тканевых повреждений плаценты и у плода (рис. 2.7).

***Участие системы комплемента в патогенезе тромбозов при АФС***

Активация комплемента играет также роль в развитии тромбоэмболических осложнений при АФС вследствие активации провоспалительного 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



МАК — мембранатакающий комплекс; СЗРП — синдром задержки роста плода

Рис. 2.7. Участие системы комплемента в патогенезе осложнений АФС

экспрессию PAI-1 в тучных клетках и базофилах, выброс TNF- $\alpha$  из лейкоцитов, который активирует экспрессию тканевого фактора на эндотелии и моноцитах и, наконец, C5a непосредственно активирует выброс тканевого фактора из эндотелиальных клеток. 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]. Мембран-атакующий комплекс также способен индуцировать провоспалительные и прокоагулянтные пути при взаимодействии с мембранными G-белками. Вероятно, большинство клеток организма в физиологических условиях устойчиво к литическому эффекту мембран-атакующего комплекса, и большее значение играет именно активация клеток (моноцитов, эндотелиоцитов), индуцированная мембран-атакующим комплексом. Как уже упоминалось выше, мембран-атакующий комплекс регулируется при помощи CD59. Было показано, что CD59 препятствует тромбообразованию на гломерулярном эндотелии, а после введения моноклональных антител к CD59 активируется образование мембран-атакующего 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 свои эффективность для профилактики тромбозов и потерь плода в условии эксперимента и, возможно, окажутся эффективными и у человека.

#### 2.5.2.6. 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 способны вызывать в организме развитие тромбофилического состояния вследствие непосредственного поражения эндотелия сосудов (герпесвирусы, ВИЧ, аденовирус, вирусы гепатитов В и С и др.), развития АФС (ВИЧ, вирусы гепатитов В и С, герпесвирусы, вирус кори, энтеровирусы и др.), и/или иммунологических нарушений вследствие 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:
  - а) стимуляции экспрессии в норме неэкспрессированных (спрятанных) аутоантигенов;
  - б) 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):
  - а) 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 антиген-представляющих клеток;
  - б) инфекционно-вызванных нарушений в цепи идиопатическо-антиидиопатического взаимодействия (антиидиопатический иммунитет к клеткам хозяина, которые взаимодействует с инфекционным агентом);
  - в) 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 ВЭБ, происходит непосредственное поражение им В-клеток через комплементарный рецептор 2-го типа (CD21), что вызывает поликлональную активацию В-клеток и развитие моноклеоза. 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 моле-

кул ГКГС и других иммунных молекул вне зависимости от цитокинов. Вирусы Коксаки В4 и эпидемического паротита вызывают поражение  $\beta$ -клеток в культуре поджелудочной железы эмбрионов и нарушают экспрессию молекул HLA I класса. Реовирусы усиливают экспрессию молекул HLA I класса в  $\beta$ -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 является доказанный феномен мимикрии 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 одним примером этого феномена является развитие аутоиммунного гепатита 2-го типа на фоне персистирующей вирусной инфекции 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, связываясь с этими антигенами, вызывают разрушение клетки либо путем активации комплемента, либо путем антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). Клеточный поверхностный протеин является ключевой молекулой, при связи с которой антител запускается активация компле-

мента 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  $\alpha\beta$ -Т-клеточный рецептор (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 запускается 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 является 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 лимфоцитов (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  $\beta$ ,  $V\beta$  или TCR. При распознавании одного или нескольких  $V\beta$ , 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 kDa 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 ИЛ-2. Кроме активации Т-клеток суперантигены также способны вызывать поликлональную активацию В-клеток, несущих молекулы HLA II класса в составе своих мембран. Таким образом, в отличие от молекулярной мимикрии, суперантигены не вызывают экспрессии перекрестных эпитопов, но, активируя значительное количество иммунных клеток, могут активировать клетки, потенциально опасные для развития аутоиммунитета. Также суперантигены способны вызвать или усилить экспрессию аутоантигенов или перекрестных антигенов. Примерами суперантигенов являются стафилококковый энтеротоксин, который вызывает кишечную инфекцию и шок (синдром токсического шока — СТШ), стрептококковый М-протеин и пирогенный экзотоксин, вызывающие ревматическую лихорадку, псориаз и шок, *Mycoplasma arthritidis*, вызывающая артриты и шок у мышей, и эндогенный ретровирус, вызывающий 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 потере 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 2 большие группы: цитотоксические, определяющие клеточный иммунитет, Т-хелперы типа 1 (Th1), или стимулирующие рост и гуморальный иммунитет Т-хелперы типа 2 (Th2). Когда первичные Т-клетки впервые выходят из тимуса, они секретируют цитокины как Th1, так и Th2-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.

Th1- и Th2-клетки не отличаются друг от друга по фенотипу, но различны по характеру цитокиновой секреции. Th1-клетки вырабатывают такие цитокины, как интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), интерлейкины-2 и -3 (ИЛ-2, ИЛ-3), факторы некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  и  $\beta$  и др. Th2-клетки вырабатывают в основном ИЛ-3, -4, -5, -6, -9, -10, -13, -14, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), лейкоингибирующий фактор (ЛИФ). Th1- и Th2-клетки находятся в постоянном антагонизме друг к другу: цитокины, выделяемые Th1-лимфоцитами, подавляют Th2-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 Th1 или Th2 иммунного ответа. Th1-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 Th2-иммунный ответ. При некоторых аутоиммунных болезнях (СКВ, ревматоидный артрит) наблюдается активация обоих (Th1 и Th2) иммунных ответов. Кроме того, доказана роль некоторых цитокинов (ИЛ-10) в сверхстимуляции В-клеточного клона лимфоцитов с выработкой аллоиммунных аутоантител.

### 2.5.3. 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 (ЛПС) комплексом *Salmonella typhimurium* вызывала  $\beta_2$ -GPI-зависимое образование АКА и ВА, а также поликлональную активацию В-клеточного иммунитета у наблюдаемых животных. Механизм патогенетического влияния ЛПС на развитие аутоагрессии заключается в том, что под действием активируемых им ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 развивается апоптоз эндотелиоцитов, проводящих к окклюзионной васкулопатии и выработке аутоантител. Кроме того, ЛПС вызывает активацию комплемента с высвобождением анафилаксинов C3a и C5a, что приводит к активации тромбоцитов и нейтрофилов с тем же эффектом. Эндотоксинемия также имеет прямое отношение к чрезмерной экспрессии тканевого фактора 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* Nawiger и соавт. (1982) был найден рецептор для гамма-цепей фибриногена, названный клампинг-фактором (ClfA). При взаимодействии бактерий и фибриногена происходит мгновенное склеивание бактериальных клеток. Это средство 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  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей фибриногена, названный клампинг-фактором В (ClfB). 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  $\beta_2$ -GPI-подобными-ФЛ-связывающими продуктами многих известных вирусов и бактерий. Некоторые вирусы (например, ЦМВ, 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 ФЛ (ФС) вследствие повышенного образования ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , обеспечивает связь с ними различных кофакторов с образованием антигенных мишеней с последующей выработкой на них аутоиммунных антител (антитела к фосфатидилсерину — а-ФС).

Интересным является изучение **типа и кофакторной активности продуцируемых АФА** у больных с 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 ФЛ в отсутствие кофактора ( $\beta_2$ -ГП1), 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 А1 или аннексином V. Антипротромбиновые антитела в исследованиях Roubey RAS (1996) были выявлены лишь у 20% больных с наличием ВА на фоне инфекционных заболеваний, тогда как на фоне СКВ эти антитела выявлялись 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 является возможная связь ВИЧ-1 с Т-клеточным апоптозом, вызванным а-ФС класса G. Так как ФС выявляются в большом количестве на мембранах апоптотических 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 отмечает 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.

Интересной является гипотеза о наличии  $\beta_2$ -ГП1-подобных ФЛ-связывающих белков в составе мембран некоторых вирусов, что, однако, не было продемонстрировано на примере ВИЧ. Единственно доказанным механизмом тромбообразования на фоне ВИЧ и других инфекций является снижение активности естественных антикоагулянтов протеина С и протеина S 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 протеина S 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  $\beta_2$ -ГП1 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 являться не наиболее распространенные из них —  $\beta_2$ -ГП1 или протромбин, а другие бел-

ки, являющиеся важнейшими антикоагулянтами, такие как аннексин V, протеин C, протеин S, тромбомодулин и др.

Интересным является наблюдение о наличии значительной схожести между некоторыми вирусными и микробными агентами и  $\beta_2$ -ГП1. В эксперименте иммунизация интактных мышей микробными пептидами, схожими по антигенной структуре с  $\beta_2$ -ГП1, вызывало выработку анти- $\beta_2$ -ГП1-антител (84 и 43-новый).

Роль **аннексина V** (плацентарного антикоагулянтного протеина-1) велика в генезе синдрома потери плода у больных с АФС при наличии вирусной инфекции. Снижение его на поверхности ворсинок приводит к развитию тромбозов и инфарктов плаценты. Дело в том, что трофобласт является единственной тканью в организме, которая длительно экспонирует на своей поверхности анионные фосфолипиды, т.к. слияние клеток и рост синцития продолжается почти всю беременность. При этом антикоагулянтная роль аннексина V заключается в способности связываться с прокоагулянтными ФЛ, 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 эндотелиальных клеток *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 ФЛ. 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 ФЛ с ламеллярной на **гексагональную** обеспечивает связь с ними ВА, имеющих тропность к гексагональным ФЛ без присутствия кофактора. И хотя гексагональные ФЛ 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 протеина С у больных АФС, т.к. ФЭ является ФЛ, поддерживающим активацию протеина С тромбомодулин-тромбиновым комплексом, что было доказано в исследованиях по укорочению время свертывания крови у больных с наличием ВА с использованием ФЭ-липосом. А K.L.Hassell (1994) была выявлена выраженная корреляция между наличием антител к гексагональным ФЭ и низким уровнем свободного протеина S у ВИЧ-инфицированных мужчин.

Помимо отличия кофакторной зависимости АФА при инфекционной патологии и АФА при аутоиммунных заболеваниях, также наблюдается отличие в их **функциональной активности**. При изучении влияния выделенных АКА 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 в крови 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 ФЛ (КЛ, ФС) по сравнению с нейтральными ФЛ (ФЭ, ФХ) всех трех представленных классов (IgG, IgM, IgA). Некоторые авторы подчеркивают роль именно IgM АКА в генезе развития тромбозов у больных различными инфекциями, активность которых не является кофакторозависимой. Интересными являются сообщения о том, что причиной невынашивания беременности у больных АФС при наличии инфекционной патологии являются 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* а-ФС и а-ФЭ (но не АКА) ингибировали нормальное формирование синцития. Это приводило к потерям беременности на ранних сроках гестации. Другие авторы придают значение лишь АКА класса G, считая их единственно возможно действующими 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 эндотелиальные клетки, инкубированные с АФА, экспрессируют повышенный уровень молекул адгезии. Тромбогенные эффекты АФА опосредуются через внутриклеточную молекулу адгезии-1 (intracellular cell adhesion molecule-1 — ICAM-1), сосудистую молекулу адгезии-1 (vascular cell adhesion molecule-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 (ФНО- $\alpha$  и др.), выделяемыми 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 (АТIII), 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 тромбомодулин-зависимой активации протеина С, и способствует повышенному тромбинообразованию. АФА IgG могут непосредственно связываться с протеинами С/С, используя их в качестве кофактора.
2. Вирусы и АФА способны индуцировать прокоагулянтные/протромботические свойства эндотелия путем изменения пространственной кон-

фигурации фосфолипидов мембран, усиления экспрессии тканевого фактора (ТФ) на поверхности эндотелиоцитов и усиления экспрессии протромбиназы (fg 12) и ИЛ-8 пораженным эндотелием. Так, ВПГ-инфицированные эндотелиальные клетки в присутствии очищенного протромбина, факторов Va и Ха, продуцируют в 2–3 раза больше тромбина, чем неинфицированные эндотелиоциты. Увеличение тромбинообразования в свою очередь приводит к повышению агрегации тромбоцитов и снижению простаглицинсинтетической функции эндотелия. Также была предположена роль ВПГ в транзитном повышении экспрессии тканевого фактора 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- $\beta_2$ -ГП1-антитела IgM и поликлональные анти- $\beta_2$ -ГП1-антитела также способны усиливать продукцию ТФ на белковом и мРНК-уровне в условиях эксперимента *in vitro*. Некоторые вирусы, например ЦМВ, способны запускать коагуляционный каскад на своей поверхности, т. к. содержат необходимые прокоагулянтные ФЛ в составе своих мембран.

3. Вирусные частицы и АФА способны нарушать экспрессию молекул адгезии (фактора Виллебранда (vWF), Р-селектина, 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 является цитоплазматическим протеином, обнаруженным на мембранах телец Вебел—Палада неделящихся эндотелиальных клеток. 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 Вейбела—Палада также содержат в своем составе vWF. Повреждение клеток инфекционными агентами и АФА приводит к высвобождению этих факторов. Р-селектин является основным рецептором для моноцитов, а фактор Виллебранда способствует адгезии тромбоцитов. Основным рецептором для X фактора на эндотелиальных и гладкомышечных клетках является клеточный протеазный рецептор (EPR-1: effector cell protease receptor 1). 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 — gC, gE) 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

S3bi-Rp. Антитела к ВПГ при этом выполняют функцию моста между gE (Fc-Rp) и гранулоцитами. AgC 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 эспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов и способствует повышенному связыванию моноцитов.

5. Также вирусы могут снижать синтез активатора плазминогена тканевого типа (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), пораженным эндотелием.
6. Антитела к протромбину обнаруживаются у примерно 60% лиц с наличием АФА, и более  $\frac{2}{3}$  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 является 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- $\beta_2$ -ГП1-антитела *in vitro* усиливают экспрессию препро-эндотелина-1.

Кроме герпесвирусов *in vitro*, доказана роль и других инфекционных агентов, в частности некоторых энтеровирусов (Коксаки В4, полиовирус 1-го типа), вирусов гепатита А и С, *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 том числе в эндотелиоцитах. Во время персистенции хламидия экспрессирует большое количество протеина HSP60, индуцирующего секрецию ФНО- $\alpha$  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 ФЛ мембран.

Развитие АФС у больных инфекционными, особенно вирусными, заболеваниями не вызывает сомнения. Способность микроорганизмов и продуцируемых под их влиянием цитокинов вызывать апоптоз клеток с возникновением на поврежденных мембранах очагов, богатых анионными ФЛ (ФС), обеспечивает связь с ними различных кофакторов с образованием антигенных мишеней. При этом, если эту роль не выполняют наиболее распространенные из них —  $\beta_2$ -ГП1, протромбин или аннексин V, то ими вполне могут служить и другие белки, такие как протеин С, протеин S, 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 ФЛ с ламеллярной на гексагональную обеспечивает связь с ними ВА, имеющих тропность к гексагональным ФЛ без присутствия кофактора.

#### 2.5.4. ПАТОГЕНЕЗ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ 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, выстилающего межворсинчатое пространство. И проявляться эти нарушения могут на всех сроках беременности, начиная с момента зачатия.

АФА многосторонне, напрямую или опосредовано, влияют на процесс имплантации и ранние эмбрионические стадии. К 21-му дню после овуляции ворсины трофобласта уже достаточно васкуляризованы 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 ингибитора активатора плазминогена типа 1 (РАI-1), тканевого фактора (ТФ) и снижение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, 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 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 РАI-1 и ТФ (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, который нарушается при наличии АФА.

Весьма весомым фактором представляется снижение уровня интерлейкина-3 (IL-3) у беременных с АФС. IL-3 принадлежит к семейству лимфокинов, синтезируемых активированными CD4-клетками и Т-клетками, и является ак-

тивным 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 является 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 «аннексина V». 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 тромбообразованию во время беременности. АФА в присутствии  $\beta_2$ -GPI нарушают локальную антикоагулянтную активность аннексина V. При этом возможны следующие механизмы снижения поверхностной концентрации аннексина V:

- ◆ АФА блокируют транспорт аннексина V на поверхность апикальной мембраны трофобласта;
- ◆ АФА удаляют аннексин V с поверхности трофобласта с последующим его протеолитическим разрушением.

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 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 неудачные попытки искусственного оплодотворения и пересадки эмбриона у женщин с АФА.

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 является фактором, определяющим локализацию тромботического процесса, и, самое главное, что обуславливает 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 3 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 незавершено эндovasкулярное разрушение трофобластом мышечных и соединительнотканых компонентов децидуальных спиральных артерий, имеющее место при нормальной беременности. При неполноценной конверсии мышечные и соединительнотканые 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 является иммунной приобретенной тромбофилией, в основе которого лежат нетромботические и тромботические эффекты антифосфолипидных антител, обуславливающие развитие системных поражений.

### **Изучение спектра АФА у пациенток с синдромом потери плода**

Мы провели исследование по изучению спектра антифосфолипидных антител (суммарные АФА-антитела к фосфатидилсерину, фосфатидэтаноламину, фосфатидилхолину, кардиолипину и антител к кофакторам фосфолипидов: аннексину V, протромбину,  $\beta_2$ -гликопротеину 1 у пациенток с синдромом потери плода (СПП).

Нами было обследовано 426 женщин с СПП в анамнезе и 89 детей, рожденных у пациенток с СПП. Контрольную группу составили: 150 здоровых беременных и 50 здоровых детей.

Основополагающими критериями для отбора материала были СПП, отягощенный акушерско-гинекологический, а также тромботический семейный анамнез.

Согласно намеченному алгоритму, проводился анализ наследственного анамнеза ( $n = 275$ ): в 47,1% обнаружен отягощенный семейный тромбгеморрагический и в 54,4% семейный акушерский анамнез.

Анализ акушерского анамнеза показал, что у 82 (29,8%) пациенток были ранние презембрионические потери и бесплодие, у 21 (7,6%) — ранние презембрионические потери и синдром поликистозных яичников (СПКЯ) в анамнезе, у 140 (50,9%) — самопроизвольный выкидыш, у 53 (19,3%) — антенатальная гибель плода, у 54 (19,6%) — синдром задержки развития плода, у 32 (11,6%) —

гестоз, у 12 (4,3%) — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

275 пациенток с синдромом потери плода в анамнезе составили следующие клинические группы:

I группа ( $n = 82/29$ , 8%) — пациентки, у которых в анамнезе преобладали ранние преембрионические потери и в 57% из них — неудачи ЭКО.

II группа ( $n = 110/40$ ) — беременные с ранними выкидышами (до 16 нед.) в анамнезе.

III группа ( $n = 30/10$ , 9%) — беременные, с поздними выкидышами (от 16 до 22 нед.) в анамнезе.

IV группа ( $n = 53/19$ , 3%) — беременные, у которых в анамнезе доминировала антенатальная гибель плода.

У пациенток I группы с ранними преембрионическими потерями ( $n = 82/29$ , 8%) и неудачами ЭКО в 57% ( $n = 47$ ) по результатам обследования АФС был выявлен у 25 (31%) пациенток. Спектр АФА в этой группе представлен: ВА — 14 (18%), АФА — 2 (2%), анти- $\beta_2$ -GPI — 4 (4%), АТ к аннексину V — 16 (20%), АТ к протромбину — 2 (2%).

У пациенток II группы с ранними выкидышами (до 16 нед.) ( $n = 110/40$ ) АФС был выявлен у 44 (40%) пациенток. Спектр АФА при этом представлен: ВА — 19 (17,2%), АФА — 17 (15,4%), анти- $\beta_2$ -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 составил 11 (36,6%) пациенток. Спектр АФА при этом представлен: ВА — 5 (16,6%), АФА — 7 (23,3%), анти- $\beta_2$ -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 плода после 22 нед.) ( $n = 53/19$ , 3%) АФС составил 14 (26,4%) пациенток. Спектр АФА при этом составил: ВА — 6 (11,3%), АФА — 7 (13,2%), АТ — анти- $\beta_2$ -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 составил 94 (36,5%), при этом спектр АФА составил: ВА — 44 (16%), АФА — 33 (12%), анти- $\beta_2$ -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 циркулирующей АФА, антифосфолипидные антитела выявлены в 19 (21,3%) со следующей закономерностью: антитела у детей выявлялись при условии высоких титров у их матерей (рис. 2.8, см. цв. вклейку).

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 тромбоцита при циркуляции этой подгруппы антител. У пациенток с СПП, в том числе с ранними преембрионическими потерями, в структуре антител к кофакторам преобладают антитела к аннексину V.

## 2.6. ДИАГНОСТИКА АФС

Своевременная диагностика АФС является основой предотвращения акушерских и тромботических осложнений. Тем не менее, 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 антикардиолипиновых антител (АКА), по общему признанию является твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), при этом возможно определение идиотипов IgG, IgM, IgA. Поскольку АКА связываются с фосфолипидами через  $\beta_2$ -GP1, уже разработаны тест-системы, позволяющие прямо определять концентрацию анти- $\beta_2$ -GP1-антител. Как уже говорилось выше, определение анти- $\beta_2$ -GP1 более предпочтительно, нежели антител непосредственно к АКА.

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, проявляющий сходную реактивность. Среды блокируются альбумином бычьей сыворотки или другим подходящим реагентом, затем добавляется сыворотка больного, разведенная, как правило, в бычьей сыворотке. Разбавитель для сыворотки больного должен содержать  $\beta_2$ -GP1 для максимального связывания антител с фосфолипидами антигенов. Большинство тестовых реагентов в настоящее время содержат известные концентрации  $\beta_2$ -GP1. После инкубационного периода среда промывается и АФА определяют по маркированным IgG- и IgM-антителам.

Результаты теста выражаются в единицах mIU или GPL. Один mIU эквивалентен 1 мг IgG. Общепринято результаты анализа оценивать как «высокопозитивные» (более 60 mIU/ml или более 80 GPL), «среднепозитивные» (20–80 GPL или 20–60 mIU/ml) или «низкопозитивные» (менее 20 GPL или mIU/ml). Результаты менее 10 GPL или mIU/ml рассматриваются как отрицательные. Соответствие между данными разных лабораторий для высокопозитивных и отрицательных результатов на IgG и IgM составляет 90%, для среднепозитивных и низкопозитивных результатов соответствие составляет более 75%.

В настоящее время разработаны тест-системы для определения антипротромбиновых антител, учитывая, что протромбин выступает в роли кофактора для ВА.

Тем не менее, ряд исследователей сообщают, что ВА и высокий титр АКА в большей степени отражают высокий риск тромбозов, нежели анти- $\beta_2$ -GP1-антитела или антипротромбиновые антитела. В связи с этим рекомендуется следующая последовательность лабораторных исследований [Brandt et al., 1996] (табл. 2.18).

Выявление ВА основано на удлинении фосфолипидзависимых коагуляционных реакций. Однако в связи с отсутствием стандартизации этих исследований

Таблица 2.18

**Лабораторная диагностика АФС.**

Подозрение на АФС (необъяснимые тромбозы, ТИА, потери плода, болезнь коронарных артерий и др.)

Исследования, проводимые в первую очередь	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ АКА (IgG, IgA, IgM)</li> <li>◆ ВА (dRVVT)</li> <li>◆ Нейтрализация гексагональным фосфолипидом</li> <li>◆ <math>\beta_2</math>-GP1 (IgG, IgA, IgM)</li> </ul>
Исследования, проводимые во вторую очередь (при отрицательных тестах на ВА и АКА)	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ антифосфатидилсерин (IgG, IgA, IGM)</li> <li>◆ антифосфатидилинозитол (IgG, IgA, IGM)</li> <li>◆ антифосфатидилхолин (IgG, IgA, IGM)</li> <li>◆ антифосфатидилэтаноламин (IgG, IgA, IGM)</li> <li>◆ антифосфатидилглицерол (IgG, IgA, IGM)</li> </ul>

и неоднозначными результатами, в 1990 г. субкомитет по ВА Международного Общества по тромбозу и гемостазу рекомендовал основные принципы выявления ВА. Эти диагностические подходы на сегодняшний день применяются в специализированных лабораториях гемостаза; с сентября 1997 г. они стали применяться 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. 2.19).

Таблица 2.19

**Лабораторная диагностика ВА****1. Скрининг-тесты**

Фосфолипидзависимые коагуляционные тесты должны быть удлинены. К ним относятся:

- ◆ активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)
- ◆ протромбиновое время с разведенным тромбопластином (dPT)
- ◆ время с разведенным ядом гадюки Рассела (dRVVT)

**2. Коррекционные пробы**

Присутствие антикоагулянта демонстрируется, если время свертывания остается удлинённым после смешивания нормальной и исследуемой плазмы.

**3. Подтверждающая проба (фосфолипидзависимость антикоагулянта)**

ВА дифференцируется от других коагуляционных ингибиторов при коррекции времени свертывания в присутствии избыточных концентраций фосфолипидов. Фосфолипиды, применяемые для этой процедуры, могут быть следующими:

- ◆ лизаты тромбоцитов
- ◆ фосфолипидные липосомы
- ◆ гексагональные фосфолипиды

**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).

*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) (рис. 2.9), 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; из-за дефицита факторов свертывания крови или наличия в плазме гепарина или варфарина.

*Второй этап* — коррекционная проба, подразумевает уточнение генеза удлинения скрининг-тестов. С этой целью исследуемая плазма смешивается с нормальной. Укорочение времени свертывания свидетельствует о дефиците факторов свертывания. Если же время не корректируется, а в ряде случаев даже удлиняется, это свидетельствует об ингибиторной природе удлинения скрининг-тестов.

*Третий этап* — подтверждающая проба, целью которой является выяснение 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 минимальнее содержание фосфолипидных матриц (а следовательно, тромбоцитов) в исследуемой плазме, тем чувствительнее скрининг-

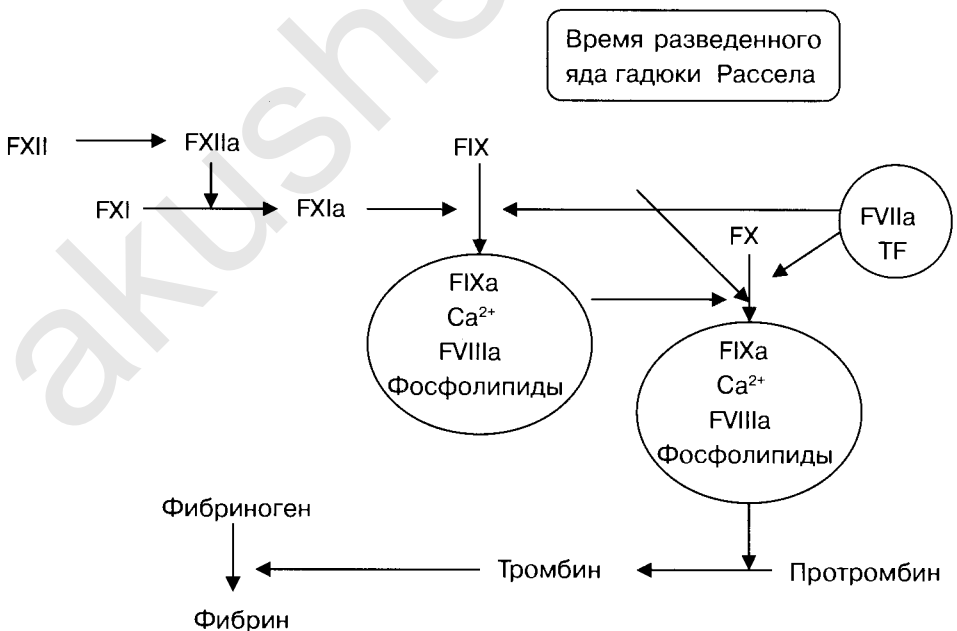


Рис. 2.9. Волчаночный антикоагулянт (ВА), нарушая фосфолипидзависимые реакции коагуляции, удлиняет АЧТВ и в меньшей степени ПВ. Наиболее чувствительным тестом для определения ВА является тест с ядом гадюки Рассела

тест, 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 АЧТВ в норме, даже при применении новейших, объявленных более «чувствительными» реагентов; поэтому АЧТВ не всегда является реальным скрининговым тестом на ВА. Если имеется подозрение на ВА, более точным тестом является dRVVT, который должен ставиться немедленно вслед за АЧТВ. Уже разработан модифицированный dRVVT, при котором яд разводится до получения «нормального» времени 23–27 с, вслед за этим разводятся фосфолипид до минимального уровня, который может «держать» этот интервал. Пролонгация времени свертывания не будет корректироваться в смеси плазм пациента и нормальной; эта система определяет как IgG, так и IgM ВА. dRVVT является наиболее чувствительным 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 является достоверной, т.к. большое количество фактора IV тромбоцитов (антигепариновый фактор) ингибирует эффекты гепарина, корректируя тест. Например, коммерческие экстракты тромбоцитов (BioData Corporation) для процедуры нейтрализации содержат около 100 МЕ/мл фактора IV тромбоцитов. Нормальный свежемороженый экстракт тромбоцитов человека, часто применяемый для «тромбоцитарной или фосфолипидной процедуры нейтрализации» в клинических лабораториях, содержит около 9 МЕ/мл фактора IV тромбоцитов, 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 фактор IV тромбоцитов, делает этот тест наиболее специфичным. ВА имеет высокое сродство к фосфолипидам в гексагональной композиции, таким как фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, что имеет место после повреждения мембран при инфекциях, интерлейкином-1 и пр., приводящих к изменению ламеллярной формы в гексагональную, тогда как АКА обладают аффинностью к ламеллярным фосфолипидам в 2-слойной (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 АКА и ВА, необходимо проводить дополнительные исследования на анти- $\beta_2$ -GPI и антитела к фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилглицерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидилхолину ELISA-методом (АФА ELISA).

Многие пациенты будут иметь подгруппы АФА (антифосфатидилинозитол, антифосфатидилэтаноламин, антифосфатидилглицерин, антифосфатидилхолин или анти- $\beta_2$ -GPI при отсутствии АКА (всех подтипов) или ВА. Характерно, что такая картина встречается, по данным R. Vick, у 7% больных с ТГВ/ТЭЛА при синдроме антифосфолипидных тромбозов (тип 1), 15% страдающих от тромбозов коронарных сосудов, периферических артерий (тип 2), 15% с цереброваскулярными и ретинальными тромбозами (тип 3) и 22% с типом 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 (рис. 2.10, 2.11).

Мы считаем крайне важным правильную интерпретацию результатов исследования и исключение ложноположительных результатов. Поэтому необходимо учитывать, что:

- 1) удлинение АЧТВ и каолинового времени может иметь место при:
  - приеме прямых и непрямых атикоагулянтов
  - 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
- ◆ дефиците факторов V, X и I.

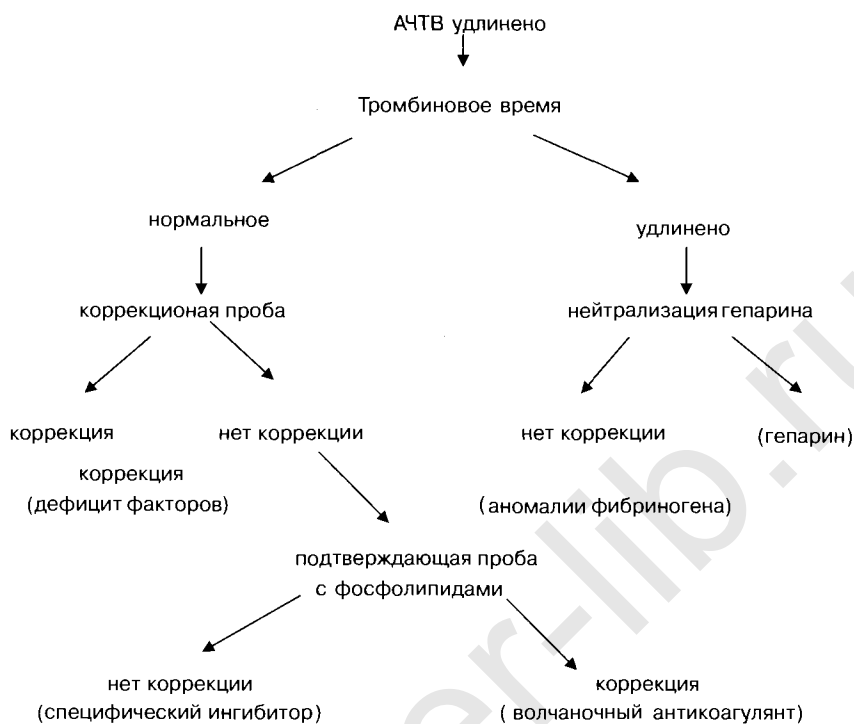


Рис. 2.10. Алгоритм определения ВА с использованием АЧТВ

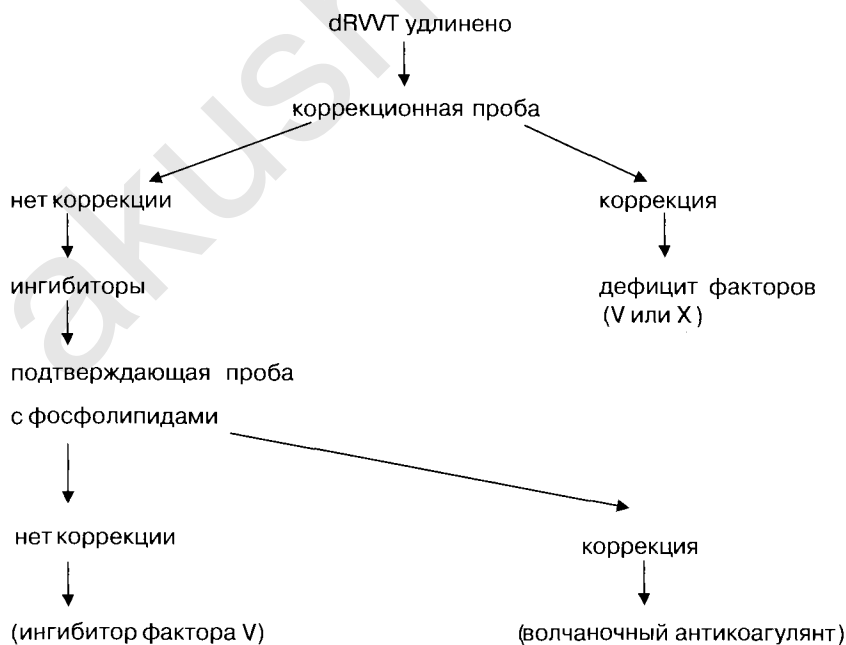


Рис. 2.11. Алгоритм определения ВА с помощью времени разведенного яда гадюки Рассела (dRVVT)



Проведение 2-го этапа исследований на ВА также имеет свои особенности. До проведения этой процедуры необходимо исключить наличие гепарина в исследуемом образце; 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, АВР и dRVVT.

При смешивании нормальной плазмы с плазмой больного наблюдается коррекция АЧТВ (укорочение) как минимум на 5 с в случае дефицита факторов. В случае наличия ингибиторов АЧТВ может незначительно укорачиваться, что возможно при наличии специфического ингибитора к определенному фактору, т. к. 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», т. к. наличие резидуальных (остаточных) тромбоцитов в ней может вести к коррекции удлиненного скрининг-теста, что может 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 выявляется.

Таблица 2.20

#### Характеристика маркеров тромбофилии и внутрисосудистого свертывания крови

Методы	Характеристика и значение метода
Комплекс тромбин—анти-тромбин	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	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

Положительные результаты скрининг-тестов позволяют в дальнейшем при выявлении тромбофилического состояния считать его с большой вероятностью обусловленным АФС. Наибольшее значение здесь играют тесты на выявление молекулярных маркеров тромбофилии и внутрисосудистого свертывания крови, как Д-димер, тест склеивания стафилококков, комплекс тромбин—анти-тромбин (ТАТ), фрагмент F1+2 протромбина (табл. 2.20).

Принимая во внимание вышеизложенное, следует еще раз подчеркнуть, 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.

## 2.7. 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 протеина C, S) при венозных тромбозах 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 тромбозов, 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 является одной из важнейших в медицине [Asherson R.A. et al., 2002].

Несмотря на большой интерес к проблеме 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 диагностике АФС.

Клиническая картина АФС крайне разнообразна. Условно по клиническим проявлениям можно выделить 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 (синдром потери плода, тромбоэмболии, тромбоцитопения).
6. Бессимптомная циркуляция АФА.

Рассмотрим более подробно принципы терапии состояний, обусловленных АФС.

### 2.7.1. ТЕРАПИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АФС

Тромбоэмболические осложнения являются 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. 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 [Vick R.L. et al., 2006].

Тактика в остром периоде тромбозов у пациентов с АФС не отличается от общепринятой в общей популяции. Основной проблемой является выбор 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 циркулирующей антикардиолипинами 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 антикардиолипинами 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 не прямых антикоагулянтов; 3) эффективность и безопасность длительного применения НМГ и новых антикоагулянтов (индапаринокса-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 работе М. Khamashta и соавт. указывается 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 М. Khamashta и соавт. (1995) при наблюдении в течение 6 лет 147 пациентов с эпизодом артериального или венозного тромбоза в анамнезе частота

рецидивов за период наблюдения составила 53, а в аналогичном исследовании М.Н. Rosove и Р.М. Brewet (1992) при наблюдении в течение 5 лет 70 пациентов — в 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 ( $MHO > 3,0$ ), наблюдался минимальный риск рецидивов (частота рецидивов составила 0,015 на одного пациента в год в исследовании М. Khamashta; в исследовании М.Н. Rosove при таком уровне антикоагуляции рецидивы отсутствовали). Общая частота рецидивов составила 1,3 на одного пациента в год, что значительно превышает такую в общей популяции (0,05–0,35 на одного пациента в год). При этом частота геморрагических осложнений у пациентов с таким высоким уровнем антикоагуляции не была высокой (6 эпизодов тяжелых кровотечений на 100 пациентов год). Возможно, это объясняется участием в исследовании более молодых пациентов (по сравнению, например, с пациентами 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 однако 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 пациентов, включением пациентов как с первичным, так и со вторичным АФС, разной длительностью терапии и периода наблюдения, отсутствием контрольной группы, неучетом дополнительных факторов риска тромбозов, таких, как 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 [Fitzmaurice 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 является оправданным у пациентов с тяжелым течением АФС, например при рецидивирующих тромбозах.

Другой важной проблемой является 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 пациентов 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 (> 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 обязательным является 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 последнее время все большее внимание уделяется изучению роли маркеров тромбофилии (прежде всего D-димера, а также F1+2, ТАТ) 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 антифосфолипидных антител является обязательным. Кроме того, 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, ТАТ. Определение маркеров тромбофилии помогает выделить пациентов, входящих в группу высокого риска рецидива тромбозов и тромбозов в анамнезе является важным прогностическим фактором рецидива тромбозов [Cosmi V. 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 непрямых 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. терапии НМГ возможен переход на аспирин (табл. 2.21).

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 являются независимыми факторами риска тромбозов 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

Таблица 2.21

**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)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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)</li> <li>2. Низкий уровень АФА, ВА отсутствует</li> <li>3. Отсутствие других факторов риска тромбозов (как генетических, так и приобретенных)</li> <li>4. Отсутствие сопутствующих заболеваний</li> <li>5. При артериальном тромбозе в анамнезе предпочтение следует отдавать переходу на аспирин</li> <li>6. В течение нескольких дней при отмене варфарина необходимо назначение гепарина</li> </ol>

анемии (железодефицитная,  $V_{12}$ -дефицитная анемия и т.д.) и назначения патогенетически обоснованного лечения. Точно также и при развитии тромбоза необходимо определить его причину и назначить специфическую терапию. Еще раз подчеркнем, что у пациентов с тромбозэмболическими осложнениями, особенно у пациентов молодого возраста, с отягощенным семейным анамнезом, при тромбозах неясной этиологии, а также при указании на осложненное течение беременности, крайне важными являются 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, желательна, отказ от длительной антикоагулянтной терапии варфарином, резистентность к которой наблюдается более чем у половины пациентов.

### 2.7.2. ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ ТРОМБОЗОВ ПРИ АФС

Антифосфолипидные антитела являются 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 Grey R. и соавт. (2001) при наблюдении за пациентами с антителами к кардиолипинам 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 раз; риск инфаркта миокарда — в 1,8 и 1,5 раз 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) является таким же эффективным и безопасным как 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 антикардиолипидов. Кроме того, одинаковая эффективность варфарина и аспирина у таких пациентов может быть связана с недостаточной эффективностью низких доз 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 аспирин (325 мг/сут) [van Es R.F. et al., 2002].

Крайне важным является диагностика и контроль других факторов риска артериальных тромбозов: гипергомоцистеинемии, гиперфибриногенемии, гиперлипидемии, гиперхорлестеринемии, 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 корректироваться при помощи фолиевой кислоты и витаминов группы В.

Рекомендации по терапии артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений суммированы в табл. 2.22.

### **2.7.3. 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 венозным тромбоэмболизмом (ВТЭ) и АФС по сравнению со стандартными значениями



Таблица 2.22

### 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   Нет	
↓ Переход на аспирин в низких дозах (81–150 мг/сут)	↓ Оптимальная терапия не известна Пожизненная антикоагулянтная терапия НМГ или варфарином (МНО > 3)
Рецидив венозного тромбоза, 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 (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

МНО (2,0–3,0), которые следует поддерживать для профилактики рецидивов ВТЭ у пациентов 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 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. 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 пациентов.

Частота резистентности к стандартным дозам варфарина у пациентов с АФС достигает 50–65% и может быть связана с целым рядом факторов: 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 является 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 является фактором риска как геморрагических, так и тромбоэмболических осложнений.

Особого внимания требуют пациенты, получающие несколько препаратов одновременно. Например, азатиоприн снижает эффективность варфарина вследствие индукции синтеза печеночных ферментов.

Одним из возможных подходов к решению проблемы резистентности к варфарину является 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 или 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 назначении аспирина значительно возрастает риск геморрагических осложнений.

Более предпочтительным при неэффективности варфарина является переход на гепарин, желательно НМГ. Такой подход является патогенетически обоснованным 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 одним альтернативным подходом является применением 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. Одним из механизмов действия препарата является снижение синтеза и увеличения 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 раза в неделю.

Вопрос о применении кортикостероидов является спорным. С одной стороны, при КАФС кортикостероиды одновременно с антикоагулянтами, ВВИГ и плазмаферезом являются 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 предпочтнее следует отдавать другим методам терапии.

Циклофосфамид является мощным иммуносупрессивным препаратом. 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 тромбозами, несмотря на антикоагулянтную терапию, может быть рекомендовано установление кава-фильтра. При этом особое внимание следует уделить подбору более эффективной схемы антикоагулянтной терапии, т. к. сам по себе кава-фильтр, естественно, не предотвращает тромбообразование.

В последнее время все больше обсуждаются эндотелиопротективные и противовоспалительные свойства статинов. Одним из эффектов статинов является предотвращение активации эндотелиальных клеток под влиянием анти- $\beta_2$ -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 изучение 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 тромбозами осложненными 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 являться 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. 2.23.

Таблица 2.23

**Тактика ведения пациентов с АФС при неэффективности стандартной терапии варфарином**

Причины неэффективности варфарина	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Резистентность к варфарину: <ul style="list-style-type: none"> <li>• генетические факторы</li> <li>• взаимодействие с другими лекарственными препаратами.</li> </ul> </li> <li>2. Резкие колебания МНО, неадекватный контроль МНО.</li> <li>3. Дополнительные факторы риск тромбозов: <ul style="list-style-type: none"> <li>• приобретенные (ожирение, курение, применение оральных контрацептивов, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия)</li> <li>• генетические формы тромбофилии (мутация FV Leiden, мутация протромбина G20210A, генетические полиморфизмы PAI-1, t-PA, дефицит протеинов C, S и др.)</li> <li>• генетически обусловленная (мутация MTHFR C677T) или приобретенная гипергомоцистеинемия</li> </ul> </li> </ol>	
Возможные методы терапии при неэффективности варфарина	<i>Препараты</i>	<i>Комментарии</i>
	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 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, не смотря на антикоагулянтную терапию	
Статины + антикоагулянтная терапия	Эндотелиопротективные, противовоспалительные свойства. Активно изучаются	

Окончание табл. 2.23

Вторичная профилактика тромбозов у пациенток с АФС	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Длительное применение варфарина (МНО 2,0–3,0)</li> <li>2. Регулярный контроль МНО 1 раз в месяц и чаще при резких колебаниях МНО; при резких колебаниях МНО эффективность контроля варфаринотерапии повышается при определении маркеров тромбофилии (D-димер, ТАТ, F1+2)</li> <li>3. Изменение образа жизни (отказ от курения, снижение массы тела, рациональное питание)</li> <li>4. Контроль АД, уровня холестерина</li> <li>5. Оральные контрацептивы и ЗГТ** абсолютно противопоказаны!</li> <li>6. Фолиевая кислота и витамины группы В при гипергомоцистемии</li> </ol>
--	---

\* В сочетании с варфарином (МНО = 3,0–4,0).

\*\* Заместительная гормональная терапия.

#### 2.7.4. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОК С АФС

Акушерские осложнения у пациенток с АФС весьма разнообразны и проявляются гестозами, ПОНРП, СЗРП, синдромом потери плода, 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.N., 1994]. У пациенток с синдромом потери плода 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 тромбоемболий.

##### 2.7.4.1. ВЫБОР ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С АФС

###### Глюкокортикоиды

Теоретическим обоснованием применения глюкокортикоидов является их противовоспалительная активность и снижение уровня АФА при их применении. Впервые для профилактики синдрома потери плода глюкокортикоиды (в дозе 40 мг/сут и более) были использованы 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 тромбоксана  $A_2$  для профилактики тромботических осложнений. Исследование проводилось на небольшой группе из 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 применением 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. М. Lockshin и соавт. публикуют данные о неэффективности преднизолона у пациенток с синдромом потери плода 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% [Cowchock S. et al., 1996]; со стороны матери при приеме глюкокортикоидов увеличивается риск 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 является 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.

Другими хорошо известными ятрогенными осложнениями являются нарушение толерантности к глюкозе, катаракта, изменение настроения и депрессии, бессонница, кожные проявления — стрии и аллопеция, язвы желудочно-кишечного тракта (риск усиливается при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов).

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 гиперпаратиреозидизма: 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 синдроме потери плода 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 [Cowchock S. et al., 1992], преднизолона (20 мг/сут) в сочетании с аспирином по сравнению с моно-

терапией аспирином [Silver R.K. et al., 1993], преднизолона (0,5–0,8 мг/кг/сут) + аспирин по сравнению с плацебо [Laskin С.А. 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, что приводит к ингибированию синтеза из арахидоновой кислоты, важнейшего стимулятора агрегации тромбоксана- $A_2$  в тромбоцитах и простаглицина ( $PGI_2$ ) в эндотелии. В связи тем, что аспирин является необратимым ингибитором циклооксигеназы 1 (ЦОГ-1), снижение уровня тромбоксана наблюдается в течение всего времени жизни тромбоцитов в кровяном русле (примерно 10 дней), в то время как синтез простаглицина в эндотелиальных клетках, 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 являются ЦОГ-зависимыми, зависят от дозы аспирина и обуславливают 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, герпес-вирусная инфекция и пр.). Аспирин снижает воспалительный ответ и способствует ингибции прогрессирования атероза и атеросклероза, предотвращая окисление липопротеидов низкой плотности. Такие эффекты аспирина делают его очень привлекательным для длительной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний 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 BMS, высокоселективного ингибитора рецепторов ТХА<sub>2</sub>, 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 ИЛ-3 и ГМ-КСФ [Blank M. et al., 1998] Аспирин необратимо ингибирует циклооксигеназу, однако не влияет на липооксигеназу; при этом активируется метаболизм арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути. Увеличение продукции лейкотриенов при применении аспирина приводит к активации синтез цитокинов, в том числе и ИЛ-3. Таким образом, одним из возможных механизмов действия аспирина является индукция ИЛ-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: НГ, НМГ, глюкокортикоидами, внутривенным иммуноглобулином. При этом эффективность терапии колебалась от 42 до 100% [Asherson R.A. et al., 2002]. Представляется достаточно сложным сравнивать все эти исследования, т.к. они включали очень маленькие группы пациентов, пациенты 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 удастся 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 гестозы, синдром потери плода, 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 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 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; так, например, нет данных, что доза 75 мг/сут менее эффективна по сравнению с более высокими дозами. Данные мета-анализов свидетельствуют о безопасности аспирина во II и в III триместре беременности в дозе менее 150 мг/сут [Ginsberg J.S. et al., 1998]. Полностью безопасность аспирина в I и III триместре до сих пор



не доказана. Опасения вызывают также применение аспирина в III триместре, что может приводить к торможению родовой деятельности (вследствие ингибирования синтеза простагландинов), преждевременное закрытие артериального протока у плода, гиперплазию легочных сосудов и гипертензию в малом круге кровообращения. Однако, по последним данным рандомизированного исследования, при применении низких доз аспирина во II и в III триместре у плодов не выявлено 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 нед. 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 триместре и до середины III триместра беременности. Следует помнить о том, 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 гепарин**

Количество осложнений при применении кортикостероидов повлекло за собой поиски альтернативных подходов к терапии. После публикаций результатов исследований, показавших, 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, 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 синдромом потери плода 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 (ГИТ).

Кровотечения при применении профилактических доз гепарина крайне редки, однако риск геморрагических осложнений может повышаться при одновременном применении аспирина, при 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, как 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 НГ оценивается как средний (вероятность развития ГИТ (0,1–1%) [Warkentin T.E. et al., 2004].

Низкомолекулярный гепарин обладает рядом преимуществ перед нефракционированным гепарином и практически полностью вытеснил нефракционированный гепарин, особенно в случаях необходимости длительного применения антикоагулянтов (в том числе и при беременности у пациенток с АФС).

Низкомолекулярные гепарины 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 (менее 0,1%), т. к. НМГ практически не взаимодействует с тромбоцитами и фактором IV тромбоцитов.
- ◆ Меньший риск развития остеопороза.

Последние рандомизированные исследования свидетельствуют об одинаковой эффективности комбинации НМГ и аспирина по сравнению с нефракционированным гепарином и аспирином [Noble L.S. et al., 2005]. Учитывая значительные преимущества низкомолекулярного гепарина по сравнению с обычным, НМГ практически полностью вытеснил нефракционированный и является препаратом выбора для терапии и профилактики тромбоэмболических и акушерских осложнений, в том числе и у пациентов с АФС.

Согласно нашему опыту, НМГ является препаратом выбора для профилактики и лечения гестозов, протекающих с хроническим ДВС-синдромом; при АФС, гипергомоцистеинемии и синдроме потери плода; 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 том, что его можно применять перорально, однако большим недостатком является то, что он 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 подстергать беременную, находящуюся на варфаринотерапии, — urgentные акушерские ситуации, в частности, ПОНРП, 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 при значительном дефиците витамин-К-зависимых факторов у плода. Это объясняется тем, что уровень витамин К-зависимых факторов у плода возвращается к нормальному только через 7–9 дней после того, как мать прекратила принимать варфарин.

Однако даже если исход urgentной 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, что приводит к кровотечениям в области плаценты и, как следствие, ПОНРП.

В настоящее время все более укрепляется мнение, что риск варфарининдуцированной 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 недели и вплоть до 35–36-й недели, прикрыв дородовый и родовой период 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 не-

которых пациенток (например, с механическими протезами клапанов сердца) и пожизненная антикоагулянтная терапия.

Учитывая небезопасность варфарина для плода, повышенный риск геморрагических осложнений применение варфарина во время беременности оправдано 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. В. McVerry 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, является многофакторным.

Препарат гамма-глобулина содержит антиидиотипические антитела, которые связывают аутоантитела к фосфолипидам у пациентов с АФС при помощи фрагмента F(ab)<sub>2</sub> по дозозависимому механизму, нарушая таким образом патогенное воздействие АФА и ускоряя их выведение с помощью ретикулоэндотелиальной системы [Cassavo 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 Pierangeli S. и соавт. (2001) применение ВВИГ приводит к подавлению АФА-индуцированной активации эндотелия, уменьшению титра АФА и прогрессирования 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 М. 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 афинностью чужеродных АФА к тканям организма. Кроме того, в недавнем исследовании Sherer Y. и соавт. (2001) в пяти коммерческих препаратах ВВИГ

не было обнаружено повышенных титров антител к кардиолипину (аКЛ), анти- $\beta_2$ -GP1, 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 синдрома потери плода было проведено 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 раз в месяц) достоверных различий выявлено не было, однако в группе, где применялся ВВИГ, с меньшей частотой развивалась внутриутробная задержка развития плода (ВЗРП). При применении ВВИГ в фолликулярную фазу фертильного цикла и при наступлении беременности у 12 пациенток с 5 и более спонтанными абортными в анамнезе удалось добиться беременности у 10 пациенток и у 5 — рождения живого ребенка [Carp H.J. et al., 1996]. Сходные результаты были получены K. Magzusch и соавт. (1996): при применении ВВИГ у 38 пациенток с тремя и более спонтанными абортными в I триместре удалось добиться рождения живых детей в 81,4% случаев.

Описана также эффективность ВВИГ у пациенток с АФС с неудачами ЭКО. Наиболее неблагоприятные исходы наблюдались у пациенток с антителами к фосфатидилэтаноламину и фосфатидилсерину: даже при применении 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 применения ВВИГ у пациенток с АФС и синдромом потери плода. При применении ВВИГ в дозе 400 мг/кг/сут в течение 5 дней 1 раз в месяц или в дозе 1 мг/кг/сут в течение 2 дней 1 раз в месяц, начиная с I триместра или в начале II триместра 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 E.N. et al., 1998].

Интересно, что при сравнении ВВИГ с комбинированной терапией преднизолоном и аспирином у женщин с АФС и синдромом потери плода частота рождения живых детей достоверно не отличалась (составила 76 и 78% соответственно), тогда как частота осложнений 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 большим 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 абортными 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, т. к. может 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. Одним из серьезных недостатков ВВИГ является относительно кратковременный терапевтический эффект, что в ряде случаев требует повторного введения препарата. Как показывает практика, применение ВВИГ является 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 является использование препаратов натурального прогестерона. Утрожестан — препарат натурального прогестерона, который получают из растительного сырья диоженина (экстрагируется 13 мексиканского растения дикий Ямс). Микронизация прогестерона позволила повысить его биодоступность и эффективность, а также применять 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 капсулы в сутки на протяжении 12 нед. В дальнейшем риск прерывания беременности из-за неполноценности желтого тела снижается, т. к. 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 том числе и с токолитическими эффектами Утрожестана [Макацария А.Д. и др., 2005].

Показаниями для интравагинального применения Утрожестана, кроме невынашивания беременности, являются 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 капсулы в сутки в 2 приема, начиная с 17-го дня цикла в течение 10 дней. В случае задержки менструации или при на-

ступлении 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 том числе 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 бета-миметиков и связанных с ними побочных эффектов, что является 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 наблюдалось 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 GPIIa (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 принимать гидроксихлорохин ( $n = 56$ ) и прекративших прием препарата (в период от 3 мес. до II триместра беременности,  $n = 38$ ), частота синдрома потери плода, преждевременных родов и аномалий

плода в группах статистически достоверно не отличалась, однако у пациенток, прекративших прием гидроксихлорохина, чаще наблюдались обострения СКВ, чаще развивались протеинурия и тромбоцитопения, требовались большие 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. с точки зрения 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, нарушение остроты зрения, нарушение 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 сердечно-сосудистой системы возможно развитие АВ-блокады, снижения сократимости миокарда, гипертрофии миокарда, миокардиодистрофии. Возможны 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 эффектам относится также возможные гепатотоксические эффекты 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, ретиальное 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 и 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-сенсбилизации, вирусоносительстве, тяжелой экстрагенитальной патологии).

Возможный механизм работы этого метода при АФС — удаление аутоантител, цитокинов и других медиаторов, что нарушает взаимодействие между ФЛ-протеиновыми комплексами и эндотелиальными клетками. Вероятно, эти эффекты объясняет успешное применение плазмафереза при катастрофическом АФС. 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 катастрофическим АФС в рамках комбинированной терапии совместно с глюкокортикоидами и антикоагулянтами. Возможными показаниями к применению плазмафереза являются тяжелые жизнеугрожающие проявления при СКВ, резистентные к другим терапевтическим методам: тяжелое поражение почек, выраженная психоневрологическая симптоматика, катастрофический АФС в рамках СКВ, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура [Pagnoux C. et al., 2005].

### **2.7.4.2. 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 венозного тромбоза, то в настоящее время благодаря изучению роли тромбофилий и АФС не только в патогенезе венозных тромбозов, но и широкого круга других заболеваний и патологических состояний, НМГ применяется в акушерстве с целью профилактики типично акушерских осложнений — привычного невынашивания беременности, фетоплацентарной недостаточности, синдрома задержки развития плода, тяжелого гестоза и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у пациенток

с АФС и/или генетическими формами тромбофилии. При этом одновременно осуществляется профилактика венозного тромбоемболизма. 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 является начало анти тромботической 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, СЗРП, ПОНРП, которые клинически проявляются во II–III триместре беременности, а фактически закладываются на ранних сроках. Профилактика тромбоемболических 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), аспирин в низких дозах (75–81 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 по показаниям, вплоть до 28–30-й недели беременности, аспирин в низких дозах во II и до середины III триместра, Магне-В6, поливитамины и НМГ на протяжении всего периода гестации под контролем D-димера и как минимум в течение 10 дней после родов (табл. 2.24). Мы имеем опыт ведения более 1 тыс. пациенток с генетическими тромбофилиями и АФС, у которых мы с успехом применяли данную тактику. Ее эффективность, по нашим данным, достигает 90% у пациенток с СПП, 96% у пациенток с акушерскими осложнениями в анамнезе (гестоз, СЗРП). 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 тромбоемболических осложнений. Одни авторы придерживаются активной тактике 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 антифосфолипидных антител 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 большую угрозу, чем пользу.

Так, антитела к подгруппам фосфолипидов (в частности, анти- $\beta_2$ -GPI и антител к аннексину V) играют большую 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 (< 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

Таблица 2.24

**Рекомендации по профилактике тромбозмболических и акушерских осложнений у пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС**

<b>Фертильный цикл</b>	<b>I триместр</b>	<b>II–III триместр</b>	<b>Послеродовой период</b>
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, ТАТ, 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 28–30-й недели) Поливитамины для беременных Магне-В6 (с 12–14-й недели)	НМГ не менее 10 дней после родов Переход на вафарин 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.

столь значительное влияние на течение беременности. С одной стороны, 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 антикардиолипидов [Branch D.W. et al., 1992].

В таких случаях мы рекомендуем индивидуально оценивать факторы риска акушерских и тромбозмболических 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, при наличии 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.). С нашей точки зрения, при наличии дополнительных факторов риска активная тактика является обязательной.

#### 2.7.4.3. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С АФС ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ЭКО

АФС является 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 является важнейшей причиной 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 о том, при стимуляции овуляции уровень эстрадиола в плазме крови увеличивается в 10–20 раз, что может приводить к развитию тромбоэмболических осложнений у пациенток с генетическими формами тромбоза и АФС. При индукции овуляции у пациенток 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 тромбозами 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 является гирудин. Пиявка обладает рядом преимуществ перед лекарственными препаратами:

- ◆ является натуральным средством;
- ◆ обладает сбалансированным антиагрегантным, тромболитическим, антикоагулянтным эффектом;
- ◆ улучшает микроциркуляцию и лимфооток;
- ◆ обладает рефлекторным воздействием;
- ◆ в отличие от антикоагулянтных препаратов, не вызывает кровотечений.

Одновременно под контролем маркеров тромбоза (D-димер, ТАТ) назначался НМГ, фолиевая кислота до 5 мг/сут и витамины группы В при гипергомоцистеинемии и мутации MTHFR 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 преембрионическими потерями и неудачами ЭКО в анамнезе (n = 77). На фоне массивной гормонотерапии в рамках программы ЭКО наблюдается пораженная гиперкоагуляция и высокие концентрации маркеров тромбоза. 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 тромбоза (ТАТ, D-димер, F1+2, РКМФ)

каждые 2 нед., по показаниям — повторное определение уровня гомоцистеина и функции протеина С.

4. Продолжение антикоагулянтной терапии во время беременности и в послеродовом периоде.

Во время беременности угроза прерывания в I триместре наблюдалась у 33%, во II половине — у 8%, преждевременные роды — в 4%, гестозы легкой степени — 16%, СЗРП I степени — 8%. Достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной 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.

### **2.7.5. 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 является обязательным, 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 являются 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, ТАТ). В прекоцепционный 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. Базовыми препаратами во время беременности являются аспирин в низких дозах (75–81 мг/сут) и НМГ. По нашему мнению, наиболее информативным, с точки зрения прогноза и коррекции дозы НМГ, во время беременности является 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. Egkan и соавт. (2001), при наблюдении в течение 8 лет за женщинами с акушерскими осложнениями в анамнезе тромбоэмболические осложнения развились у 10% женщин, принимавших низкие дозы аспирина, и в 59% случаев при отсутствии профилактики. Следует помнить о том, что оральные контрацептивы у пациенток с АФС категорически противопоказаны.

### 2.7.6. 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% [Turiel M. et al., 2000], при этом клинически значимые нарушения, требующие оперативного вмешательства, развиваются у 5% пациентов. По данным G. Neshet и соавт. (1997), аномалии клапанов выявляются в 36% при первичном АФС, в 48% — при вторичном АФС на фоне СКВ и в 35% — при СКВ без признаков АФС. 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 [Verkun 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 поражается и аортальный клапан, а в 8% — трикуспидальный клапан. 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 обоснованным является применение антикоагулянтов и антиагрегантов, что особенно важно для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Тем не менее, антикоагулянтная терапия, вероятно, не способствует обратному развитию клапанных поражений. По данным исследования N. Espinola-Zavaleta и соавт. (1999), при повторном проведении чреспищеводной ЭхоКГ через год после первого обследования при терапии аспирином (100 мг/сут) и/или варфарином (МНО > 3,0) в течение периода наблюдения у 13 пациентов с первичным АФС состояние клапанов осталось прежним у 46% пациентов, а у 54% наблюдалось прогрессирование клапанных поражений.

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 аномалией клапанов сердца при АФС рекомендуется постоянный прием аспирина для профилактики артериальных тромбоэмболий. У пациентов с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе рекомендуется длительная терапия варфарином или НМГ (табл. 2.25).

Таблица 2.25

#### Рекомендацию по ведению с поражением сердца и легких при АФС

Заболевание	Частота при первичном АФС	Частота при вторичном АФС	Тактика ведения
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	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 ЭхоКГ	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

### 2.7.7. ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПАЦИЕНТОВ С АФС И ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Впервые связь между циркулирующей АФА и развитием легочной гипертензии была обнаружена 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 ЭхоКГ 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 является хроническая тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии. Кроме того, описаны такие патогенетические факторы, как активация тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов легких под действием АФА. АФА активируют эндотелиальные клетки, стимулируют экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , 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 требуется применять в дозах в 5–10 раз превышающих дозы, используемые для лечения артериальной гипертензии.

Препаратами нового поколения для лечения легочной гипертензии являются аналоги простаглицина. *Эпопростенол* позволяет увеличить сердечный выброс, повысить толерантность к физическим нагрузкам и улучшить выживаемость при хронической легочной гипертензии [Barst R.J. et al., 1996]. Недостатками препарата является необходимость ежедневного внутривенного введения через постоянный катетер, необходимость периодической оценки состояния гемодинамики при помощи инвазивных методов с целью контроля эффективности и профилактики передозировки препарата, его высокая стоимость. В процессе лечения необходим подбор дозы 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.

Проводились рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по применению и других аналогов простаглицина 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 функцио-



нального класса сердечной недостаточности, переносимости физической нагрузки по тесту с 6-минутной ходьбой, параметров гемодинамики. В результате была показана умеренная эффективность препаратов, а эффект 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 применения.

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].

### 2.7.8. 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  $50\text{--}100 \cdot 10^9/\text{л}$ ), не требующая специального лечения, однако в 10% случаев тромбоцитопения достигает критических значений ( $< 50 \cdot 10^9/\text{л}$ ) 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 тромбоемболические — в 9% случаев [Khamashta M.A., 2000].

При количестве тромбоцитов более  $50 \cdot 10^9/\text{л}$  режимы антикоагулянтной терапии менять не следует. При тромбоцитопении менее  $50 \cdot 10^9/\text{л}$  в связи с риском кровотечений рекомендуется уменьшить дозу варфарина и начать терапию глюкокортикоидами ( $0,5\text{--}1 \text{ мг/кг/сут}$ ). Однако длительная ремиссия при терапии стероидами наступает лишь примерно в 15% (также 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 является применение ВВИГ. Назначение ВВИГ в дозе  $0,4 \text{ мг/кг/сут}$  в течение 5 дней или  $1 \text{ мг/кг/сут}$  в течение 2 дней подряд позволяет значительно уменьшить выраженность тромбоцитопении и остановить прогрессирующее снижение уровня тромбоцитов, в том числе 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 эффективным методом лечения является спленэктомия, которая позволяет добиться устойчивого эффекта более чем у 70% пациентов. Однако оперативное вмешательство у пациентов с тяжелой тромбоцитопенией на фоне АФС само по себе представляет высокий риск в отношении развития как тромбоемболических, так и геморрагических осложнений. Тактика при геморрагических осложнениях у пациентов с тромбоцитопенией четко не определена. Наиболее обоснованным является применение глюкокортикоидов и свежезамороженной плазмы.

Кроме того, теоретически обоснованным при тромбоцитопении, сопровождающей АФС, является 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.

## 2.8. ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ АФС

Развитие тромбоэмболических осложнений, деменции, надпочечниковой недостаточности, поражение клапанов сердца, развитие легочной гипертензии и вовлечение почек позволяет 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 главной причиной смерти у этих пациентов является 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 том числе и генетически обусловленные. Так, недавно была доказана роль мутаций FV Leiden и протромбина в развитии венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с СКВ и вторичным АФС [Vrouwer J.L. et al., 2004]. Таким образом, одним из важнейших факторов, определяющих исход у пациентов с СКВ и АФС являются 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. Большой риск венозных тромбозов наблюдался при наличии ВА по сравнению с циркулирующей антикардиолипинов. Результаты недавнего мета-анализа 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 является одним из факторов, уменьшающих выживаемость у пациентов с СКВ [Doria A. et al., 2006].

Характерными симптомами АФС являются венозные и артериальные тромбозы, тромбоцитопения, анемия, сетчатое ливедо, кожные язвы, легочная гипертензия, поперечная миелиты. Наоборот, лимфопения не является характерной для АФС, и при ее появлении следует заподозрить СКВ.

При анализе 62 пациентов с СКВ было показано, что симптомы АФС могут быть как первым проявлением СКВ, развиться после появления признаков СКВ, а также наблюдаться одновременно с симптомами СКВ. В среднем АФС проявляется в течение одного года после установления диагноза СКВ. Критерии, достаточные для установления диагноза АФС и СКВ, устанавливаются в течение 0,2–3,9 лет. При вторичном АФС в 40% случаев тромбозы развивают-

ся в течение первого года заболевания. Оклюзия церебральных сосудов в большинстве случаев относится к более поздним проявлениям.

Нередко симптомы СКВ присоединяются к «первичному» АФС. Возникновение АФС происходит с частотой  $9,3 \pm 3,8$  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 ряд 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 венозные тромбозы и синдром потери плода, а для вторичного — гемолитическая анемия, тромбоцитопения, сетчатое ливедо, гипокомлементемия).

Однако при последнем пересмотре классификации термин первичный и вторичный АФС был подвергнут критике [Miyakis S. et al., 2006]. В настоящее время остается не ясным, являются ли АФС и СКВ двумя отдельными заболеваниями, служит ли СКВ фоном для развития АФС или СКВ и АФС являются проявлением одного и того же патологического процесса. Связь между АФА и СКВ требует дальнейших исследований. Однако на сегодня более важным является 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), тромбоцитопения и венозные тромбозы, венозные тромбозы и сетчатое ливедо, гемолитическая анемия и сетчатое ливедо. При наличии одного клинического симптома АФС второй в среднем развивается через 3 года. При наличии венозного тромбоза 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 проявлений АФС, таких как гемолитическая анемия, синдром потери плода, поражение нервной системы. Возможно, это свидетельствует о различии патогенетических механизмов проявлений АФС или обусловлено разной специфичностью антифосфолипидных антител.

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- $\beta_2$ -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 отрица-

тельных результатов анализов на наличии 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, сопровождающимся значительной потерей белка. Точно также у пациентов с АФС анти- $\beta_2$ -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 течения 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, большая площадь фокальных поражений белого 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 развивается хроническая почечная недостаточность, а в 50% случаев — злокачественная гипертензия. АФА являются фактором риска развития атеросклероза и могут способствовать увеличению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

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 органические 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. науч.-практ. конф. — Екатеринбург, 1999.

*Калашикова 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., Бицадзе В.О.* 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 // *Brit. J. Rheumatol.* — 1989 Oct;16(10):1359-61.
- Amengual O., Atsumi T., Khamashta M.A., Koke T., Hughes G.R.V.* Specificity of ELISA for antibody to  $\beta_2$ -glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome // *Brit. J. Rheumatol.* — 1996; 35: 1239-43.
- Amengual O., Atsumi T., Khamashta M.A., Hughes G.R.* The role of the Tissue factor pathway in the hypercoagulable state in patients with the antiphospholipid syndrome // *Tromb. Haemost.* — 1998. 79(2): 276-81.
- Amengual O., Atsumi T., Khamashta M.A.* Auto antibodies against oxidized low density lipoprotein in antiphospholipid syndrome // *Brit. J. Rheumatol.* — 1997. Vol. 36. P. 964-968.
- Amiral J., Larrivaz I., Cluzeau D., Adam M.* Standardization of immunoassays for antiphospholipid antibodies with  $\beta_2$ -GPI and role of other phospholipids cofactor // *Haemostasis.* — 1994; 24: 191-203.
- Aoki K.A., Dubkiewicz A.B., Matsuura E., Novotny M.* Clinical significance of beta-2-glycoprotein I — dependent anticardiolipin antibodies in the reproductive autoimmune failure syndrome: correlation with conventional antiphospholipid antibody detection system // *J. Obstet. Gynecol.* — 1995; 172: 926-31.
- Arnout J.* Antiphospholipid syndrome: diagnostic aspects of lupus anticoagulants // *Thromb. Haemost.* — 2001; 86:83-91.
- Arnout J.* Detection of antiphospholipid antibodies // *Thromb. Haemost.* — 2003; ISSN 1740 3340 (Suppl): (abstr SY68).
- Arvieux J., Roussel B., Ponard D., Colomb M.G.* IgG<sub>2</sub> subclass restriction of anti-beta-2-glycoprotein I antibodies in autoimmune patients // *Clin. Exp. Immunol.* — 1994 Feb;95(2):310-5.
- Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Font J., Lie J.T., Burcoglu A., Lim K., Munoz-Rodriguez F.J., Levy R.A., Boue F., Rossert J., Ingelmo M.* Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients // *Medicine (Baltimore).* — 1998 May;77(3):195-207.
- Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y.* The antiphospholipid syndrome II. Autoimmune thrombosis. Elsevier Science B.V. — Netherlands, 2002, 457 p.
- Asherson R.A., Khamashta M.A., Ordi-Ros J., Derksen R.H.W.M., Machin S.J., Barquinero J., Outt H.H., Harris E.N., Vilardell-Torres M., Hughes G.R.* The «primary» anti-phospholipid syndrome: major clinical and serological features // *Medicine.* — 1989;68:366-374.
- Asherson R.A., Mackworth-Young C.G., Boey M.L., Hull R.G., Saunders A., Gharavi A.E., Hughes G.R.* Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus // *Brit. Med. J. (Clin Res Ed).* — 1983 Oct 8;287(6398):1024-5.
- Backos M., Rai R., Baxter N., Chilcott I.T., Cohen H., Regan L.* Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 1999 Feb;106(2):102-7.
- Balasch J., Carmona F., Lopez-Soto A., Font J., Creus M., Fabregues F., Ingelmo M., Vanrell J.A.* Low-dose aspirin for prevention of pregnancy losses in women with primary antiphospholipid syndrome // *Hum. Reprod.* — 1993 Dec;8(12):2234-9.

*Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A., McGoon M.D., Rich S., Badesch D.B., Groves B.M., Tapson V.F., Bourge R.C., Brundage B.H. 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 Feb. 1;334(5):296–302.

*Berkun Y., Elami A., Meir K., Mevorach D., Naparstek Y.* Increased morbidity and mortality in patients with antiphospholipid syndrome undergoing valve replacement surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2004 Feb.;127(2):414–20.

*Beyers E.M., Galli M., Barbui T., Comfurius P., Zwaal R.F.* Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin // *Thromb. Haemost.* — 1991 Dec 2;66(6):629–32.

*Bick R.L., Frenkel E.P., Backer W.F., Sarode R.* Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology. — UK, Cambridge University press, 2006. p. 604.

*Blank M., George J., Fishman P., Levy Y., Toder V., Savion S., Barak V., Koike T., Shoenfeld Y.* Ciprofloxacin immunomodulation of experimental antiphospholipid syndrome associated with elevation of interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression // *Arthritis. Rheum.* — 1998 Feb.;41(2):224–32.

*Bose P., Black S., Kadyrov M., Weissenborn U., Neulen J., Regan L., Huppertz B.* Heparin and aspirin attenuate placental apoptosis in vitro: implications for early pregnancy failure // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2005 Jan.;192(1):23–30.

*Branch D.W., Peaceman A.M., Druzin M., Silver R.K., El-Sayed Y., Silver R.M., Esplin M.S., Spinnato J., Harger J.* 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 Jan.;182 (1 Pt 1):122–7.

*Branch D.W., Silver R.M., Blackwell J.L., Reading J.C., Scott J.R.* Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience // *Obstet. Gynecol.* — 1992 Oct.;80(4):614–20.

*Brandt J.T., Triplett D.A., Alving B., Scharrer I.* Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update // *Thromb. Haemostas.* — 1996; 74: p. 1185–1190.

*Brey R.L., Abbott R.D., Curb J.D., Sharp D.S., Ross G.W., Stallworth C.L., Kittner S.J.* beta(2)-Glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction: the Honolulu heart program // *Stroke.* — 2001 Aug;32(8):1701–6.

*Brouwer J.L., Bijl M., Veeger N.J., Kluin-Nelemans H.C., van der Meer J.* 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 Jul 1;104(1):143–8.

*Buchanan N.M., Toubi E., Khamashta M.A., Lima F., Kerlake S., Hughes G.R.* Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases // *Ann. Rheum. Dis.* — 1996 Jul;55(7):486–8.

*Buller H.R., Agnelli G., Hull R.D., Hyers T.M., Prins M.H., Raskob G.E.* Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* — 2004 Sep;126(3 Suppl):401S–428S.

*Caccavo D., Vaccaro F., Ferri G.M., Amoroso A., Bonomo L.* Anti-idiotypes against antiphospholipid antibodies are present in normal polyspecific immunoglobulins for therapeutic use // *J. Autoimmun.* — 1994 Aug;7(4):537–48.

*Calvo-Alen J., Toloza S.M., Fernandez M., Bastian H.M., Fessler B.J., Roseman J.M., McGwin G.Jr., Vila L.M., Reveille J.D., Alarcon G.S. 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 Jul;52(7):2060–8.

*Carp H.J., Ahiron R., Mashiach S., Schonfeld Y., Gazit E., Toder V.* Intravenous immunoglobulin in women with five or more abortions // *Amer. J. Rep. Immunol.* — 1996 Apr;35(4):360–2.

*Cervera R., Khamashta M.A., Font J., Sebastiani G.D., Gil A., Lavilla P., Mejia J.C., Aydintug A.O., Chwalinska-Sadowska H., de Ramon E., Fernandez-Nebro A., Galeazzi M., Valen M., Mathieu A., Houssiau F., Caro N., Alba P., Ramos-Casals M., Ingelmo M., Hughes G.R.* 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 (Baltimore).* — 2003 Sep;82(5):299–308.

*Clowse M.E., Magder L., Witter F., Petri M.* Hydroxychloroquine in lupus pregnancy // *Arthritis Rheum.* — 2006 Nov;54(11):3640–7.

*Cojocaru I.M., Cojocaru M., Musuroi C., Botezat M.* Study of anti-cardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in patients with ischemic stroke // *Rom. J. Intern. Med.* — 2003;41(2):189–204.

*Cosmi B., Legnani C., Cini M., Guazzaloca G., Palareti G.* The role of D-dimer and residual venous obstruction in recurrence of venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in cancer patients // *Haematologica.* — 2005 May;90(5):713–5.

*Cowchock F.S., Reece E.A., Balaban D., Branch D.W., Plouffe L.* Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment // *Amer. Jer. Obsteter. Gynecol.* — 1992 May;166(5):1318–23.

*Cowchock S.* Antibodies and pregnancy loss // *The New Engl. J. of Medicine.* — July 17, 1997, p. 197–198.

*Cowchock S.* Prevention of fetal death in the antiphospholipid antibody syndrome // *Lupus.* — 1996 Oct;5(5):467–72.

*Crowther M.A., Ginsberg J.S., Julian J., Denburg J., Hirsh J., Douketis J., Laskin C., Fortin P., Anderson D., Kearon C., Clarke A., Geerts W., Forgie M., Green D., Costantini L., Yacura W., Wilson S., Gent M., Kovacs M.J.* 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 Sep 18;349(12):1133–8.

*Crowther M.A., Wisloff F.* Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome II. Optimal anticoagulant therapy for thrombosis // *Thromb. Res.* — 2005;115(1-2):3–8.

*Del Papa N., Guidali L., Spatola L., Bonara P., Borghi M.O., Tincani A., Balestrieri G., Meroni P.L.* Relationship between anti-phospholipid and anti-endothelial 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 Mar-Apr;13(2):179–85.

*Dentali F., Manfredi E., Crowther M., Ageno W.* Long-duration therapy with low molecular weight heparin in patients with antiphospholipid antibody syndrome resistant to warfarin therapy // *J. Thromb. Haemost.* — 2005 Sep;3(9):2121–3.

*Derksen R.H., de Groot P.G., Kater L., Nieuwenhuis H.K.* Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment // *Ann. Rheum. Dis.* — 1993 Sep;52(9):689–92.

*Di Simone N., Meroni P.L., de Papa N., Raschi E., Caliandro D., De Carolis C.S., Khamashta M.A., Atsumi T., Hughes G.R., Balestrieri G., Tincani A., Casali P., Caruso A.* Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta-2-glycoprotein I // *Arthritis Rheum.* — 2000 Jan;43(1):140–50.

*Doria A., Iaccarino L., Ghirardello A., Zampieri S., Arienti S., Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Piccoli A., Todesco S.* Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus // *Amer. J. Med.* — 2006 Aug;119(8):700–6.

*Edwards M.H., Pierangeli S., Liu X., Barker J.H., Anderson G., Harris E.N.* Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice // *Circulation.* — 1997 Dec 16;96(12):4380–4.

*Erkan D., Yazici Y., Sobel R., Lockshin M.D.* Primary antiphospholipid syndrome: functional outcome after 10 years // *J. Rheumatol.* — 2000 Dec;27(12):2817–21.

*Espinola R.G., Pierangeli S.S., Gharavi A.E., Harris E.N.* Hydroxychloroquine reverses platelet activation induced by human IgG antiphospholipid antibodies // *Thromb. Haemost.* — 2002 Mar;87(3):518–22.

*Espinola-Zavaleta N., Vargas-Barron J., Colmenares-Galvis T., Cruz-Cruz F., Romero-Cardenas A., Keirns C., Amigo M.C.* Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome // *Amer. Heart J.* — 1999 May;137(5):973–8.

*Espinosa Ger., Cervera Rer., Font Jer., Asherson Rer.A.* The lung in the antiphospholipid syndrome // *Anner. Rheumer. Dis.* — 2002 Mar;61(3):195–8.

*Finazzi G., Marchioli R., Brancaccio V., Schinco P., Wisloff F., Musial J., Baudo F., Berrettini M., Testa S., D'Angelo A., Tognoni G., Barbui T.* 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 May;3(5):848–53.

*Fishman P., Falach-Vaknine E., Zigelman R., Bakimer R., Sredni B., Djaldetti M., Shoenfeld Y.* Prevention of fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome by in vivo administration of recombinant interleukin-3 // *J. Clin. Invest.* — 1993 Apr;91(4):1834–7.

*Fitzmaurice D.A., Blann A.D., Lip G.Y.* Bleeding risks of antithrombotic therapy // *B.M.J.* — 2002 Oct 12;325(7368):828–31.

*Forastiero R., Martinuzzo M., Adamczuk Y., Varela M.L., Pombo G., Carreras L.O.* The combination of thrombophilic genotypes is associated with definite antiphospholipid syndrome // *Haematologica.* — 2001 Jul;86(7):735–41.

*Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Vizza C.D., Kneussl M., Manes A., Sitbon O., Torbicki A., Delcroix M., Naeije R., Hoepfer M., Chaouat A., Morand S., Besse B., Simonneau G.* 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 May 1;39(9):1496–502.

*Galli M., Barbui T.* Antiphospholipid antibodies and thrombosis: strength of association // *Hematol. J.* — 2003;4(3):180–6.

*Galli M., Comfurius P., Maassen C., Hemker H.C., de Baets M.H., van Breda-Vriesman P.J., Barbui T., Zwaal R.F., Bevers E.M.* Anticardiolipin antibodies (ACA)



directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor // *Lancet*. — 1990 Jun 30;335(8705):1544–7.

*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 Nov;38(3):184–8.

*Geva E., Yaron Y., Lessing J.B., Yovel I., Vardinon N., Burke M., Amit A.* Circulating autoimmune antibodies may be responsible for implantation failure in in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* — 1994. Oct;vol. 62(4):802–806.

*Ginsberg J.S., Hirsh J.* Use of antithrombotic agents during pregnancy // *Chest*. — 1998 Nov;114(5 Suppl):S24S–S30S.

*Girardi G., Bernman J., Redecha P., Spruce L., Thurman J.M., Kraus D., Hollmann T.J., Casali P., Carroll M.C., Weisel R.A., Lambris J.D., Holers V.M., Salmon J.E.* Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome // *J. Clin. Invest.* — 2003 Dec;112(11):1644–54.

*Giron-Gonzalez J.A., Garcia del Rio E., Rodriguez C., Rodriguez-Martorell J., Serrano A.* Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals // *J. Rheumatol.* — 2004 Aug;31(8):1560–7.

*Grab D., Paulus W.E., Erdmann M., Terinde R., Oberhoffer R., Lang D., Muche R., Kreienberg R.* 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 Jan;15(1):19–27.

*Gulko P.S., Reveille J.D., Koopman W.J., Burgard S.L., Bartolucci A.A., Alarcon G.S.* Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: clinical correlates, HLA associations, and impact on survival // *J. Rheumatol.* — 1993 Oct;20(10):1684–93.

*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. Suppl.* — 1998;107:97–102.

*Hatasaka H.H.* Recurrent miscarriage: epidemiologic factors, definitions, and incidence // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1994 Sep;37(3):625–34.

*Hojnik M., George J., Ziporen L., Shoenfeld Y.* Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome // *Circulation*. — 1996 Apr 15;93(8):1579–87.

*Holers V.M., Girardi G., Mo L.* et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss // *J. Exp. Med.* — 2002 Jan 21;195(2): 211–20.

*Ieko M., Sawada K., Koike T., Notoya A., Mukai M., Wada N., Itoh T., Yoshioka N.* The putative mechanism of thrombosis in antiphospholipid syndrome: impairment of the protein C and the fibrinolytic systems by monoclonal anticardiolipin antibodies // *Seminars in thromb. and hemost.* — 1999; vol. 25; № 5, p. 503–507.

*Jacob H., Rand, Xiao-Xuan Wn.* Antibody-Mediated Disruption of the Annexin-V Antithrombotic Shield: a new Mechanism for Thrombosis in the Antiphospholipid Syndrome // *Thromb. And Hemost.* — 1999; vol. 82; № 2, p. 649–656.

*Joseph J.E., Donohoe S., Harrison P., Mackie I.J., Machin S.J.* Platelet activation and turnover in the primary antiphospholipid syndrome // *Lupus*. — 1998;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 Jun;5 Suppl 1:S65–6.

*Khamashta M.A., Cuadrado M.J., Mujic F., Taub N.A., Hunt B.J., Hughes G.R.* The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome // *New Engl. J. Med.* — 1995 Apr 13;332(15):993–7.

*Khamashta M.A.* Hughes syndrome. Antiphospholipid syndrome. — Springer. London, 2000, p 474.

*Khamashta M.A.* Hughes Syndrome Antiphospholipid syndrome. — London: Springer-Verlag, 2006; 15: 181.

*Kim Y.U., Kinoshita T., Molina H., Hourcade D., Seya T., Wagner L.M., Holers V.M.* Mouse complement regulatory protein Crry/p65 uses the specific mechanisms of both human decay-accelerating factor and membrane cofactor protein // *J. Exp. Med.* — 1995 Jan 1;181(1):151–9.

*Kondo C., Mizuno M., Nishikawa K., Yuzawa Y., Hotta N., Matsuo S.* The role of C5a in the development of thrombotic glomerulonephritis in rats // *Clin. Exp. Immunol.* — 2001 May;124(2):323–9.

*Krause I., Blank M., Shoenfeld Y.* Anti-DNA and antiphospholipid antibodies in IVIG preparations: in vivo study in naive mice // *J. Clin. Immunol.* — 1998 Jan;18(1):52–60.

*Kutteh W.H., Lyda E.C., Abraham S.M., Wacholtz M.C.* Association of anticardiolipin antibodies and pregnancy loss in women with systemic lupus erythematosus // *Fertil. Steril.* — 1993 Sep;60(3):449–55.

*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 May;174(5):1584–9.

*Laskin., Bombardie., Hannah M.E., Mandel F.P., Ritchie J.W., Farewell V., Farine D., Spitzer K., Fielding L., Soloninka C.A., Yeung M.* Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss // *New Engl. J. Med.* — 1997 Jul 17;337(3):148–53.

*Levy R.A., Avvad E., Olivera J., Porto L.C.* Placental pathology in antiphospholipid syndrome // *Lupus.* — 1998;7(Spl 2): p. 81–85.

*Lockshin M., Tenedios F., Petri M., McCarty G., Forastiero R., Krilis S., Tincani A., Erkan D., Khamashta M.A., Shoenfeld Y.* Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report // *Lupus.* — 2003;12(7):518–23.

*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 Feb;160(2):439–43.

*Lubbe W.F., Butler W.S., Palmer S.J., Liggins G.C.* Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus-anticoagulant // *Lancet.* — 1983 Jun 18;1(8338):1361–3.

*Marzusch K., Diel J., Klein R., Hornung D., Neuer A., Berg P.A.* Recurrent first trimester spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a pilot study of treatment with intravenous immunoglobulin // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1996 Nov;75(10):922–6.

*McVerry B.A., Spearing R., Smith A.* SLE anticoagulant: transient inhibition by high dose immunoglobulin infusions // *Brit. J. Haematol.* — 1985 Nov;61(3):579–80.

*Meroni P.L., Raschi E., Testoni C., Tincani A., Balestrieri G., Molteni R., Khamashta M.A., Tremoli E., Camera M.* Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti-beta-2-glycoprotein I) antibodies: effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype // *Arthritis Rheum.* — 2001 Dec;44(12):2870–8.

*Meroni P.L., Raschi E., Testoni C., Tincani A., Balestrieri G.* Antiphospholipid antibodies and the endothelium // *Rheum. Dis. Clin. North. Amer.* — 2001 Aug;27(3):587–602.

*Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., Derksen R.H., DE Groot P.G., Koike T., Meroni P.L., Reber G., Shoenfeld Y., Tincani A., Vlachoyiannopoulos P.G., Krilis S.A.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* — 2006 Feb;4(2):295–306.

*Nagai H., Yasuma K., Katsuki T., Shimakura A., Usuda K., Nakamura Y., Takata S., Kobayashi K.* Primary antiphospholipid syndrome and pulmonary hypertension with prolonged survival. A case report // *Angiology.* — 1997 Feb;48(2):183–7.

*Nangaku M., Alpers C.E., Pippin J., Shankland S.J., Kurokawa K., Adler S., Morgan B.P., Johnson R.J., Couser W.G.* CD59 protects glomerular endothelial cells from immune-mediated thrombotic microangiopathy in rats // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 1998 Apr;9(4):590–7.

*Nesher G., Ilany J., Rosenmann D., Abraham A.S.* Valvular dysfunction in antiphospholipid syndrome: prevalence, clinical features, and treatment // *Semin. Arthritis Rheum.* — 1997 Aug;27(1):27–35.

*Noble L.S., Kutteh W.H., Lashey N., Franklin R.D., Herrada J.* 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 Mar;83(3):684–90.

*Ogasawara M., Sasa H., Katano K., Aoyama T., Aoki K., Suzumori K.* Recurrent abortion and moderate or strong antiphospholipid antibody production // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 1998 Aug;62(2):183–8.

*Olschewski H., Simonneau G., Galie N., Higenbottam T., Naeije R., Rubin L.J., Nikkho S., Speich R., Hoepfer M.M., Behr J., Winkler J., Sitbon O., Popov W., Ghofrani H.A., Manes A., Kiely D.G., Ewert R., Meyer A., Corris P.A., Delcroix M., Gomez-Sanchez M., Siedentop H., Seeger W.* Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension // *New Engl. J. Med.* — 2002 Aug 1; 347(5):322–9.

*Oshiro B.T., Silver R.M., Scott J.R., Yu H., Branch D.W.* Antiphospholipid antibodies and fetal death // *Obstet. Gynecol.* — 1996 Apr;87(4):489–93.

*Pagnoux C., Korach J.M., Guillevin L.* Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005 // *Lupus.* — 2005;14(11):871–7.

*Palareti G., Legnani C., Cosmi B., Guazzaloca G., Pancani C Coccheri S.* Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped // *Thromb. Haemost.* — 2002 Jan;87(1):7–12.

*Parke A., West B.* Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* — 1996 Oct;23(10):1715–8.

*Petri M., Lakatta C., Magder L., Goldman D.* Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis // *Amer. J. Med.* — 1994 Mar;96(3):254–9.

*Petri M.* Hydroxychloroquine: past, present, future // *Lupus.* — 1998;7(2):65–7.

*Petri M.* Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis // *Lupus.* — 1996 Jun;5 Suppl 1:S16–22.

*Pierangeli S.S., Espinola R., Liu X., Harris E.N., Salmon J.E.* Identification of an Fc gamma receptor-independent mechanism by which intravenous immunoglobulin ameliorates antiphospholipid antibody-induced thrombogenic phenotype // *Arthritis Rheum.* — 2001 Apr;44(4):876–83.

*Pierangeli S.S., Harris E.N.* Probing antiphospholipid-mediated thrombosis: the interplay between anticardiolipin antibodies and endothelial cells // *Lupus.* — 2003;12(7):539–45.

*Redman A.R., Allen L.C.* Warfarin versus aspirin in the secondary prevention of stroke: the WARSS study // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2002 Jul;4(4):319–25.

*Rosove M.H., Brewer P.M.* Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients // *Ann. Intern. Med.* — 1992 Aug 15;117(4):303–8.

*Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J., Galie N., Black C.M., Keogh A., Pulido T., Frost A., Roux S., Leconte I., Landzberg M., Simonneau G.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // *New Engl. J. Med.* — 2002 Mar 21;346(12):896–903.

*Ruiz-Irastorza G., Egurbide M.V., Ugalde J., Aguirre C.* High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus // *Arch. Intern. Med.* — 2004 Jan 12;164(1):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 Apr;104(4):332–8.

*Sher G., Matzner W., Feinman M., Maassarani G., Zouves C., Chong P., Ching W.* 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 Aug;40(2):74–82.

*Sherer Y., Wu R., Kraus I., Peter J.B., Shoenfeld Y.* Antiphospholipid antibody levels in intravenous immunoglobulin (IVIg) preparations // *Lupus.* — 2001;10(8):568–70.

*Shoenfeld Y., Blank M., Sherer Y.* Induction and treatment of the antiphospholipid syndrome--lessons from animal models // *Europ. J. Clin. Invest.* — 2001 Aug;31(8):736–40.

*Silver R.K., MacGregor S.N., Sholl J.S., Hobart J.M., Neerhof M.G., Ragin A.* Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1993 Dec;169(6):1411–7.

*Simonneau G., Barst R.J., Galie N., Naeije R., Rich S., Bourge R.C., Keogh A., Oudiz R., Frost A., Blackburn S.D., Crow J.W., Rubin L.J.* 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 Mar 15;165(6):800–4.

*Stasi R., Stipa E., Masi M., Oliva F., Sciarra A., Perrotti A., Olivieri M., Zaccari G., Gandolfo G.M., Galli M. et al.* Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura // *Blood.* — 1994 Dec 15;84(12):4203–8.

*Tam L.S., Li E.K., Lam C.W., Tomlinson B.* Hydroxychloroquine has no significant effect on lipids and apolipoproteins in Chinese systemic lupus erythematosus patients with mild or inactive disease // *Lupus.* — 2000;9(6):413–6.

Triolo G., Ferrante A., Ciccia F., Accardo-Palumbo A., Perino A., Castelli A., Giarratano A., Licata G. 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 Mar;48(3):728–31.

Turiel M., Muzzupappa S., Gottardi B., Crema C., Sarzi-Puttini P., Rossi E. Evaluation of cardiac abnormalities and embolic sources in primary antiphospholipid syndrome by transesophageal echocardiography // *Lupus.* — 2000;9(6):406–12.

Uthman I., Shamseddine A., Taher A. The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome // *Transfus Apher Sci.* — 2005 Aug;33(1):11–7.

Vaarala O. Antiphospholipid antibodies and myocardial infarction // *Lupus.* — 1998;7 Suppl 2:S132–4.

van Es R.F., Jonker J.J., Verheugt F.W., Deckers J.W., Grobbee D.E.; Antithrombotics in the Secondary Prevention of 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 Jul 13;360(9327):109–13.

Vaquero E., Lazzarin N., Valensise H., Menghini S., Di Pierro G., Cesa F., Romanini C. 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 Mar;45(3):174–9.

Vermylen J., Carreras L.O. and Arnout J. Attempts to make sense of the antiphospholipid syndrome // *J. thromb. and haemost.* — 2007; 5:1–4.

Vroom F., de Walle H.E., van de Laar M.A., Brouwers J.R., de Jong-van den Berg L.T. Disease-modifying antirheumatic drugs in pregnancy: current status and implications for the future // *Drug Saf.* — 2006;29(10):845–63.

Wahl D.G., Guillemain F., de Maistre E., Perret C., Lecompte T., Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus—a meta-analysis // *Lupus.* — 1997;6(5):467–73.

Wallace D.J., Linker-Israeli M., Metzger A.L., Stecher V.J. The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE // *Lupus.* — 1993 Feb;2 Suppl 1:S13–5.

Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia: Recognition, Treatment, and Prevention: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* — 2004; 126: 311–37.

Yasuda S., Tsutsumi A., Chiba H., Yanai H., Miyoshi Y., Takeuchi R., Horita T., Atsumi T., Ichikawa K., Matsuura E., Koike T. Beta(2)-glycoprotein I deficiency: prevalence, genetic background and effects on plasma lipoprotein metabolism and hemostasis // *Atherosclerosis.* — 2000 Oct;152(2):337–46.

# **КАТАСТРОФИЧЕСКИЙ АФС, ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ, ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА, ГЕМОЛИТИКО- УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

## **3.1. КАТАСТРОФИЧЕСКИЙ АФС (КАФС)**

Катастрофический антифосфолипидный синдром — 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 смертность достигает 50% [Asherson R.A., 2004]. Несмотря на то, что изучению этого синдрома в последние годы уделяется пристальное внимание, часто он не диагностируется, а следовательно, не применяются рекомендуемые методы терапии. Таким образом, сегодня КАФС представляет общемедицинскую проблему. И чрезвычайно важным аспектом становится изучение этиологии и патогенеза этого угрожающего состояния.

### **3.1.1. ИСТОРИЯ ВОПРОСА**

Первые сообщения о пациентах с множественными тромбозами невоспалительного генеза принадлежат A. Dosekun (1974) и S. Ingram (1987). Но лишь в 1991 г. S. Greisman дал определение клинической картины КАФС у двух пациентов, которая характеризовалась им как «острая катастрофическая распространенная окклюзия висцеральных сосудов на фоне высокого титра АФА». Затем появились сообщения о наблюдениях КАФС, принадлежащие Harris и Vos,

которые описали двух пациентов с «острой диссеминированной коагулопатией-васкулопатией, связанной с антифосфолипидным синдромом» и выделили три типа пациентов с циркуляцией АФС:

- 1) пациенты, у которых наблюдается асимптомная циркуляция АФА и не развиваются тромбозы (2–4% здоровых людей);
- 2) пациенты, у которых циркуляция АФА сопровождается 1–2 эпизодами тромбозов с типичным вовлечением только одной артерии или вены с длительным периодом (от месяца до нескольких лет), свободным от тромботических проявлений;
- 3) пациенты, у которых циркуляция АФА сопровождается развитием множественных тромбозов с вовлечением одновременно трех и более сосудов с ишемическими изменениями органов, сетчатым ливедо, тромботической васкулопатией внутренних органов (почек, мозга, печени, легких).

Ronald A. Asherson (1992) первый применил термин «катастрофический антифосфолипидный синдром», описывая 10 пациентов с данным состоянием. Симптомы заболевания значительно отличались от типичных проявлений АФС: наблюдалось развитие мультиорганной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), некрозов костей и другие, причем в 50% случаев наблюдался летальный исход. В последующие годы появлялось все больше сообщений о случаях КАФС. Так, в 1998 г. R.A. Asherson и соавт. описали 50 таких случаев, а в 2001 г. — 80 случаев.

По инициативе Европейского форума по вопросам АФС под руководством R.A. Asherson в 2000 г. был создан международный регистр случаев КАФС, который включает описание клинической картины, лабораторных показателей тактики лечения. Он постоянно пополняется новыми данными. Свободный доступ к регистру в Интернете по адресу: <http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>. Периодический анализ данных регистра позволит расширить знания по проблеме КАФС. К настоящему времени зарегистрировано уже 280 случаев КАФС.

Учитывая огромный вклад Ronald A. Asherson в изучение КАФС (он первый ввел в медицинскую практику термин КАФС, описал 130 новых случаев этого синдрома, изучил факторы его риска, разработал классификацию и рекомендации по лечению КАФС, проанализировал дальнейший прогноз у пациентов после перенесенного КАФС, возглавил работу по созданию международного регистра случаев КАФС), было решено присвоить КАФС название «Синдром Ашерсона» [Piette J.C. et al., 2003].

### 3.1.2. КРИТЕРИИ КЛАССИФИКАЦИИ

Трудности лечения КАФС обусловлены прогрессирующим развитием тромбозов с вовлечением многих жизненно важных органов и сложностью дифференциальной диагностики этого состояния. Так, клиническая картина КАФС во многом напоминает таковую при декомпенсированном ДВС-синдроме, сепсисе, септическом шоке, HELLP-синдроме, гемолитико-уремическом синдроме, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Для облегчения диагностики и обеспечения как можно более раннего начала терапии возникла необходимость стандартизировать диагностические критерии КАФС.

Предварительные критерии классификации КАФС были сформулированы на 10-м Международном конгрессе по АФС в г. Таормина (Сицилия, Италия, сентябрь — октябрь 2002 г.). К ним относятся:

1. Клинические проявления окклюзии сосудов трех или более органов и систем органов<sup>1</sup>.
2. Развитие клинических проявлений одновременно или, по крайней мере, с промежутком не более недели.
3. Гистологическое подтверждение окклюзии сосудов мелкого калибра, по меньшей мере, в одном органе<sup>2</sup>.
4. Серологическое подтверждение наличия АФА: волчаночный антикоагулянт и/или антитела к кардиолипину, и/или анти- $\beta_2$ -гликопротеин I<sup>3</sup>.

Диагнозу КАФС соответствует наличие всех четырех указанных критериев.

Вероятный диагноз КАФС оценивается при обнаружении:

- ◆ всех четырех критериев с вовлечением двух органов или систем органов;
- ◆ всех четырех критериев при невозможности лабораторного подтверждения АФА по истечении 6 нед. после получения первых положительных лабораторных результатов (в случае ранней смерти пациента с неустановленным ранее диагнозом АФС);
- ◆ критериев 1, 2, 4 (если окклюзию мелких сосудов невозможно подтвердить гистологически);
- ◆ критериев 1, 3, 4 (если третий эпизод развивается позже одной недели, но в течение 1-го месяца после вторичного поражения, несмотря на антикоагулянтную терапию).

По данным R. Cervera и соавт. (2005), из 176 пациентов, занесенных в международный регистр случаев КАФС, у 51 пациента были выявлены все четыре критерия КАФС, тогда как у 40% пациентов КАФС расценивался как вероятный. Чувствительность принятых на сегодняшний день критериев КАФС составляет 90,3%, а их специфичность — 99,4%.

С современных позиций в понятие КАФС включают [Vora S.K. et al., 2006]:

- ◆ Развитие множественных тромбозов за короткий период времени (менее одной недели).
- ◆ Развитие мультиорганной недостаточности.
- ◆ Тромбозы в мелких сосудах.

<sup>1</sup> Диагноз тромбоза почечных сосудов устанавливают при увеличении уровня креатинина в сыворотке крови в 2 раза, артериальной гипертензии — более 180/110 мм рт.ст., протеинурии — более 500 мг/сут.

<sup>2</sup> При гистологическом исследовании выявляется тромбоз, хотя может обнаруживаться и васкулит.

<sup>3</sup> Если ранее диагноз АФС не ставился, для серологического подтверждения необходимо выявление АФА, по меньшей мере, в 2 случаях с интервалом не менее 6 нед. (не обязательно во время клинических проявлений) (при последнем пересмотре классификации АФС рекомендуется увеличить интервал между серологическими анализами до 12 нед.).



- ◆ Развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО).
- ◆ Высокий риск атипичных тромбозов (костного мозга, органов репродуктивной системы).
- ◆ Лабораторные признаки АФС.

Важно отметить, что в условиях прогрессирующего развития тромбозов результаты лабораторных исследований по выявлению АФА могут быть отрицательными. Поэтому часто КАФС не диагностируется, из чего можно заключить, что реальная его частота значительно выше, чем полагают на сегодня. При подозрении на КАФС необходимо повторное определение антител через несколько недель после развития осложнений. При отрицательных результатах тестов на волчаночный антикоагулянт (ВА) и антикардиолипины обязательным является определение анти- $\beta_2$ -GPI, а также рекомендуется определение антител к фосфолипидам класса IgA [Vora et al., 2005].

### 3.1.3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

КАФС развивается как у женщин, так и мужчин. У женщин КАФС наблюдается в 2 раза чаще, но его течение и исходы хуже у мужчин. КАФС выявлен у пациентов разных возрастов (от 9 до 74 лет), при этом в 55% случаев заболевание развивалось на фоне первичного АФС, у 30% пациентов — вторично при системной красной волчанке, а у 3% больных — на фоне других заболеваний соединительной ткани (ревматоидный артрит, склеродермия, системный некротизирующий васкулит) [Harris E.N. et al., 2004]. В большинстве случаев не выявляется предшествующих эпизодов тромбозов, однако у части пациентов в анамнезе есть указания на тромботические проявления, что свидетельствует о предсуществующем состоянии гиперкоагуляции и возможной роли наследственных тромбофилий в развитии КАФС. Чаще всего развитию КАФС предшествуют тромбозы глубоких вен нижних конечностей, тромбоцитопения, невынашивание беременности — самые частые проявления АФС. Предшествующие венозные тромбозы выявляются в 37% случаев, артериальные тромбозы, включая инфаркт миокарда, инсульт, транзиторные ишемические атаки, инфаркты почек, надпочечников, селезенки, а также тромбозы мезентериальных сосудов — у 23%, кожные язвы нижних конечностей — у 13% пациентов [Asherson R.A., 2005].

При КАФС за короткий промежуток времени (в течение недели) происходит развитие множественных тромбозов различных органов. В противоположность некатастрофическому АФС, наблюдается окклюзия сосудов мелкого калибра (хотя могут вовлекаться и более крупные сосуды). Для КАФС наиболее характерны почечные, легочные, церебральные и гастроинтестинальные тромбозы. Часто встречаются атипичные тромбозы, не характерные для типичного АФС. К таким атипичным тромбозам относятся: надпочечниковые, селезеночные, тестикулярные, яичниковые, кожные, тромбозы поджелудочной, предстательной железы, костного мозга; тромбозы могут лежать в основе развития бескаменного холецистита, язв ЖКТ. У небольшого числа больных с КАФС развиваются тромбозы крупных сосудов (вен нижних конечностей, коронарных и церебральных артерий), т.е. проявления, характерные для классического АФС. Характерен рецидив тромбозов, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию. Поражение почек, надпочечников, селезенки, легких ассоциируется с плохим прогнозом.

В результате тромботической микроваскулопатии возникает острая полиорганная недостаточность. Клинически это может проявляться нарушениями ЦНС, включая ступор, дезориентацию, развитие параличей, надпочечниковой недостаточности, ОРДС и дыхательной недостаточности, инфарктом миокарда, ЖКТ, почек и др. (табл. 3.1).

В большинстве случаев поражение легких проявляется как ОРДС и легочная эмболия, в то время как легочные кровотечения, микротромбозы, отек легких выявляются редко. ОРДС является одним из наиболее частых проявлений мультиорганной недостаточности у пациентов с КАФС (по данным регистра КАФС, ОРДС наблюдается в 25% случаев). Для понимания патогенеза КАФС крайне важным является то, что ОРДС — следствие синдрома системного воспалительного ответа, который характеризуется массивным выбросом цитокинов и повреждением тканей. Летальность при КАФС, несмотря на интенсивную терапию, достигает более 50%. Иммунный механизм развития ОРДС у пациентов с КАФС доказывает обнаружение АФА в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже [Wiedergmann F.J. et al., 2000].

Практически у 80% пациентов поражаются почки с развитием почечной микроангиопатии и окклюзией мелких сосудов. Часто (60% случаев) выявляются и симптомы поражения головного мозга (инсульт, транзиторные ишемические атаки, судороги, кома), однако микротромбозы сосудов головного мозга могут развиваться и гораздо чаще, чем это диагностируется, и могут являться причиной развития энцефалопатии при КАФС.

Более чем у 50% пациентов с КАФС наблюдается поражение сердца. В большинстве случаев оно проявляется развитием аортальной и митральной недостаточности, которые могли сформироваться ранее на фоне системной красной волчанки (СКВ) или АФС. У 25% пациентов развивается инфаркт миокарда. Кардиогенный шок у пациентов с КАФС может развиваться в результате острой тромботической окклюзии коронарных сосудов, микротромбозов, внезапного прогрессирующего нарушения функции клапанов или массивной легочной эмболии. Причиной шока у пациентов с КАФС может быть также септический шок или острая надпочечниковая недостаточность. При подозрении на КАФС рекомендуется определение уровня тропонинов для исключения поражения сердечной мышцы. Помощь в установлении причины сердечной недостаточности может оказать чреспищеводная ЭхоКГ.

Некроз костного мозга является редким осложнением, которое описано у пациентов с метастатическими опухолями, ДВС-синдромом, развившимся после радио- или химиотерапии, у пациентов с септическим шоком. Теперь этот список пополнился еще и сообщениями о развитии некроза костного мозга при КАФС.

Во многом клиническая картина КАФС напоминает декомпенсированный ДВС-синдром. В обоих случаях имеет место реакция микроциркуляторного русла в виде стаза и микротромбозов, в периферической крови обнаруживается гипокоагуляция. Почти у 70% пациентов развивается тромбоцитопения ( $< 100\,000/\text{мкл}$ ), у 25% — гемолитическая анемия. Частота обнаружения ВА и антител к кардиолипину (аКЛ) одинаково высокая у пациентов с АФС — около 95%.

По данным анализа, 130 случаев КАФС, пожилой возраст и вовлечение большого числа органов в патологический процесс прогностически наиболее

Таблица 3.1

**Клинические проявления КАФС по данным международного регистра случаев КАФС**

<b>Органы-мишени</b>	<b>Число пациентов, %</b>	<b>Характер поражения</b>
Тромбозы периферических артерий и вен	74 (34)	Глубокие вены конечностей Аорта Сосуды другой локализации
Головной мозг	133 (60)	Инсульт Транзиторные ишемические атаки Судороги Энцефалопатия Тромбоз вен, микротромбоз Кома
Сердце	115 (52)	Поражение клапанов Инфаркт миокарда Сердечная недостаточность Эндокардит/вегетации Внутрисердечный тромбоз
Легкие	146 (66)	ОРДС Легочная эмболия Альвеолярные кровоизлияния Отек легких Тромбоз крупных сосудов/микротромбоз Легочная гипертензия
ЖКТ	98 (47)	Тромбоз сосудов печени (синдром Бадда—Киа-ри), селезенки, поджелудочной железы, желчного пузыря Тромбоз мезентериальных сосудов, нижней полой вены, воротной вены
Кожа	146 (66)	Сетчатое ливедо Язвы Пурпура Гангрена пальцев рук и ног Поверхностный некроз Множественные геморрагии в ногтевом ложе
Почки	154 (70)	Почечная недостаточность Нефротический синдром
Надпочечники	33 (15)	Надпочечниковая недостаточность
Другие проявления	56 (25)	Тромбоз артерий и вен сетчатки глаза Некроз костного мозга Тромбоз щитовидной железы Тромбоз сосудов яичек, яичников

неблагоприятны и ассоциируются с высокой летальностью. Смертность выше при поражении селезенки, сердца и ЖКТ, тогда как разницы в поражении других органов (периферических сосудов, мозга, легких, почек, кожи, надпочечников и печени) у выживших и умерших не выявлено. Наиболее частая причина

смерти у пациентов с КАФС — развитие сердечной недостаточности на фоне микротромбоза миокарда и, что гораздо реже, инфаркта миокарда (ИМ). В значительной степени неблагоприятному исходу способствуют дыхательная недостаточность на фоне ОРДС, цереброваскулярные поражения, проявляющиеся развитием инсультов, внутримозговых кровоизлияний, комы. По данным лабораторных исследований, со смертностью ассоциируется тромбоцитопения, но не наличие гемолиза, шистоцитов, признаков ДВС-синдрома.

### Клинический пример

*Пациентка Ж., 23 года. Диагноз: СКВ.*

*Наблюдалась в клинике нефрологии ММА им. И.М. Сеченова с ноября 1999 г. В дебюте болезни отмечалось поражение кожи, суставов, лихорадка, анемия, лейкопения, волчаночный нефрит, антинуклеарный фактор 1:160, антитела к ДНК и LE-феномен положительные. АФА не выявлялись. Лечение преднизолоном в дозе 60 мг/сут привело к быстрому улучшению состояния. Однако при снижении дозы до 20 мг/сут развилось обострение болезни.*

С осени 2000 г. на первый план в клинической картине вышли признаки волчаночного нефрита — массивная протеинурия с формированием нефротического синдрома, выраженная гематурия. При биопсии почек выявлен люпус-нефрит класса III по классификации ВОЗ. Начато проведение пульс-терапии метипредом и циклофосфамидом. Однако в связи с рецидивами мочевой инфекции и лейкопении дозы препаратов были невелики (*метипред* 750 мг, *циклофосфамид* 600 мг), что не позволяло добиться ремиссии СКВ. В связи с этим в апреле 2001 г. было начато лечение *сандиммуном* в дозе 2,5 мг/кг/сут. В течение месяца отмечено исчезновение нефротического синдрома, уменьшение протеинурии и гематурии. На протяжении следующих 2 мес. состояние было стабильным, и больная самостоятельно прекратила прием *сандиммуна* (перерыв в лечении составил 1 нед.). Лечение возобновила, когда в августе 2001 г. появились лихорадка, резкая слабость, боль в животе, одышка, стойкая тахикардия.

Больная была госпитализирована в отделение нефрологии. *При поступлении:* состояние тяжелое, температура тела 38,5 °С, одышка в покое (32 дыхания в минуту), пульс 120 уд./мин, АД 90/60 мм рт.ст. Выявлен выпот в обеих плевральных полостях и полости перикарда, при УЗИ — увеличение печени. По данным ЭхоКГ — дилатация полости левого желудочка, зоны гипо- и акинезии не выявлены, пролапс митрального клапана. ЭКГ — синусовая тахикардия, изменения миокарда диффузного характера. *В анализах:* Hb — 73 г/л, лейкоциты —  $5 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты —  $170 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 70 мм/ч, креатинин — 1,8 мг/дл, скорость клубочковой фильтрации — 25 мл/мин, общий белок — 68 г/л, альбумин — 32 г/л, К — 6,3 ммоль/л, Na — 138 ммоль/л. Анализ мочи: белок — 0,8 г/дл, эритроциты — 10–12 в п/зр. Антитела к нативной ДНК — 8N, антинуклеарный фактор 1:40, общая гемолитическая активность комплемента CH50 — 20,6 (N 20–40). аКЛ: IgG — 13,1 МЕ/мл, IgM — 2,1 МЕ/мл. Впервые выявлен ВА. В динамике через 6 нед. IgG — 65 МЕ/мл. Коагулограмма: фибриноген 3,7 г/л (N 2,0–4,0), растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ) — 0,7 ед. (N 0,35–0,47), Д-димер 0,5–3,0 мкг/мл (N < 0,5).

Таким образом, у больной, страдающей СКВ, отмечалось обострение заболевания, проявившееся развитием полиорганной недостаточности, включая сердечную, почечную и надпочечниковую недостаточность. В связи с развитием недостаточности трех органов и впервые выявленным ВА диагностирован КАФС. Для уточнения характера поражения почек выполнена ультразвуковая доплерография (УЗДГ). Обнаружено обеднение внутривисцерального кровотока,

начиная с уровня дуговых артерий, что является косвенным признаком ишемии почек. В среднем сегменте правой почки в паренхиме определялся участок средней экзогенности клиновидной формы, размером 11 × 13 мм, аваскулярный, наиболее вероятно — участок кортикального некроза. Развитие острой почечной недостаточности в сочетании с инфарктом почки и картиной внутрпочечной ишемии свидетельствует о развитии тромботической микроангиопатии (ТМА), ассоциированной с АФС. Развитие сердечной недостаточности у молодой пациентки с СКВ в отсутствие признаков волчаночного миокардита и эндокардита Либмана—Сакса потребовало уточнения характера поражения миокарда. С этой целью была выполнена перфузионная сцинтиграфия миокарда с технецием-99. Выявлено диффузно-неравномерное включение индикатора в миокард левого желудочка с преимущественным относительным снижением аккумуляции в передней стенке. Такая картина «локутного одеяла» характерна для некоронарогенного поражения миокарда и, по аналогии с внутрпочечной ТМА, давала основания предполагать наличие ТМА интрамиокардиального русла.

Причиной обострения СКВ с развитием вторичного АФС, манифестировавшего катастрофической формой (в результате тромбообразования в сосудах микроциркуляторного русла почек, сердца и, по-видимому, надпочечников), могла стать резкая отмена *циклоспорина А*, хотя нельзя исключить и роль самого этого препарата в индукции КАФС. В связи с этим препарат был отменен. Доза *метипреда* увеличена до 40 мг/сут, проводилось лечение «пульсами» *метилпреднизолона* и *циклофосамида*, в течение месяца проведено 16 сеансов плазмафереза. На протяжении 12 нед. продолжалось лечение *эноксапарином* (*клексан*) в дозе 60 мг/сут. Длительность терапии НМГ была обусловлена сохраняющимися признаками внутрисосудистого свертывания крови (персистировал высокий уровень Д-димера). В результате проводимой терапии состояние улучшилось. Проявления КАФС купированы, восстановились функции сердца и почек, исчезли признаки внутрисосудистого свертывания крови. При выполнении УЗДГ внутри почечных сосудов в динамике после завершения курса *клексана* отмечено восстановление внутрпочечного кровотока. К весне 2002 г. достигнута ремиссия СКВ. Однако в дальнейшем сохранялся повышенный титр *аКЛ IgG* — 37,7–65 МЕ/мл в отсутствие ВА. Больная умерла спустя 1,5 года, осенью 2003 г. Причина смерти неизвестна, т. к. последний раз она была обследована в клинике за 6 мес. до смерти. На тот момент отмечались признаки нарушения функции почек, артериальная гипертензия и нефротический синдром, а также выраженное нарушение памяти.

### 3.1.4. ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез КАФС во многом до сих пор остается загадкой. В настоящее время известно, что КАФС развивается у меньшинства пациентов с АФА и характеризуется невоспалительной тромботической васкулопатией. Известно также, что патогенез микроваскулопатии при аутоиммунных заболеваниях включает:

- а) классический васкулит, вторичный к депозиции иммунных комплексов в субэндотелиальном слое сосудистой стенки;
- б) лейкотромбоз, вторичный к внутрисосудистой активации комплемента, нейтрофилов и эндотелия в отсутствие локальной депозиции иммунных комплексов;

в) тромбоз сосудов, вторичный к невоспалительной васкулопатии, который наблюдается при АФС и патофизиологической основой которого служит активация эндотелия и моноцитов.

Однако до сих пор остается непонятным, почему у одних пациентов тромбозы затрагивают сосуды крупного калибра, тогда как у других развиваются тромбозы сосудов микроциркуляторного русла.

Помимо АФС, синдром тромботической микроангиопатии характерен для тромботической тромбоцитопенической пурпуры, гемолитико-уремического синдрома, ДВС-синдрома и HELLP-синдрома.

Возникает вопрос: с чем связано мгновенное прогрессирующее развитие КАФС? Ведь долгие годы у пациентов возможна лишь бессимптомная циркуляция АФА при отсутствии клинических проявлений. КАФС же возникает лишь у небольшой части пациентов с АФС. Эти вопросы породили так называемую теорию «двойного удара», гипотезу о существовании дополнительного биологического фактора, необходимого для развития распространенной микроваскулопатии, активации эндотелия и массивного выброса цитокинов, характерных для КАФС.

Различные триггерные факторы, способствовавшие развитию КАФС, выявлены более чем у 45% пациентов с КАФС [Asherson R.A., 2001] (табл. 3.2). В качестве такого фактора в большинстве случаев (35%) выступает инфекция (вирусная инфекция, инфекция верхних дыхательных путей, пищеварительного тракта, мочеполового тракта, пневмония, кожные язвы, сепсис, а также специфическая инфекция: малярия, сыпной тиф, лихорадка денге).

Причиной развития КАФС может быть: массивный выброс провоспалительных цитокинов, повреждение эндотелия, развитие прокоагулянтного состояния под действием инфекционного агента. Кроме того, триггерным фактором для развития АФС могут стать хирургические вмешательства (например, гистерэктомия, кесарево сечение, холецистэктомия), в том числе даже небольшие (экстракция зуба, ретроградная холангиопанкреатография, кюретаж матки, биопсия), отмена антикоагулянтов, использование некоторых лекарственных препаратов (чаще всего оральные контрацептивы — ОК). У 3 пациенток развитие КАФС наблюдалось в послеродовом периоде, а у 2 женщин — после выкидыша. У остальных же 35% пациентов с КАФС триггерный фактор остается невыясненным.

Таблица 3.2

## Триггерные факторы для развития КАФС

Триггерный фактор	Случаи КАФС, %
Инфекция	35
Травма	14
Отмена антикоагулянтов	7
Онкологические заболевания	5,5
Беременность и послеродовой период	5
Обострение СКВ	3
Другие причины (прием ОК, вакцинация, стимуляция овуляции при экстракорпоральном оплодотворении, прием даназола, тиазидных диуретиков)	5,5

В большинстве случаев необходимость в отмене *варфарина* возникает перед хирургическими вмешательствами. Таким образом, родилась гипотеза «двойного» и «тройного» удара, объясняющая причину развития КАФС. С одной стороны, хирургическое вмешательство обуславливает повреждение эндотелия, массивный выброс цитокинов, экспрессию прокоагулянтных факторов и формирование протромботического фенотипа, а с другой — отмена антикоагулянтов также способствует активации коагуляции. У одной из пациенток было выявлено сразу три фактора, предрасполагающих к развитию КАФС: онкологическое заболевание, хирургическое вмешательство и предшествующая, обусловленная им, отмена антикоагулянтов.

Тем не менее, остается не известным, почему у одних пациентов КАФС развивается, а у других нет. Возможно, для развития КАФС может существовать генетическая предрасположенность. Так было показано, что при генотипе Вал (247) в гене  $\beta_2$ -GPI чаще наблюдается формирование антител к  $\beta_2$ -GPI и их большая активность, по сравнению с пациентами с генотипом Лей (247) [Yasuda S., 2005]. А у пациентов с СКВ найдена ассоциация между антигенами HLA-DRB1 и развитием АФС [Sebastiani G.D. et al., 2003].

В последнее время все больше внимания уделяется изучению роли КАФС в патогенезе акушерских осложнений. Интересен случай КАФС, описанный Nuuzelt. У 31-летней женщины данный патологический процесс развился через год после беременности, сопровождавшейся HELLP-синдромом, что подтверждает единый патогенетический механизм этих состояний. По данным von G.E. Tempelhoff и соавт. (2000), АФА выявляются у 69% женщин с HELLP-синдромом. АФА у пациенток с HELLP-синдромом были выявлены и в других исследованиях, причем считается, что циркуляция АФА является фактором, способствующим более раннему развитию данного осложнения [Le Thi Thuong D. et al., 2005].

Мы считаем, что такие типично акушерские осложнения как эклампсия, HELLP-синдром, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) могут быть проявлениями КАФС. Таким образом, КАФС является гораздо более распространенным явлением, чем было принято считать до сих пор. У всех пациенток с такими осложнениями беременности мы настоятельно рекомендуем обследование на предмет АФА.

Кроме того, эклампсия, HELLP-синдром, ПОНРП могут развиваться и при наличии других дефектов гемостаза, в частности при мутации FV Leiden и дефиците протеина S. 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.

#### Клинический пример

Пациентка К., 28 лет, обратилась за консультацией 05.06.03 г. с диагнозом: беременность 15 нед.; АФС; угроза прерывания беременности. Из анамнеза — первая беременность закончилась в 1998 г. самопроизвольным выкидышем на сроке 14–15 нед. Данная беременность — вторая по счету.

*Соматический анамнез:* мочекаменная болезнь, цистит, острая пневмония в 16 лет, в 17 лет — тромбоз глубоких вен правой голени с рецидивом через 2 года.

*Семейный анамнез:* у мамы варикозное расширение вен нижних конечностей после родов.

В целях подготовки к следующей беременности больная прошла обследование в 2003 г.: инфекционный профиль не отягощен, исключены гормональные и анатомические факторы невынашивания. Изменения в показателях гемостазиограммы свидетельствуют о гиперкоагуляции, тест на ВА резко положительный. Диагностирован первичный АФС.

В целях подготовки к беременности была *проведена следующая терапия:* внутривенно иммуноглобулин (октагам) 100,0 мл № 1 и 7 сеансов плазмафереза с эксфузией 700,0 мл и инфузией 400,0 мл (4 раза — физраствор и 3 раза — 5% раствор альбумина). На фоне терапии наступила вторая беременность, которая с самых ранних сроков стала протекать с явлениями угрозы прерывания. В 5 и 9 нед. беременности пациентка была госпитализирована в связи с кровянистыми мажущими выделениями из половых путей. В стационаре обнаружено: белок в моче, гипопротеинемия, тромбоцитопения (количество тромбоцитов  $121 \cdot 10^9/\text{л}$ ), Hb 106 г/л, цветовой показатель 0,82. Сохранились изменения в гемостазиограмме (резко положительный ВА), несмотря на проведенную терапию (фраксипарин, преднизолон, кардиоаспирин, утрожестан, Магне-В<sub>6</sub>).

Было *проведено детальное обследование системы гемостаза* (28.06.03 г.). Гемостазиограмма: АЧТВ — 59 с (N 20–40 с), протромбиновый индекс (ПИ) — 90%, гипокоагуляция, снижена агрегационная активность тромбоцитов: АДФ — 17%, ристомидин — 24%, адреналин — 7% (N 30–50%), РКМФ — резко положительные, Д-димер — 1 мкг/мл (N < 0,5 мкг/мл), Парус-тест НО — 0,6 (N > 0,7).

По всем трем скрининговым тестам выявлен ВА.

Иммуноферментный анализ на АФА IgG/IgM (антитела к кардиолипину и подгруппе фосфолипидов — ФЛ) показал повышенные значения антител — 24,08 МЕ/мл (в норме — до 10 МЕ/мл). Было проведено определение антител к белкам-кофакторам:

- 1) антитела к протромбину IgG/IgM — 7,22 МЕ/мл (N < 10 МЕ/мл);
- 2) анти- $\beta_2$ -GPI IgG/IgM — 44,93 МЕ/мл (N < 5 МЕ/мл);
- 3) антитела к аннексину V IgG/IgM — 0,03 МЕ/мл (N < 5 МЕ/мл).

В моче — суточная протеинурия — 0,03 г/л; стали появляться отеки на нижних конечностях. Несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию (фраксипарин в дозе 5700 МЕ/сут) и стойкую циркуляцию ВА в крови, а также учитывая нарастание симптомов гестоза, было решено провести 10 сеансов плазмафереза на фоне фраксипарина. Только после 9-й процедуры плазмафереза ВА не определялся, и после 10-го сеанса титр АФА снизился до 21 МЕ/мл. Маркер активации системы гемостаза — Д-димер = 0,5–1 мкг/мл (N < 0,5 мкг/мл), функция тромбоцитов снижена, гипокоагуляция.

Через неделю после проведения 10-го сеанса плазмафереза вновь был выявлен ВА (резко положительный), функция тромбоцитов снижена, гипокоагуляция, Д-димер = 0,5–1 мкг/мл, РКМФ — положительные, ПИ — 109% (N 95–105%), фибриноген — 4,0 г/л.

Было проведено обследование на генетические формы тромбофилии: мутации MTHFR C677T, мутации в гене протромбина G20210A и FV Leiden не выявлено. Обнаружены: гетерозиготная форма полиморфизма 675 4C/5C PAI-1, гомозиготная форма полиморфизма 807 C/T в гене тромбоцитарного рецептора GpIa, гомозиготная форма полиморфизма АПФ I/D, гетерозиготный полиморфизм фибриногена 455 G/A.

В сроке 33–34 нед. выявлены признаки фетоплацентарной недостаточности — при УЗИ и доплерометрии выявлена задержка развития плода на 2 нед., преждевременное созревание плаценты, нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков. С 33-й недели беременности стало отмечаться увеличение протеинурии (0,06 — 1.10.03 г. и 0,14 — 10.10.03 г.), периодически — подъемы артериального давле-



ния до 130/80 мм рт.ст., отеки нижних конечностей. Тромбоцитопения —  $96 \times 10^9/\text{л}$ . В связи с этим была увеличена доза фраксипарина до 1,0 мл/сут (9500 МЕ).

В 40 нед. беременности путем операции кесарева сечения был извлечен мальчик массой тела 2360 г, рост 48 см. При гистологическом исследовании плаценты — множественные тромбозы.

На 5–6-й день после родов на фоне продолжающейся терапии фраксипарином в дозе 0,6 мл (5700 МЕ/сут) отмечается нарастание АД до 170/110 мм рт.ст., боль в височных областях (больше слева), ухудшение зрения. При обследовании выявлен отек зрительных нервов. Обнаружен послеродовой эндометрит с подъемом температуры тела до  $39,5^\circ\text{C}$ . Через 2 дня появилась боль в поясничной области и за грудиной, пелена перед глазами усилилась. К вечеру отмечается нарастание симптомов, усиление боли за грудиной, одышка, недержание мочи. Данные исследования гемостаза: ВА — положительный, АФА — 21 МЕ/мл, фибриноген — 5,6 г/л, Д-димер — 4 мкг/мл, ПИ — 61%, АЧТВ — 99 с, тромбоцитопатия потребления. В связи с подозрением на множественный тромбоз с возможным развитием полиорганной недостаточности был проведен плазмаферез с заменой свежемороженой плазмой, продолжена антикоагулянтная терапия — фраксипарин в дозе 1,0 мл (9500 МЕ/сут), назначена антибактериальная терапия, проведен курс в/в инфузии октагама 100,0 мл № 1.

Только на 5-е сутки показатели гемодинамики стабилизировались. Диурез удовлетворительный. После 9-го сеанса плазмафереза ВА — отрицательный; продолжена антикоагулянтная, антигипертензивная терапия, седативная терапия с положительным эффектом. Женщина выписана домой на 17-е сутки после родоразрешения в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжать терапию фраксипарином в течение 3 мес.

Через 3 мес. фраксипарин был заменен варфарином. Зрение восстановилось. АД стабилизировалось — 110/70 мм рт.ст. Гемостазиограмма: ВА — положительный, АЧТВ — 42 с, ПИ — 96%, фибриноген — 1,6 г/л, общее количество тромбоцитов —  $220 \times 10^9/\text{л}$ , РКМФ — отрицательные, Д-димер — 0,5–1 мкг/мл. Уровень АФА IgG/IgM — 16 МЕ/мл, анти- $\beta_2$ -GP1 IgG/IgM — 11,42 МЕ/мл ( $N < 5$  МЕ/мл). В настоящее время пациентка находится на терапии варфарином под контролем гемостаза.

Анализ данного случая позволяет заключить, что под привычным диагнозом тяжелого гестоза и преэклампсии был замаскирован КАФС. Это подтверждают лабораторные данные — стойкая циркуляция ВА, высокий уровень АФА и анти- $\beta_2$ -GP1 и клинические проявления — развивающаяся картина полиорганной недостаточности и гистологическое подтверждение окклюзии сосудов плаценты.

В описанном случае КАФС был спровоцирован одновременно несколькими факторами:

- 1) стойкая циркуляция ВА, высокий уровень АФА и анти- $\beta_2$ -GP1;
- 2) наличие наследственной тромбофилии, которая способствует развитию тромботических осложнений и утяжеляет течение АФС;
- 3) триггером к развитию КАФС могла быть послеродовая инфекция (эндометрит);
- 4) пациентка относится к группе высокого риска в отношении оперативных вмешательств; даже несмотря на адекватную профилактику с помощью антикоагулянтов, велик риск тромботических осложнений, включая КАФС.

Развитие КАФС могло спровоцировать уменьшение дозы фраксипарина после родоразрешения.

Следует отметить, что обострение СКВ стало причиной развития КАФС только у 6 пациентов. Таким образом, увеличение уровня АФА не является единственным и основным звеном патогенеза КАФС.

На сегодняшний день все больше данных свидетельствуют о ключевой роли ССВО в патогенезе КАФС. ССВО возникает не только при сепсисе; неинфекционные причины, в частности иммуноопосредованное поражение органов, являются мощнейшим стимулом к формированию системного воспаления. Центральную роль в патогенезе КАФС, так же как и при ССВО, играет повреждение эндотелия. Гипотезу о том, что КАФС является проявлением системного воспалительного ответа, подтверждает наличие общих медиаторных каскадов, характерных как для сепсиса, так и для КАФС. К таким эндогенным медиаторам относятся прежде всего TNF- $\alpha$ , 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 том числе и при КАФС. TNF- $\alpha$ , IL-1b, IFN- $\gamma$  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 мембранатакающий 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 антитела 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.

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 геморрагической васкулопатии, что, в свою очередь, объясняет широкий спектр клинических проявлений КАФС, обусловленных повреждением тканей и развитием мультиорганной недостаточности, включая нарушение функции почек, ОРДС, развитие церебральных нарушений («острый церебральный дистресс-синдром»), снижение сократительной активности миокарда и развитие катехоламин-рефрактер-

ной гипотензии. SIRS, таким образом, не оставляет организму шансов, поражая все защитные механизмы, обуславливая блокаду микроциркуляторного русла и развитие мультиорганной недостаточности.

Как при сепсисе, так и при КАФС следствием системного ответа на воспаление, которое сопровождается массивным выбросом цитокинов и повреждением тканей, является развитие ДВС-синдрома. Согласно данным последнего анализа, 175 случаев КАФС под руководством R.A. Asherson (2005), одновременно КАФС и ДВС-синдром развиваются более чем у 13% пациентов, о чем говорят повышение уровня продуктов деградации фибрина/фибриногена и гипофибриногенемия. По другим данным, признаки ДВС-синдрома при КАФС выявляются у 19–28% пациентов. Причиной развития ДВС-синдрома является массивное повреждение сосудов микроциркуляторного русла, характерное для ССВО. У пациентов с КАФС и с КАФС в сочетании с синдромом ДВС не было выявлено различий по возрастному, половому признаку, а также по тяжести клинических проявлений и по уровню циркулирующих АФА. Достоверные различия касались лишь только содержания тромбоцитов. Так, при ДВС-синдроме тромбоцитопения выявлялась в 100% случаев, тогда как в отсутствие синдрома — почти в 2 раза реже (табл. 3.3).

Интересно, что впервые ДВС-синдром был описан МакКау (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 обнаружались типичные для КАФС проявления тромбоза микрососудистого русла. Таким образом, МакКау

Таблица 3.3

**Критерии ДВС-синдрома\*,  
разработанные D. Triplett и соавт. (2000)**

Критерий	Оценка в баллах
Тромбоцитопения менее 100 000/мкл	1
Протромбиновое время, в 1,2 раза превышающее норму	1
Д-димер:	
0–1 мкг/мл	0
1,0–4 мкг/мл	1
> 4 мкг/мл	2
Активность протеина С меньше нижней границы нормы	2
Активность антитромбина III меньше нижней границы нормы	2

\* Диагноз ДВС-синдрома считается достоверным при сумме баллов 5 и более и вероятным при сумме баллов меньше 5.

наблюдал развитие КАФС и одновременно синдром ДВС, однако в то время о существовании КАФС не было известно.

Кроме того, по данным М. 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 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 С.С. Kitchens (1998), массивное тромбообразование влечет за собой прогрессирование тромбоза, которое автор назвал «тромботическим штормом». В основе этого явления лежит прогрессирующая активация образования тромбина, угнетение фибринолиза за счет PAI-1, потребление антикоагулянтных факторов: протеина Р и S (РС, PS), антитромбина III (АТ III), развитие массивного тканевого повреждения, выброса цитокинов, развитие ДВС-синдрома, системного ответа на воспаление и мультиорганной недостаточности (рис. 3.1). По данным Н. Amital и соавт. (2001), проведение ампутации конечностей у 2 пациентов с КАФС, осложнившимся гангреной нижних конечностей, позволило достигнуть ремиссии КАФС, что возможно связано с ликвидацией очага тромбообразования и воспаления.

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 — синдром системного воспалительного ответа. При КАФС и при ДВС-синдроме выявляются сходные провоцирующие факто-

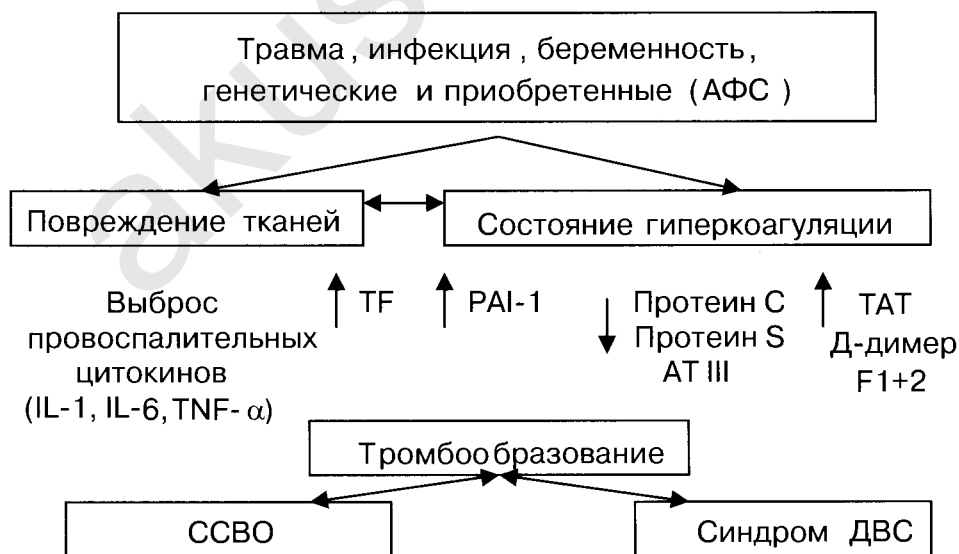


Рис. 3.1. Гипотеза «тромботического шторма» (по С.С. Kitchens, 1998)

ры (инфекция, травма, беременность), наблюдается развитие эндотелиальной дисфункции, выброс провоспалительных цитокинов и активация коагуляции.

### 3.1.4.1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ В ПАТОГЕНЕЗЕ АФС И КАФС

Ключевым звеном патогенеза тромботических осложнений при АФС является дисрегуляция системы свертывания крови, активация процессов воспаления и развитие системной эндотелиальной дисфункции под действием АФА. Последние обладают прокоагулянтной и провоспалительной активностью, реализуя свое влияние на гуморальном и клеточном уровнях (табл. 3.4).

Таблица 3.4

#### Механизмы патогенетической активности АФА

Гуморальные	Клеточные
Резистентность к APC	Эндотелий сосудов:
Угнетение активности протеина С и S	◆ апоптоз эндотелиоцитов
Нарушение баланса простациклина/тромбоксана A <sub>2</sub>	◆ экспрессия клеточных молекул адгезии
Угнетение активности антитромбина III	◆ продукция провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1b, IL-6)
Увеличение синтеза ингибитора активатора плазминогена типа 1	◆ экспрессия тканевого фактора
Угнетение фибринолиза	◆ деградация тромбомодулина
Увеличение синтеза эндотелина-1	◆ высвобождение частиц эндотелиоцитов
Активация системы комплемента	Тромбоциты: активация
Активация окисления ЛПНП	Моноциты: индукция тканевого фактора

Примечание: APC — активированный протеин С; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

### 3.1.4.2. ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ КАФС

Ключевым моментом развития тромботических проявлений при АФС является эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся в нарушении антитромботической и противовоспалительной активности эндотелия и приводящая к нарушению гомеостаза свертывающей системы крови с развитием прокоагулянтного состояния. Несмотря на то, что различные исследовательские группы независимо друг от друга свидетельствуют о высокой способности сыворотки больных с первичным и вторичным АФС связываться с эндотелиальными клетками, убедительных данных в пользу непосредственного взаимодействия АФА с эндотелиальными клетками нет. Первоначально этот факт объяснялся отсутствием экспрессии отрицательно заряженных ФЛ на мембранной поверхности неактивированных эндотелиоцитов. Однако эту гипотезу опровергают данные N. Del Para и соавт. (1992), которые показали, что, в отличие от тромбоцитов, активация эндотелия под действием цитокинов и липополисахаридов (ЛПС) не приводит к увеличению связывающей способности АФА-содержащей сыворотки. Кроме того, по данным P.L. Meroni и соавт. (2004), не обнаружи-

вается связывания моноклональных антител с ФЛ, как неактивированных, так и активированных, под действием цитокинов человеческих эндотелиальных клеток пупочной вены (HUVES). В то же время данные радиоиммунного анализа свидетельствуют о способности сыворотки больных с АФС реагировать со структурами мембран эндотелия. Преципитирующие протеины имеют молекулярную массу от 24 до 200 кДа, что свидетельствует о существовании антител (АТ), реагирующих с протеинами мембраны эндотелиоцитов, не связанных с известными антифосфолипидными эпитопами. Все эти данные в совокупности позволяют предположить, что АФА и антиэндотелиальные антитела представляют собой различные популяции АТ.

В большинстве случаев для взаимодействия АФА с эндотелием, как крупных сосудов, так и сосудов микроциркуляторного русла, необходимо присутствие анти- $\beta_2$ -GPI, который взаимодействует с эндотелием при помощи так называемой ФЛ-связывающей последовательности аминокислот в 5-м домене молекулы, несущей высокий положительный заряд. В качестве возможного кандидата для связывания анти- $\beta_2$ -GPI может служить гепарансульфат, который является главным протеогликаном сосудистой стенки и обуславливает формирование отрицательного заряда на поверхности эндотелия. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что обработка монослоя HUVES гепаритиназой-1, способной разрушать гепарансульфат, приводит к дозозависимому ингибированию связывания анти- $\beta_2$ -GPI, а максимальная доза фермента предотвращает связывание анти- $\beta_2$ -GPI на 65%. Недавно идентифицирована еще одна структура эндотелиальных клеток, ответственная за связывание анти- $\beta_2$ -GPI. Последние способны связываться с помощью 5-го домена с аннексином V — рецептором эндотелиальных клеток для t-PA. Однако другие структуры на эндотелии, с которыми связываются анти- $\beta_2$ -GPI, до сих пор не идентифицированы.

Взаимодействие АФА с эндотелием приводит к активации эндотелиальных клеток, что проявляется в увеличении экспрессии молекул адгезии (E-селектина, ICAM-1, VCAM-1), продукции провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-6). Цитокины, в свою очередь, активируют адгезию лейкоцитов, что способствует дальнейшему прогрессированию процессов воспаления и коагуляции. По данным R. Simantov и соавт. (1995), при инкубации культуры HUVES с аКЛ наблюдается увеличение адгезии моноцитов в 2–3 раза.

Провоспалительная и прокоагулянтная активность АФА подтверждена в эксперименте S. Pierangeli и соавт. (1997), которые в опыте на животных обнаружили увеличение размеров тромбов, образовавшихся под действием механической травмы венозных сосудов, и замедление резорбции тромбов после введения АФА. Кроме того, было выявлено локальное увеличение адгезии лейкоцитов и экспрессии молекул адгезии. Интересно, что формирование тромба и адгезия лейкоцитов наблюдались в значительно меньшей степени у мышей с генетическим дефектом ICAM-1 и при применении антител к VCAM-1, что свидетельствует о ключевой роли активации эндотелия в развитии тромбозов в присутствии АФА.

Однако до сих пор наличие активации эндотелия при АФС *in vivo* вызывает сомнения. Прежде всего, это связано с отсутствием воспалительных изменений при гистологическом исследовании или наличием минимальных признаков таковых. Так, морфологические изменения сосудов при АФС отличаются от обнаруживаемых при системных васкулитах и атеросклерозе и носят название

васкулопатий. Это понятие включает в себя патологию сосудов, при которой отсутствуют четкие признаки воспалительной инфильтрации сосудистой стенки и периваскулярного пространства. Характерно образование внутрисосудистых фибриновых тромбов, возможно, в сочетании с инфильтрацией мононуклеарами, однако инфильтрация нейтрофилов не выявляется.

Однако ряд исследований объективно свидетельствует в пользу активации эндотелия при АФС. Так, у больных со вторичным АФС повышен уровень t-PA и фактора фон Виллебранда; у пациентов с рецидивирующими тромбозами на фоне первичного АФС выявляется увеличение VCAM-1; имеются также данные о наличии циркулирующих частиц эндотелиальных клеток при АФС [Combes V. et al., 1999]. Наиболее признанным объяснением несоответствия данных *in vivo* и *in vitro*, свидетельствующих об активации эндотелия, и отсутствии воспалительных изменений при гистологическом исследовании является так называемая *теория двойного удара*. Эта теория предполагает наличие при АФС минимального уровня системной активации эндотелия, являющейся, однако, мощным предрасполагающим фактором к развитию тромбозов, которые могут реализоваться в присутствии дополнительных триггерных факторов, обуславливающих развитие тромбофилических состояний.

Интересен механизм активации эндотелия под действием АФА. Было показано, что анти- $\beta_2$ -GPI-антитела, связываясь со структурами мембраны эндотелиальных клеток, вызывают сходный эффект с провоспалительными цитокинами (TNF- $\alpha$ , IL-1) и ЛПС, активируя внутриклеточную передачу сигнала и экспрессию цитокинов и молекул адгезии за счет активации транслокации в ядро фактора транскрипции NF-kB. Установлено также, что антиген, с которым взаимодействует  $\beta_2$ -GPI, индуцируя активацию эндотелия, гомологичен семейству Toll/IL-1-рецепторов, связывающих ЛПС [Rashi E. et al., 2003]. Кроме того, провоспалительные цитокины, продуцируемые активированными эндотелиоцитами, сами способствуют дальнейшей активации эндотелия, потенцируя эффект анти- $\beta_2$ -GPI. Так, по данным N. Del Papa и соавт. (1997), IL-1b, выделяемый активированным эндотелием, по аутокринному механизму стимулирует HUVEC, тогда как введение антагониста рецептора IL-1 (IL-1Ra) блокирует, в зависимости от дозы, активацию эндотелия под действием анти- $\beta_2$ -GPI-антител.

С активацией фактора NF-kB связано также увеличение экспрессии TF на эндотелиальных клетках и лейкоцитах при АФС, обладающего прокоагулянтными и провоспалительными свойствами. Кроме того, повышение активности TF связано с подавлением функций TFPI под действием АФА.

Одной из важнейших причин протромботического состояния при АФС является нарушение баланса тромбоксана  $A_2$ /простациклина (TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>). Впервые уменьшение продукции простациклина эндотелиальными клетками было показано L.O. Cameras (1982). Это было первое сообщение о значении нарушения функции эндотелия и связанными с ней тромботическими осложнениями при наличии аКЛ в плазме. В дальнейших исследованиях было показано, что дисбаланс TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> преимущественно обусловлен увеличением продукции TXA<sub>2</sub>. Данные A. Nabib и соавт. (1991) свидетельствуют об увеличении экспрессии циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) при инкубации HUVEC с сывороткой крови пациентов с АФС. У этих же пациентов было обнаружено повышение экскреции 11-дегидро-ТХВ<sub>2</sub>, что косвенно говорит в пользу увеличения активности

тромбоцитов. Данные относительно продукции  $PGI_2$  оказались весьма противоречивыми, что связано, в первую очередь, с трудностью определения концентрации  $PGI_2$  и использованием разных технических методик в исследованиях. В исследовании N. Del Para и соавт. (1997) показано дозозависимое увеличение продукции 6-кето- $PGF1\alpha$  — основного продукта метаболизма арахидонового пути — при инкубации человеческих моноклональных антител к анти- $\beta_2$ - $GP1$  с монослоем HUVEC. Уровень 6-кето- $PGF1\alpha$  является маркером активации эндотелия и формирования провоспалительного и прокоагулянтного фенотипа и коррелирует с другими параметрами активации эндотелия, такими как экспрессия молекул адгезии и секреция цитокинов.

Еще одним проявлением эндотелиальной дисфункции под действием АФА является повышение сосудистого тонуса. T. Atsumi и соавт. (1998) в исследовании *in vitro* показали значительное увеличение экспрессии мРНК препроэндотелина-1 при инкубации монослоя эндотелиальных клеток с моноклональными антителами к анти- $\beta_2$ - $GP1$ . Эта же группа исследователей указывает на корреляцию уровня ET-1 с наличием артериальных тромбозов в анамнезе у пациентов с АФС.

В патогенезе воспаления, тромбоза и атеросклероза важную роль играет взаимодействие моноцитов и эндотелиоцитов. АФА активируют это взаимодействие, увеличивая продукцию MCP-1 эндотелиоцитами. Уровень MCP-1 при АФС выше у пациентов с тромбозами, чем у пациентов, их не имеющих.

Обработка культуры эндотелиальных клеток с помощью аКЛ ассоциируется с дозозависимым увеличением синтеза NO и гиперэкспрессией иРНК, индуцируемой NO-синтазы (iNOS), что является еще одним подтверждением развития эндотелиальной дисфункции при АФС. У больных с СКВ и АФС концентрация нитратов гораздо выше, чем у пациентов без АФС, и коррелирует с концентрацией аКЛ. Следует отметить, что увеличение продукции NO является характерным для ССВО.

О роли воспаления в патогенезе тромботических осложнений свидетельствует также наличие корреляции между уровнем СРБ у мужчин с СКВ, риском тромбозов и уровнем аКЛ [Насонов Е.Л., 2004].

В развитии артериальных тромбозов также играют роль АФА к оЛПНП, уровень которых коррелирует с риском ИМ и прогрессированием атеросклероза сонных артерий, а также существенно повышен у пациентов с артериальными тромбозами в анамнезе. АФА принимают участие в формировании атеросклеротической бляшки, активируя захват оЛПНП макрофагами и способствуя формированию пенистых клеток.

### 3.1.4.3. РОЛЬ ПРОЦЕССОВ АПОПТОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ АФС

Важную роль в образовании аутоантител и развитии эндотелиальной дисфункции играют процессы апоптоза. АФА обладают способностью связываться с апоптотными клетками, в том числе и эндотелиальными, как непосредственно, так и опосредовано, через анти- $\beta_2$ - $GP1$ , что обусловлено экспрессией фосфатидилсерина на мембране клеток, подвергающихся апоптозу. В то же время АФА сами могут индуцировать апоптоз. Так, по данным A. Bordron и соавт. (1998), антиэндотелиальные антитела (АЭАТ) вызывают экспрессию фосфатидилсерина и фрагментацию ДНК эндотелиальных клеток.



Апоптозные клетки являются первичными антигенными и иммуногенными источниками. В норме их элиминация осуществляется макрофагами. Одним из механизмов «узнавания» апоптозных телец является взаимодействие специфических рецепторов макрофагов с анионными ФЛ, что приобретает особое значение при АФС. Нарушение этих процессов приводит к нарушению фагоцитоза апоптозных клеток макрофагами и к моноклональной активации Т- и В-лимфоцитов против эпитопов мембранных ФЛ. Возможной причиной нарушения узнавания апоптозных телец макрофагами является активация процессов перекисного окисления, которые могут привести к модифицированию структуры ФЛ и появлению у них новых антигенных свойств.

Аннексин V, обладающий высоким сродством к ФЛ, проявляет свойства естественного антикоагулянта, является своеобразным маркером апоптоза и в настоящее время широко используется как проба на апоптоз. В физиологических условиях ФЛ мембран апоптозных клеток связаны с аннексином V, который предотвращает образование аутоантител, связывание факторов свертывания с фосфолипидной матрицей и возможный чрезмерный прокоагулянтный ответ. С одной стороны, АФА конкурируют с аннексином V за ФЛ, нарушают «аннексиновый щит», способствуют обнажению ФЛ, провоцируя аутоиммунный и прокоагулянтный ответ. С другой стороны, в условиях активации апоптоза может создаться относительный дефицит аннексина V в связи с чрезмерной экстернализацией анионных ФЛ. Таким образом, активация апоптоза приводит к увеличению образования АФА, замыкая порочный круг.

В то же время не у всех пациентов выявляются одновременно АЭАТ и АФА. Этот факт рождает следующие гипотезы, объясняющие регуляцию процессов апоптоза при АФС и не являющиеся взаимоисключающими: 1) АЭАТ могут не постоянно присутствовать в крови; 2) существуют другие механизмы, влияющие на процессы апоптоза при АФС. В качестве подтверждения последней гипотезы N. Nakatani и соавт. (1994) показали, что ВА могут непосредственно активировать апоптоз в монослое HUVEC. Апоптоз эндотелиальных клеток играет важную роль в патогенезе микроангиопатий. Так, по данным D. Mitra и соавт. (1998), при инкубации культуры эндотелиальных клеток с плазмой пациентов с тромботической тромбоцитопенической пурпурой и гемолитико-уремическим синдромом наблюдается увеличение экспрессии каспазы-1 и -3.

#### 3.1.4.4. РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АФС

Системные ревматические заболевания характеризуются нарушением регуляции баланса цитокинов, проявляющимся избыточной продукцией провоспалительных цитокинов и дефицитом супрессорных факторов. Основными источниками цитокинов служат CD4+ Т-лимфоциты, которые в зависимости от спектра продуцируемых цитокинов разделяют на Т-хелперы типа 1 (Th1), синтезирующие IL-2, IFN- $\gamma$  и обуславливающие формирование клеточного иммунного ответа, и типа 2 (Th2), продуцирующие IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и обуславливающие развитие гуморального иммунного ответа. Активация Th1-клеточного ответа обнаруживается в основном при аутоиммунных заболеваниях (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет типа 1), а Th2-клеточный ответ характерен для аллергических реакций. При СКВ и ревматоидном артри-

те выявляется нарушение как в звене Th1, так и в звене Th2. Так, Arai и соавт. выявили 14 клонов Th2, способных активировать синтез АФА В-клетками под действием  $\beta_2$ -GPI.

В патогенезе КАФС ключевая роль принадлежит массивному выбросу провоспалительных цитокинов, прежде всего TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, которые обуславливают развитие проявлений системного ответа на воспаление: ОРДС, отека головного мозга и дисфункции миокарда. Повышенный уровень этих цитокинов выявляется в сыворотке крови и в жидкости, полученной при бронхиальном лаваже у пациентов с ОРДС. В патогенезе ОРДС существенную роль играют нейтрофилы, которые аккумулируются в области тканевого повреждения. Так, в бронхоальвеолярном содержимом при ОРДС выявляется повышенное содержание IL-8 — важнейшего лейкоцитарного хемоаттрактанта. В формировании ОРДС участвует также IL-18, который активирует миграцию нейтрофилов и увеличивает проницаемость легочной ткани.

На сегодня накоплено множество данных, свидетельствующих о роли воспаления в формировании акушерской патологии (преждевременные роды, повторные выкидыши, внутриутробная задержка развития плода — ВЗРП) при АФС. Так, G. Girardi и соавт. (2003) выявили связь между развитием выкидышей и наличием нейтрофильной инфильтрации и активации комплемента, преимущественно компонента C5a, у мышей, иммунизированных человеческими АФА. Большое значение для развития нормальной беременности имеет баланс Th1- и Th2-цитокинов. Известно, что при физиологической беременности преобладает эффект Th2, тогда как повышение продукции провоспалительных Th1-цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-6) ассоциируется с развитием невынашивания беременности и гестозов. АФС является главной причиной перинатальной смертности, связанной с такими патологическими состояниями, как СЗРП, преждевременные роды, гестоз. Циркуляция АФА выявляется у 20% женщин с привычным невынашиванием беременности. В недавнем исследовании J. Verma и соавт. (2005) была определена ведущая роль TNF- $\alpha$  как одного из главных медиаторов воспалительного ответа в развитии акушерских осложнений при АФА. Так, введение мышам IgG женщин с АФА и с привычным невынашиванием беременности в анамнезе приводило к быстрому подъему уровня TNF- $\alpha$ , источником которого являются как лейкоциты, так и непосредственно трофобласт, и ассоциировалось с развитием патологии беременности. Значительно меньшее число неудачных беременностей у мышей с дефектным геном TNF- $\alpha$  (TNF- $\alpha$  -/-) свидетельствует о том, что провоспалительные цитокины являются ключевыми медиаторами АФА-опосредованного повреждения. Такой же эффект наблюдался и при введении антагонистов рецепторов TNF- $\alpha$  типа I, которые показали свою эффективность на многочисленных экспериментальных моделях ревматоидного артрита и которые, возможно, могут оказаться эффективными для профилактики акушерских осложнений при АФА. Однако эта гипотеза требует подтверждения в дальнейших исследованиях. Интересно, что у мышей с дефектом гена C5a (C5a -/-), а также при применении моноклональных антител к C5a и антагонистов рецепторов C5a введение АФА не приводило к увеличению продукции TNF- $\alpha$  и развитию патологии беременности. Таким образом, предполагаемый патогенетический механизм развития акушерской патологии связан с выработкой специфических антител к децидуальной ткани,

которая в процессе дифференцировки экспрессирует фосфатидилсерин — мишень для АФА. АФА-зависимая активация комплемента приводит к увеличению продукции цитокинов, которые способствуют дальнейшей активации комплемента, прогрессированию воспалительного ответа и усугублению тканевых повреждений.

При АФС выявляется снижение уровня ИЛ-3 и GM-CSF, что ассоциируется с развитием акушерских осложнений. ИЛ-3 и GM-CSF регулируют процессы инвазии трофобласта, формирования плаценты и роста плода. Кроме того, ИЛ-3 активирует пролиферацию мегакариоцитов и увеличивает количество тромбоцитов. При нормальной беременности содержание этих факторов значительно увеличивается под действием прогестерона. По данным Р. Fishman и соавт. (1995), у мышей с экспериментальным АФС введение рекомбинантного ИЛ-3 предотвращает развитие патологий беременности. Важно, что аспирин предупреждает развитие выкидышей как в экспериментальных моделях АФС, так и у человека. Ингибируя ЦОГ-1, аспирин снижает продукцию ТХА<sub>2</sub>, что приводит к уменьшению агрегации тромбоцитов и способствует увеличению продукции лейкотриенов, которые, в свою очередь, стимулируют синтез ИЛ-3. Однако подобный эффект аспирина наблюдается лишь при его применении в низких дозах. Таким образом, применение низких доз аспирина (75–81 мг/сут) является важным компонентом комбинированной терапии АФС. Кроме того, показано, что ципрофлоксацин индуцирует экспрессию ИЛ-3. Следовательно, антибиотикотерапия инфекционных заболеваний может играть важную роль в профилактике КАФС.

Возможно, активированный эндотелий препятствует процессам нормальной инвазии трофобласта и нарушает процессы замещения эндотелия клетками трофобласта в спиральных артериолах, что приводит к нарушению плацентации и развитию акушерских осложнений (невынашивание беременности, СЗРП). Так, по данным R. Vulla и соавт. (1999), сыворотка женщины с АФС и повторными самопроизвольными выкидышами в анамнезе ингибирует адгезию трофобласта к эндотелию *in vitro*.

### 3.1.4.5. ЗНАЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ КАК ПУСКОВОГО МЕХАНИЗМА ДЛЯ РАЗВИТИЯ КАФС. АНТИГЕННАЯ МИМИКРИЯ

Яркой иллюстрацией развития КАФС на фоне инфекции является случай, описанный G. Naum и соавт. (1999). КАФС развился 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 антикардиолипидных антител и люпус-антикоагулянта, способных связываться с  $\beta_2$ -GP1.

В большинстве случаев аКЛ, синтезируемые под действием инфекционного агента, не являются патогенными и не способны взаимодействовать с  $\beta_2$ -GP1. Однако появляется все больше данных о возможности выработки патогенных анти- $\beta_2$ -GP1-зависимых антител при инфекции. Не исключено, что при наличии определенной генетической предрасположенности (определенного профиля HLA) инфекционные антитела могут приобретать способность к взаимодействию с  $\beta_2$ -GP1. Например, появление патогенных свойств у инфекционных

аКЛ может быть обусловлено мутацией их CDR3-домена, ответственного за связывание с  $\beta_2$ -GP1.

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, наблюдается нарушение толерантности к аутоантигенам, развитие специфического иммунного ответа под воздействием патогенного агента и перекрестной реактивности по отношению к собственным структурам организма с формированием органических повреждений. L. Zhang и соавт. (1999) идентифицировали протеин Sbi в составе *Staphylococcus aureus*, обладающий способностью связываться с  $\beta_2$ -GP1. Новые данные о возможной роли антигенной мимикрии в развитии АФС были получены А.Е. Gharavi и соавт. (1999). Было исследовано 7 протеинов, часто выявляемых в составе вирусов, с последовательностью, гомологичной GDKU1- и GDKU2-протеинам. Последние представляют собой аминокислотную последовательность основного участка связывания ФЛ в молекуле  $\beta_2$ -GP1. По данным А.Е. Gharavi и соавт., введение синтетического пептида, гомологичного ФЛ-связывающему участку  $\beta_2$ -GP1 и протеину цитомегаловируса, приводит к индукции синтеза аКЛ и анти- $\beta_2$ -GP1 у мышей. Однако эти антитела не обладали патогенными свойствами, и их продукция не сопровождалась развитием клинических проявлений АФС.

Группа исследователей под руководством М. Blank (2002) идентифицировала гексапептид (TLRVYK), который узнает моноклональные антитела к  $\beta_2$ -GP1, способные активировать эндотелиальные клетки и названные Н-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- $\beta_2$ -GP1-антител. Причем такая реакция наблюдалась в основном у мышей, иммунизированных *H. influenzae* и *N. gonorrhoeae*. Введение полученных анти- $\beta_2$ -GP1-антител здоровым беременным мышам сопровождалось развитием клинических симптомов АФС: тромбоцитопенией, увеличением АЧТВ, прерыванием беременности. В отличие от непатогенных антител к  $\beta_2$ -GP1, взаимодействующих с 5-м доменом  $\beta_2$ -GP1, содержащим участок связывания ФЛ, патогенные анти- $\beta_2$ -GP1 связываются с TLRVYK эпитопом, расположенным в 3-м домене молекулы  $\beta_2$ -GP1.

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 Th1-провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1b, IFN- $\gamma$ ), которые обуславливают 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 активированными моноцитами играет ключевую роль в патогенезе КАФС, обу-

словляя развитие коагулопатии. Адгезия моноцитов к Е-селектину, экспрессирующемуся на активированных эндотелиоцитах, также способствует синтезу ТФ 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, являются патогенными. 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.

### 3.1.4.6. РОЛЬ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ АФС И КАФС

При АФС существенно нарушается баланс компонентов системы гемостаза между факторами свертывания, фибринолитической системой, тромбоцитами и эндотелием, нарушается активность естественных антикоагулянтов, что создает условия для развития тромбофилического состояния и тромботических осложнений.

Главную роль в возникновении тромбофилии при АФС играют повреждения в системе РС. АФА ингибируют систему РС несколькими путями:

- а) ингибируют формирование тромбина, который является активатором РС (тромбиновый парадокс);
- б) ингибируют активацию РС через образование антител к тромбомодулину;
- в) вызывают развитие приобретенной резистентности к активированному протеину С (АРС) через:
  - ингибицию сборки протеинов комплекса РС на анионных поверхностях фосфолипидных матриц,
  - прямую ингибицию АРС-активности,
  - ингибицию кофакторов Va и VIIIa;
- г) приводят к развитию приобретенного дефицита РС и/или PS. Так, аффинность PS к C4bVp, АФА повышают, что может обуславливать приобретенный дефицит PS. Хотя в целом снижение уровня РС и PS у пациентов с АФС выявляется довольно редко, но, вероятно, это очень опасно в плане тромботических осложнений. Аутоантитела, направленные против фактора Va, защищают его от инактивации с помощью АРС. Замедленная деградация фактора Va обуславливает так называемый фенотип АРС-резистентности. В этом случае отсутствует истинная мутация FV Leiden, но фактор Va, связанный с АФА, не ингибируется под действием АРС, сохраняя свою прокоагулянтную активность. При этом не столько нарушается активация РС, сколько возникает резистентность к АРС.

Исследования последних лет показали, что низкие дозы тромбина преимущественно активируют РС. Эти и другие наблюдения привели к открытию так называемого «тромбинового парадокса»: тромбин обладает и анти- и протромботическими свойствами в системе гемостаза (табл. 3.5). При низких концентрациях тромбина преобладают его антитромботические свойства за счет активации РС, тогда как при более высоких концентрациях тромбина проявляется его протромботическая активность.

Таблица 3.5

## Влияние тромбина на параметры гемостаза

Протромботические эффекты	Антитромботические эффекты
Активация протеинов коагуляционного каскада (FV, VIII, VII, XI)	Стимуляция синтеза простациклина эндотелиальными клетками и активированными тромбоцитами
Активация и превращение растворимого фибриногена в фибрин	Стимуляция синтеза эндотелиальными клетками t-PA
Активация фибрин-стабилизирующего фактора в FXIIIa	Стимуляция синтеза NO эндотелиальными клетками — мощного вазодилатора и ингибитора тромбоцитов
Активация ингибитора фибринолиза (TAFI)	Связывание с тромбомодулином и активация протеина C с образованием APC
Активация тромбоцитов	
Стимуляция секреции vWF поврежденными эндотелиоцитами	

Гипотеза, объясняющая протромботическое действие АФА, вытекает из хорошо известных их прямых эффектов на формирование тромбина. Низкие концентрации APC, циркулирующего в крови здоровых людей, поддерживают исходную активацию PC и, таким образом, низкие уровни формирования тромбина. 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.

Важный вклад в развитие тромбофилии в результате повреждения системы PC вносит и снижение фибринолитической активности в результате отсутствия ингибирующего влияния APC на ингибитор активатора плазминогена. Кроме того, развитие тромбофилии при АФС обусловлено подавлением синтеза эндотелиальными клетками наиболее мощного естественного ингибитора агрегации тромбоцитов и вазодилатора — простациклина и снижением активности важнейшего естественного антикоагулянта АТ III, вероятно, вследствие нарушения его взаимодействия с гепарин- и гепарансульфатом в условиях его конкуренции с АФА за связывание с этими компонентами мембран эндотелиальных клеток. Под действием АФА активированные эндотелиоциты экспонируют в больших количествах TF, vWF и фибронектин, что также увеличивает свертывающий потенциал крови.

Итак, в настоящее время считается, что венозные тромбозы при КАФС обусловлены нарушением системы PC, а артериальные тромбозы — активацией тромбоцитов под действием АФА. Кроме того, АФА способствуют прогрессированию атеросклероза [Asherson R.A. et al., 2002].

### 3.1.4.7. РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АФС И КАФС

Помимо эндотелиальных нарушений, одним из основополагающих механизмов тромбофилии является тромботическая тромбоцитопения, сопровождающаяся агрегацией тромбоцитов. Наличием тромбоцитарных тромбов у боль-

ных с АФС объясняется «белый сгусток», нередко обнаруживаемый хирургами у таких больных.

Участие тромбоцитов в качестве мишеней АФА не вызывает сомнений. Идентификация маркеров активации тромбоцитов у большинства больных с АФС выявляет нарушение регуляции эйкозаноидов (ингибция синтеза простаглицина и/или повышение продукции тромбоксана тромбоцитами). Ряд исследований демонстрирует повышение CD62p (P-селектина) и количества микрочастиц тромбоцитов, подтверждая усиление активации тромбоцитов у больных с АФС.

Согласно теории J. Arnout и J. Vermilen, небольшая предварительная активация тромбоцитов, обусловленная физиологическими или патологическими состояниями, приводит к экспрессии ФЛ на поверхности тромбоцитов, что является инициальным необходимым условием для дальнейшей активации тромбоцитов.

Нормальные мембраны тромбоцитов имеют четкую фосфолипидную асимметрию. Внешний слой мембраны богат холинфосфолипидами, тогда как аминофосфолипиды локализируются на внутреннем слое. В процессе активации тромбоцитов происходит быстрое перемещение ФЛ с листка на листок мембраны (эффект флип-флоп). В тромбоцитах, подвергшихся активации, теряется физиологическая ФЛ-асимметрия и повышается экспозиция анионных ФЛ, в основном фосфатидилсерина, снаружи клеточной мембраны. Мембраны активированных тромбоцитов — важный источник отрицательно заряженных ФЛ, обеспечивающих каталитическую поверхность для взаимодействия факторов коагуляции. Кроме того, при активации тромбоцитов обнажение анионных ФЛ сочетается с выделением прокагулянтных микровезикул.

Взаимодействие тромбоцитов с АФА, возможно, по меньшей мере, тремя путями:

- 1) путем классической реакции антиген-антитело при взаимодействии иммуноглобулинов с Fab-фрагментами тромбоцитарных антигенов;
- 2) связыванием иммунных комплексов с тромбоцитами через Fc $\gamma$ RII;
- 3) АФА, подобно другим иммуноглобулинам, могут связывать тромбоциты неспецифическим способом через механизм, не охарактеризованный в достаточной мере, но, вероятно, связанный с повреждением тромбоцитарной мембраны. Такое неспецифическое связывание, видимо, не играет патофизиологической роли в АФС-тромбозах.

В настоящее время идентифицировано три семейства рецепторов Fc $\gamma$  (RI, RII, RIII), которые содержат несколько аллельных вариантов. Fc $\gamma$ -рецепторные молекулы, присутствующие на тромбоцитах, представлены только Fc $\gamma$ RII. Последние обнаружены также на моноцитах, нейтрофилах и обладают низкой аффинностью к Fc-фрагменту мономерных IgG, но высокоаффинны к Fc-фрагменту IgG в иммунных комплексах или IgG, связанных с антигеном на поверхности тромбоцита. Активация Fc $\gamma$ RII приводит к активации тромбоцита и выделению гранул.

Тромбоцитопения при АФС по механизму развития является тромбоцитарной и иммунной. Механизмы иммунных тромбоцитопений при различных патологических состояниях во многом схожи и, возможно, универсальны: это относится, в первую очередь, к гепарин-индуцированной тромбоцитопе-

пени (ГИТ). Основной момент патогенеза — возможность взаимодействия Fc $\gamma$ RII тромбоцита с Fc-фрагментом антитела, что ведет к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов с реакцией освобождения и гиперагрегацией. Однако прямое взаимодействие Fc $\gamma$ RII с Fc-фрагментом 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 Fc $\gamma$ RII тромбоцита и Fc-фрагментом антитела. При различных патологических состояниях, сопровождаемых иммунной тромбоцитопенией, антигенные мишени, равно как и антитела, различны. Так, при ГИТ в качестве антигенной мишени выступает комплекс гепарин—PF4, при АФС — комплекс между сывороточным белком-кофактором ( $\beta_2$ -GPI, протромбин, возможно, другие белки) и отрицательно заряженными ФЛ.

Таким образом, после слабой активации тромбоцитов (в результате имевшего место в анамнезе тромбоза, при вирусной, бактериальной инфекции) отрицательно заряженные ФЛ экспонируются на поверхности тромбоцитов. ФЛ-связывающие протеины, такие как, например,  $\beta_2$ -GPI, слабо связываются с отрицательно заряженными ФЛ, образуя антигенную мишень. АФА стабилизируют эту связь путем образования комплекса с антигенной мишенью и дополнительно путем образования связи между Fc $\gamma$ RII и своей Fc-частью.

Большая занятость Fc $\gamma$ RII приводит к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов. В результате происходит запуск арахидонового каскада с образованием значительных количеств ТХА<sub>2</sub>, ведущих к интенсивной необратимой внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и, следовательно, к нарушениям в микроциркуляции. Агрегация тромбоцитов, в свою очередь, сопровождается реакцией высвобождения из них биологически активных веществ (аденозиндифосфата, серотонина), также оказывающих влияние на агрегацию тромбоцитов и микрочастиц-дериватов с прокоагулянтной активностью.

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 мембранатакующего комплекса комплемента (C5b-9). Эти данные подтверждают возможную роль активации комплемента в патофизиологии АФС. Согласно вышеизложенному, предложенная Арно гипотеза о Fc $\gamma$ RII-опосредованной активации также может быть применена к комплемент-опосредованной активации тромбоцитов при АФС. Дополнительное действие C5b-9 может повышать миграцию ФЛ через слои мембраны тромбоцита, приводя к усилению их связывания с АФА и формированию порочного круга.

Важную роль в патогенезе тромбофилии при АФС играют взаимоотношения АФА с другими клетками. К клеткам, с которыми АФА связываются через  $\beta_2$ -GPI (а возможно, и через другие кофакторы), относятся нейтрофилы, моноциты и клетки трофобласта. В 1994 г. J. Arvieux и соавт. впервые описали  $\beta_2$ -GPI-опосредованное связывание анти- $\beta_2$ -GPI с ВА-активностью с нейтрофилами человека, что сопровождалось активацией и адгезией к эндотелиальному монослою. Наблюдаемые эффекты также зависели от связывания антител Fc $\gamma$ RII нейтрофилов.



Авторы сделали вывод, что взаимодействие между нейтрофилами и эндотелиальными клетками в присутствии АФА ведет к протромботическим эффектам.

Аутоантитела при АФС способствуют и индукции ТФ-экспрессии на моноцитах. Поскольку последние также располагают FcγRII, возможно, что взаимодействие АФА с этими клетками также происходит за счет «оккупации» этих рецепторов. В качестве альтернативы, возможно, в этот процесс может вовлекаться система комплемента, т. к. известно, что C5a индуцирует экспрессию на моноцитах.

Процессы тромбообразования и воспаления тесно взаимосвязаны и потенцируют друг друга. Так, при КАФС массивный выброс провоспалительных цитокинов приводит к формированию протромботического фенотипа сосудистого эндотелия. Активированные тромбоциты являются источниками медиаторов воспаления (фактор 4 тромбоцитов (PF4), тромбоспондин). При связывании тромбоцитарного Р-селектина с лейкоцитарным рецептором (гликопротеиновым лигандом Р-селектина — PSLG-1) активируется транслокация фактора NF-κB в ядро и индуцируется синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов и ТФ. Циркулирующие факторы свертывания также обладают провоспалительным потенциалом. Так, взаимодействие комплекса ТФ—VIIa и фактора Ха со специфическими рецепторами PARs (рецепторы, активируемые тромбином) приводит к увеличению экспрессии клеточных молекул адгезии (КМА) и провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1b, IL-6). Тромбин стимулирует экспрессию КМА на эндотелии и активирует хемотаксис лейкоцитов. Напротив, АТ III, связываясь с рецепторами моноцитов, предотвращает продукцию цитокинов и хемокинов. APC при взаимодействии со специфическими рецепторами на эндотелии EPCR подавляет продукцию TNF-α и КМА.

Нарушение антикоагулянтных механизмов при АФС приводит к формированию провоспалительного и протромботического потенциала. При КАФС, в условиях развития системного ответа на воспаление, наблюдается прогрессирующая активация процессов коагуляции и воспаления, которые приводят к массивному повреждению тканей и развитию множественных тромбозов.

Таким образом, проявления КАФС зависят от двух факторов:

- 1) органов, вовлеченных в процесс формирования тромбозов и распространенности тромбозов;
- 2) проявлений ССВО.

Именно на ликвидацию этих факторов должна быть направлена терапия КАФС.

### 3.1.5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Наибольшие трудности представляет дифференциальная диагностика КАФС с другими синдромами, проявляющимися развитием тромботической микроангиопатии—тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТМА—ТТП), гемолитико-уремического синдрома (ГУС), HELLP-синдромом и гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) (табл. 3.6). Патогенетической основой всех этих заболеваний является развитие тромбозов, обусловленных наличием антител к протеинам плазмы. Указанные патологии имеют общие проявления, включающие ТМА, гемолитическую анемию, тромбоцитопению, поражение ЦНС.

Таблица 3.6

**Дифференциальная диагностика состояний, характеризующихся множественными тромбозами**

Диагностический критерий	КАФС	ТПП/ГУС	ГИТ	ДВС-синдром	Наследственная тромбофилия
Механизм тромбоза	Тромбоз, индуцированный антителами	Тромбоз, индуцированный антителами/дефицит vWF протеазы	Тромбоз, индуцированный антителами к PF4, IL-8, NAP-2	Инфекция, онкологические заболевания, акушерские осложнения, травмы, цирроз печени и т.д.	Дефицит протеинов C, S, AT III, мутация FV Leiden
Аутоантиген	$\beta_2$ -GP1 Протромбин Аннексин V Металлопротеаза	Металлопротеаза, расщепляющая vWF	Фактор 4 тромбоцитов	—	—
Мишень для тромбозов	Микроциркуляторное русло	Микроциркуляторное русло	Артерии, вены, сосуды микроциркуляторного русла	Сосуды микроциркуляторного русла, артерии, вены	Вены, артерии
Антифосфолипидные антитела	++	±	(+)–	±	–
Анемия	±	+	–	±	–
Шистоциты	±	++	–	±	–
Продукты деградации фибрина	±	–	+	+++	–
Тромбоцитопения	+	++	++	+	–
Увеличение протромбинового времени	–	–	–	+	–
Увеличение АЧТВ	±	–	–	+	–
Геморрагические проявления	–	±	–	+	–

Условные обозначения:

«+» — характерный для данной патологии диагностический критерий;

«–» — при данной патологии не выявляется;

«±» — признак при данной патологии может выявляться или не выявляться.

При ТТП выявляется циркуляция антител к протеолитическому ферменту (металлопротеазе), обеспечивающему расщепление vWF. Нерасщепленные мультимеры vWF способствуют развитию диссеминированной внутрисосудистой агрегации тромбоцитов. Клинические признаки, характерные для ТТП (тромбоцитопения, гемолитическая анемия, лихорадка, поражение почек и нервной системы), могут выявляться и при КАФС. Отличительными признаками ТТП являются значительно более выраженная, чем при КАФС, тромбоцитопения и повышение уровня шистоцитов (фрагментов эритроцитов). Обычно АФА при ТТП не обнаруживаются, однако в ряде случаев могут выявляться (в небольших титрах). Большое значение для дифференциальной диагностики КАФС имеет определение продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ). Так, их концентрация не увеличивается при ТТП, однако значительно возрастает при ДВС-синдроме. 13 отличие от КАФС, рецидив ТТП обнаруживается довольно часто (67% случаев). Пристальное внимание к дифференциальной диагностике этих двух состояний обусловлено различием в лечебной тактике: применение антикоагулянтов жизненно необходимо при КАФС, тогда как при подозрении на ТТП требуется срочное проведение плазмафереза. Следует отметить, что ТТП может развиваться на фоне КАФС.

ГИТ, или так называемый «синдром белых сгустков», может развиваться при КАФС как осложнение терапии гепарином (0,5% случаев) и характеризуется формированием новых тромбов. Характерно развитие парадоксальной гиперагрегации на фоне тромбоцитопении (снижение количества тромбоцитов на 50% и более от исходного уровня) вследствие выработки антител к PF4. Следует отметить, что развитие ГИТ наиболее опасно для пациентов с АФС и/или наследственными тромбофилиями, т. к. в этом случае имеет место потенцирование тромбофилии и повышается риск фатальных тромботических осложнений.

### 3.1.6. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

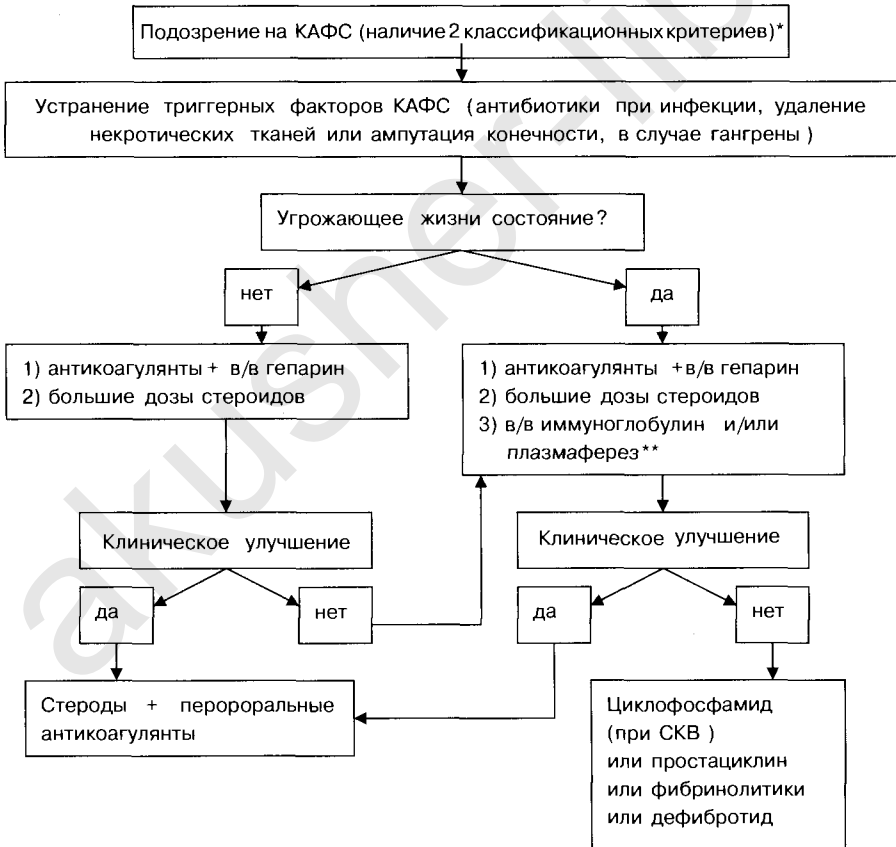
КАФС — редко встречающееся состояние, изучение этиопатогенеза которого представляет значительные трудности. Проспективных контролируемых исследований с целью изучения данной патологии на настоящий момент не существует, и наши знания о КАФС основываются на описаниях имеющихся клинических случаев и обзорных работах. В связи с недостаточным знанием этиопатогенеза КАФС оптимальная терапия его не разработана.

При подозрении на КАФС незамедлительно должна быть начата агрессивная терапия. Ранняя диагностика и начало адекватной терапии являются критическими для исхода КАФС. Следует отметить, что серологическое выявление маркеров АФС или обнаружение ВА требует определенного времени или зачастую просто невозможно, а кроме того, порой на фоне прогрессирующих тромбозов результаты лабораторных исследований могут быть отрицательными.

Учитывая, что КАФС является тромбофилическим расстройством с характерной распространенной микроваскулопатией, патогенетически обоснованной представляется терапия с использованием антикоагулянтов, а также предотвращение образования и циркуляции медиаторов системного воспалительного ответа и тканевых повреждений (АФА, цитокинов, продуктов активации компонента, АЭАТ). Наиболее часто с этой целью используются антикоагулянты,

иммунодепрессанты — глюкокортикоиды или циклофосфамид, а также плазмаферез или внутривенное введение гамма-глобулина.

Анализ 130 случаев КАФС свидетельствует, что антикоагулянты имеют решающее значение в предотвращении летального исхода у больных с КАФС [Asherson R.A. et al., 2003]. Практически во всех случаях проводилась комбинированная терапия, так что оценить отдельно эффективность монотерапии антикоагулянтами не представляется возможным. Кроме того, пациенты с КАФС могут быть рефрактерны к такой терапии, что требует применения комплексной терапии. Тем не менее анализ комбинированной терапии показал, что наилучшие результаты достигались (68% выживаемость) при комбинированной терапии с применением антикоагулянтов, кортикостероидов, свежезамороженной плазмы и внутривенного введения иммуноглобулина. В связи с этим на X Международном конгрессе по АФС в г. Таормина (Сицилия, Италия, сентябрь, 2002 г.) был выработан следующий алгоритм ведения больных с КАФС (рис. 3.2).



\* Исключить другие микроангиопатические синдромы (прежде всего тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, и гепарин-индуцированную тромбоцитопению/тромбозы).

\*\* В сочетании со свежезамороженной плазмой при наличии шистоцитов.

Рис. 3.2. Алгоритм лечения КАФС, предложенный на X Международном конгрессе по АФС

Терапию КАФС следует начинать с применения препаратов первого ряда — антикоагулянтов и кортикостероидов. Если клинический эффект отсутствует или прогрессируют тромбозы, несмотря на антикоагулянтную терапию, то применяют препараты второго ряда. При отсутствии клинического эффекта и прогрессирующем ухудшении состояния пациента встает вопрос о применении препаратов третьего ряда, опыт использования которых ограничен и/или эффективность которых неизвестна (табл. 3.7). Схема применения различных препаратов при КАФС представлена в табл. 3.8.

Наибольшее значение имеет устранение возможных триггерных факторов КАФС. При подозрении на инфекцию необходимо как можно более раннее начало антибиотикотерапии. По данным Н. Amital и соавт. (2001), удаление некротизированных тканей и ампутация конечности (последнее — в случае гангрены) могут значительно улучшить прогноз КАФС.

**Гепарин** в 1 тыс. раз увеличивает активность АТ III, что приводит к эффективному ингибированию тромбина, факторов X и IX. В достаточно высоких концентрациях гепарин способен оказывать дополнительное ингибирующее влияние на тромбин через кофактор гепарина II. Некоторые ограничения цитикоагулянтного эффекта гепарина связаны с его неспособностью в комплексе с АТ III ингибировать тромбин и фактор X при фиксации последних на поверхности фибрина и ФЛ. Эффективность применения гепарина у пациентов с КАФС обусловлена не только его воздействием на систему гемостаза, но и, возможно, способностью адсорбировать АФА, предотвращать их связывание с клетками-мишенями и ингибировать активность комплемента.

Таблица 3.7

#### Возможности терапии КАФС

Препараты первой линии	Препараты второй линии	Препараты третьего ряда	Экспериментальные
Антикоагулянты Глюкокортикоиды	Внутривенный иммуноглобулин Плазмаферез +/- переливание свежезамороженной плазмы	Фибринолитики Циклофосфамид Простациклин Дефибротид Анкрод	Антитоксикокиновые препараты Новые антикоагулянтные препараты

Таблица 3.8

#### Схема терапии КАФС

Препарат	Схема применения
Гепарин	В/в в течение 7–10 дней
Варфарин	МНО > 3
Метилпреднизолон	Пульс-терапия: 1 г/день в/в в течение 3–5 дней, далее по 1–2 мг/кг/день
Внутривенный иммуноглобулин	0,4 мг/день/кг в течение 4–5 дней
Плазмаферез + свежезамороженная плазма	2–3 л плазмы в течение 3–5 дней
Циклофосфамид	0,4–1 мг/м <sup>2</sup> в/в
Простациклин	5 нг/кг/день в течение 7 дней
Дефибротид	100–275 мг/кг/день не меньше 3 нед. или удвоенная доза перорально

Более предпочтительным представляется использование *низкомолекулярного гепарина*, т.к. он: а) обеспечивает хороший антикоагулянтный эффект; б) в меньшей степени нуждается в кофакторе (АТ III), когда в условиях КАФС угнетаются естественные антикоагулянтные пути; в) менее опасен с точки зрения развития ГИТ, т.к. низкомолекулярный гепарин (НМГ) практически не взаимодействует с тромбоцитами и PF4.

Противотромботическую активность НМГ длительное время связывали исключительно с преобладанием анти-Ха-активности над антитромбиновой активностью. Однако выяснилось, что только 30% противотромботической активности НМГ осуществляется через АТ III, а 70% — через эффекты, связанные с эндотелием, в частности с высвобождением естественного антикоагулянта TFPI. Активация TF является ключевым этапом развития коагуляции и воспаления и представляет важную часть патогенеза гнойно-септических заболеваний, КАФС, ДВС-синдрома, что объясняет эффективность применения НМГ при этих состояниях. В последнее время большое внимание уделяется изучению влияния НМГ на процессы воспаления и возможности его применения для лечения различных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, бронхиальную астму, аутоиммунные и сердечно-сосудистые заболевания. Так, по данным D. Varga и соавт. (1997), НМГ может с хорошим эффектом применяться для лечения бронхиальной астмы, учитывая его способности тормозить развитие аллергического воспаления под влиянием тучных клеток за счет ингибирования инфильтрации лейкоцитов и экспрессии TNF- $\alpha$ . При стабилизации состояния возможен переход на длительный прием варфарина.

Эффективность *глюкокортикоидов* обусловлена их способностью ингибировать развитие системного ответа на воспаление. С точки зрения изучения механизмов такого эффекта, весьма интересно исследование С.М. Weyand и соавт. (1997), которые на модели гигантоклеточного артериита у мышей показали способность глюкокортикоидов ингибировать экспрессию фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, ответственного за индукцию синтеза большинства медиаторов воспаления. Следует отметить, что сами по себе глюкокортикоиды не влияют на риск развития повторных тромбозов.

Применение *внутривенного иммуноглобулина* может быть эффективным в связи с его способностью блокировать связывание антител с рецепторами макрофагов, увеличивать T-клеточный супрессорный ответ и, возможно, уменьшать синтез и активировать разрушение циркулирующих IgG за счет связывания с ними путем антиидиотипического взаимодействия, регулировать продукцию цитокинов и активацию системы комплемента. Иммуноглобулин применяется также для лечения ТТП и особенно эффективен у пациентов с тромбоцитопенией. Применение иммуноглобулина противопоказано при дефиците IgA, поскольку в этом случае оно может спровоцировать анафилактическую реакцию. С осторожностью и по возможности в минимальных дозах следует применять иммуноглобулин у пациентов с поражением почек, т.к. у таких больных препарат может спровоцировать развитие почечной недостаточности. Особенно это касается лиц старше 65 лет, принимающих препараты с возможным нефротоксическим действием, и случаев сепсиса. Кроме того, при применении иммуноглобулина могут наблюдаться сильная головная боль, обусловленная развитием асептического менингита, и повышение вязкости крови, хотя развития тромбозов после инфузии иммуноглобулина не выявлено.

В последнее время появляется все больше данных в пользу применения **плазмафереза** при КАФС, что, возможно, связано с удалением АФА, провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, компонентов комплемента и других медиаторов воспаления, что препятствует прогрессированию воспалительного ответа, процессов коагуляции и повреждения тканей. Повторные сеансы плазмафереза оправданы при наиболее рефрактерных случаях КАФС, когда все другие методы общепринятой терапии не приносят положительного результата. Плазмаферез является терапией выбора при тромботической тромбоцитопенической пурпуре, патогенез и клинические проявления которой во многом сходны с КАФС. В недавнем исследовании G. Espinosa и соавт. (2004) было проанализировано 46 пациентов с микроангиопатической гемолитической анемией и циркуляцией АФА. В 26% случаев был выявлен гемолитико-уремический синдром, в 23% диагностирован КАФС, у 15% — острая почечная недостаточность, злокачественная гипертензия выявлена у 13%, ТТП — у 13% и HELLP-синдром — у 4%. Выздоровление наблюдалось у 34% пациентов при назначении кортикостероидов и в 70% случаев при применении плазмафереза.

Заместительная терапия **свежезамороженной плазмой** особенно необходима при явных признаках ДВС-синдрома и микроангиопатической гемолитической анемии (появление большого числа шистоцитов в периферической крови). Показано, что плазмаферез является наиболее эффективным методом терапии микроангиопатической гемолитической анемии, ассоциированной с АФС. При этом одна из основных целей заместительной терапии — восполнение уровня естественных антикоагулянтов, в первую очередь АТ III и РС. По данным R. Flamholz и соавт. (1999), уровень анти- $\beta_2$ -GPI-антител является маркером активности КАФС и эффективности плазмафереза. Эти же авторы свидетельствуют о неэффективности плазмафереза у пациентов с IgA-изотипом аКЛ.

С нашей точки зрения, весьма эффективными могут быть концентраты АТ III и РС. Так, **рекомбинантный APC (дротрекोगин)** обладает мощным антитромботическим (снижает уровень Д-димера), противовоспалительным (препятствует транслокации в ядро фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, что приводит к уменьшению продукции провоспалительных цитокинов и молекул адгезии на эндотелии) и профибринолитическим эффектами [Oral S.M. et al., 2003]. Его эффективность доказана у пациентов с тяжелым сепсисом в исследовании PROWESS [Bernard G.R. et al., 2001]. Дефицит протеина С при сепсисе (< 80%) от нормы ассоциируется с развитием ОРДС и худшим прогнозом. В связи с ключевой ролью системного воспалительного ответа в патогенезе КАФС, применение этого препарата обосновано и у пациентов с данным патологическим состоянием.

Сообщается об успешном применении фибринолитиков, простациклина, дефибротида, даназола, циклоспорина, азатиоприна и, наконец, спленэктомии в терапии КАФС.

Патогенетической основой применения **простациклина** является его способность к вазодилатации и ингибированию функции тромбоцитов, однако простациклин следует применять с осторожностью, учитывая наличие данных о возможном развитии «рикошетных» тромбозов. В литературе описан один успешный случай применения простациклина при КАФС (5 нг/кг/сут в течение 7 дней) [Kane D. et al., 1998]. Применение простациклина ингаляционно возможно у пациентов с ОРДС при жизнеугрожающей гипоксемии, несмотря на

рекомендуемую терапию, однако улучшения и выживаемость при этом показано не было [Zwissler B. et al., 1996].

Применение **фибринолитиков** не получило широкого распространения в связи с риском кровотечений. Возможными показаниями к фибринолитической терапии у пациентов с КАФС являются массивная тромбоэмболия легочной артерии с развитием шока и дисфункции правого желудочка, острый тромбоз средней мозговой артерии, артериальные тромбоэмболии, массивный тромбоз вен конечностей с угрозой развития гангрены, острый инфаркт миокарда.

Роль **циклофосфамида** заключается в предотвращении «ребаунд»-продукции патогенных аутоантител аутоагрессивными лимфоцитами после проведения сеансов плазмафереза и/или на фоне обострения СКВ, хотя его эффективность не была доказана в исследовании у 80 пациентов с КАФС [Asherson R.A. et al., 2001].

**Анкрод** представляет собой очищенную фракцию яда змеи (Malayan pit). Его введение способствует нормализации фибринолиза, продукции простаглицина и уровня активатора пламиногена. В связи с тем, что в условиях синдрома системного воспалительного ответа и ДВС-синдрома, которые являются неотъемлемой частью КАФС, происходит угнетение системы фибринолиза, применение анкрота является патогенетически обоснованным и может быть эффективным для терапии КАФС. Однако препарат был с успехом применен лишь у одного пациента [Dosekun A.K. et al., 1984]. В России анкрод не зарегистрирован.

**Дефибротид** представляет собой щелочную соль односпиральной молекулы ДНК, является агонистом аденозиновых рецепторов A1 и A2 и обладает анти-тромботическими свойствами. Кроме того, дефибротид оказывает модулирующее влияние на эндотелий путем различных механизмов:

- 1) увеличением продукции  $PGI_2$  и  $PGE_2$ ;
- 2) ингибированием синтеза лейкотриена B4 (LTB4), обладающего про-тромботическими свойствами;
- 3) стимуляцией фибринолиза вследствие ингибирования экспрессии PAI-1 и увеличения продукции t-PA;
- 4) уменьшением экспрессии ET-1;
- 5) подавлением системного воспалительного ответа путем ингибирования продукции цитокинов.

Важно, что при применении дефибротида содержание цитокинов возвращается к норме, тогда как при применении антагонистов TNF- $\alpha$  оно может снизиться до субминимальных значений, что может быть опасным у пациентов с мультиорганной недостаточностью. Кроме того, при применении антагонистов TNF- $\alpha$  выявляется статистически значимое повышение уровня антикардиолипидных IgG и IgM. Несмотря на то, что повышение уровня аКЛ не ассоциируется с увеличением числа тромботических осложнений, полностью исключить возможность их развития нельзя. Хотя в литературе приводится только одно описание применения дефибротида при КАФС, использование данного препарата представляется патогенетически обоснованным в связи с ведущей ролью эндотелиальной дисфункции при КАФС, и может быть весьма перспективным для терапии этого угрожающего состояния. Так, по данным A. Burcoglu-O'Ral и соавт. (2002), после 25 дней применения дефибротида у пациентов с КАФС, резистентных к препаратам первого и второго ряда, была достигнута ремиссия



и выявлена нормализация показателей активации эндотелия, включая PAI-1, TNF- $\alpha$ , ET-1, что подтверждает ключевую роль процессов воспаления и эндотелиальной дисфункции в патогенезе КАФС.

Случаев применения антицитокиновой терапии (инфликсимаб, анакинра, этанерсепт) не описано, однако, возможно, применение анти-TNF- $\alpha$ -терапии может быть эффективно в связи с наличием ССВО и у пациентов с КАФС. По мнению D. Егкан и соавт. (2003), применение антагонистов TNF- $\alpha$  показано при наличии развернутой картины ССВО, например при ОРДС.

Описано успешное применение у пациента с КАФС антител к CD-20 — **ритуксимаба** [Rubenstein E. et al., 2006]. Применение ритуксимаба при КАФС, рефрактерном к стандартной терапии, привело к быстрому улучшению состояния и восстановлению количества тромбоцитов.

Теоретически возможно применение и **других антикоагулянтных препаратов** (дипиридамол, тиклопидин, клопидогрел, гирудин, лепаирудин, аргатробан), однако на практике они не были испытаны у пациентов с КАФС. Так, гирудин является наиболее мощным естественным ингибитором тромбина и особенно эффективен для лечения ГИТ.

Важная роль отводится и неспецифической терапии, направленной на борьбу с проявлениями системного воспалительного ответа и мультиорганной недостаточности. При почечной недостаточности требуется проведение гемодиализа, ИВЛ — в случае дыхательной недостаточности, наиболее часто обусловленной развитием ОРДС, инотропная поддержка при нестабильной гемодинамике, антигипертензивная терапия в случае гипертензии, которая нередко выявляется при тромбозе почечных артерий и вен или при ТМА и требует агрессивной гипотензивной терапии. В случае гипотензии, связанной с развитием на фоне ССВО при дисфункции миокарда, микроангиопатии мелких сосудов миокарда, инфаркта надпочечников для инотропной поддержки показано применение глюкокортикоидов. У пациентов, находящихся на ИВЛ и получающих антикоагулянты, для профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта рекомендуется назначения блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина или ингибиторов протоновой помпы.

### 3.1.7. РОЛЬ КАФС В ПАТОГЕНЕЗЕ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

#### Клинический пример

Пациентка З., 24 года, 20.03.05 г. поступила в родильный дом с диагнозом: беременность 27–28 нед.; головное предлежание; гестоз (нефропатия); отягощенный акушерский анамнез.

Из анамнеза — данная беременность вторая. Первая беременность была 4 года назад и завершилась поздним самопроизвольным выкидышем на сроке 25 нед. Первая половина данной беременности протекала без осложнений. Во второй половине появилась пастозность голеней, одутловатость лица. При УЗИ выявлено преждевременное созревание плаценты. В связи с нарастанием отечного синдрома и появлением белка в моче, 20.03 больная была направлена в родильный дом для проведения терапии в условиях стационара.

**25.03 в 16.00** в родильный дом больная пришла самостоятельно. При поступлении — состояние средней степени тяжести. АД — 120/80 мм рт.ст. Пульс — 88 уд./мин. Голова не болит. Зрение ясное. Носовое дыхание не затруднено, шевеление плода ощущает.

Поставлен диагноз: беременность 27 нед.; головное предлежание; нефропатия средней степени тяжести; анасарка; фетоплацентарная недостаточность, компенсированная форма; отягощенный акушерский анамнез. В анализах при поступлении: Hb — 136 г/л, Ht — 40%, общий белок — 78,7 г/л, белок в моче — 1,97 г/л.

Больная переведена в отделение патологии беременных для обследования и проведения терапии, направленной на улучшение реологических свойств крови и маточно-плацентарного кровотока в течение 24 ч и решения вопроса об экстренном родоразрешении.

**26.03 в 18.00** произошел приступ эклампсии. Артериальное давление — 190/110 мм рт.ст., пульс — 110 уд./мин, ЧДД — 24 в минуту. После предоперационной подготовки: инфузионная терапия в объеме 900,0 мл, из которых 500,0 мл составляла свежезамороженная плазма (СЗП), было проведено малое кесарево сечение в экстренном порядке. Извлечена глубоко недоношенная девочка (масса тела 980,0 г, рост 34 см).

Учитывая тяжесть состояния, продолжена ИВЛ в режиме гипервентиляции. Была проведена инфузионная терапия, включая СЗП, антиагрегантная, противотромботическая терапия НМГ, гипотензивная, седативная, диуретическая, утеротоническая, антибактериальная терапия, назначен дексаметазон.

**27.03 с 20.00** отмечено нарастание дыхательной недостаточности — одышка, ЧДД — 26–28 в минуту, в легких — влажные хрипы. Глазное дно — отека сетчатки нет, артерии сужены. В связи с начинающимся альвеолярным отеком легких больная вновь переведена на ИВЛ. Продолжена комплексная интенсивная терапия гестоза, направленная на устранение метаболических нарушений, водно-электролитных изменений, коррекцию кислотно-щелочного баланса.

**28.03** АД — 130/80 мм рт.ст., пульс — 80–100 уд./мин, ЦВД — 200–250 мм вод.ст., отеки уменьшились, в легких хрипов нет. Проводилась стимуляция кишечника — без эффекта. Подключено лечение ингибиторами протеиназ — гордокс по 100 тыс. ЕД 4 раза в сутки в течение 4 дней. Заключение ЭКГ: неполная блокада левой ножки пучка Гиса, изменения миокарда.

**29.03** в связи с крайне тяжелым состоянием, обусловленным тяжелой формой гестоза, в связи с развитием дыхательной недостаточности, периферических отеков решено провести плазмафильтрацию с дефицитом жидкости 1,5–2 л.

**30.03** сохранялось крайне тяжелое состояние. Артериальное давление — 110/70 мм рт.ст., пульс — 90–100 уд./мин, ритм синусовый, ЦВД — 400 мм вод.ст.

**31.03** (на 5-е сутки), учитывая адекватное самостоятельное дыхание, наличие сознания, стабильных показателей гемодинамики, удовлетворительный диурез, произведена экстубация трахеи. Состояние тяжелое, стабильное, с положительной динамикой. Больная в сознании, контактна, адекватна. Очаговой неврологической симптоматики нет. АД — 120/80 мм рт.ст. ЧСС — 100 уд./мин, ЧДД — 18 в минуту.

**1.04** — состояние стабильное, средней степени тяжести. АД — 130/80 мм рт.ст., пульс — 84–90 уд./мин, перистальтика отчетливая, диурез адекватный. *В моче:* белок — 1,65 г/л, лейкоциты — 5–6 в п./зр., глюкозы нет. *Общий анализ крови:* Hb — 68 г/л, Ht — 20%, лейкоциты —  $13,8 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты —  $156 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 60 мм/ч. *Биохимический анализ крови:* общий белок — 73 г/л, мочевины — 7,4 ммоль/л, глюкоза — 4,4 ммоль/л, альбумины — 37 г/л. *Гемостазиограмма:* АЧТВ — 27 с, ПИ — 75%, фибриноген — 2,44 г/л.

Был проведен *скрининг на АФА:* 1) аКЛ — IgM-положительный, IgG-отрицательный; 2) антитела к фосфатидилсерину — IgM-слабоположительный, IgG-отрицательный; 3) антитела к фосфатидилэтаноламину — IgM-положительный, IgG-отрицательный; 4) антитела к фосфатидилхолину — IgM-резкоположительный, IgG-отрицательный. Проведено исследование на генетические формы тромбофилии: мутации в гене протромбина G20210A, мутации MTHFR C677T, мутации FV Leiden обнаружены не были.

**2.04** переведена во второе акушерское отделение, где была продолжена терапия НМГ (фраксипарин), антибактериальная терапия, терапия препаратами, улучшающими

мозговое кровообращение. Диурез положительный. АД — 120/80 мм рт.ст. Швы сняты на 9-е сутки, заживление первичным натяжением. Антибиотики отменены на 10-е сутки.

**12.04** больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Очень актуальной и важной остается проблема диагностики КАФС, которая немыслима без определения АФА. Поэтому оно должно быть обязательным у всех беременных с гестозами, привычным невынашиванием, начальными проявлениями гнойно-септических заболеваний. У беременных с АФС наиболее целесообразной является ранняя патогенетическая противотромботическая терапия с применением НМГ, что позволяет осуществить профилактику потерь плода и тромботических осложнений, обеспечить более адекватное развитие плаценты и плода, а также предотвратить развитие КАФС.

Мы приводим клинический пример ведения предродового периода и родов у пациентки с перенесенным ранее КАФС. Этот случай представляет большой интерес, поскольку в мировой литературе мы не встретили описания аналогичного случая, а к тому же еще не были разработаны рекомендации по ведению беременности у пациенток с перенесенным КАФС.

### Клинический пример

Пациентка С., 23 лет, обратилась за консультацией в нашу клинику 19.05.05 г. при сроке беременности 12 нед.

*Из анамнеза* пациентки известно, что ее с юности беспокоит головная боль, резистентная к спазмолитикам и анальгетикам. Осенью 2003 г. возникли эпизоды резкого снижения памяти, переходящие нарушения зрения, судороги; в декабре 2003 г. на коже рук, ног, груди, живота появилось сетчатое ливедо. В это же время развилась клиническая картина ТГВ правой голени: болезненность и отек в области правой голени. Были получены отрицательные результаты тестов на наличие ВА с ядом гадюки Рассела и антикардиолипиновые антитела, однако в высоком титре были выявлены антитела IgG к  $\beta_2$ -GPI (90 МЕ/мл при норме менее 10 МЕ/мл). На основании клинической картины поражения ЦНС, ТГВ правой голени, наличия ливедо и исходя из лабораторных критериев (высокие титры анти- $\beta_2$ -GPI) *был поставлен диагноз: АФС. Проводилась терапия* с применением антикоагулянтов и антиагрегантов.

В январе 2004 г. у пациентки внезапно возникло резкое уменьшение количества мочи, развилась гематурия. Появилась болезненность в области носовой перегородки, носовые кровотечения. Был диагностирован асептический некроз головки бедренной кости. Отмечалось усиление головной боли, эпизоды дезориентации, резкое снижение памяти. Кроме того, одновременно наблюдалось развитие синдрома Рейно, тромбоза сосудов глазного дна и слизистой оболочки носа, поражения кожи в виде ливедо. Таким образом, у пациентки на фоне первичного АФС в течение нескольких дней развилась клиническая картина множественных тромбозов с формированием мультиорганной недостаточности, включающей поражение ЦНС, появление острой почечной недостаточности и гематурии вследствие ТМА, развитие асептического некроза головки бедренной кости. В данном случае можно говорить о развитии КАФС у пациентки с первичным АФС. *Критерием диагноза КАФС* явилось развитие полиорганной недостаточности за короткий промежуток времени (менее 1 нед.) у пациентки с ранее установленным диагнозом АФС.

*Проводилось лечение* кортикостероидами внутрь в максимальной дозе 30 мг/сут в течение месяца, было проведено 2 сеанса пульс-терапии метипредом по 500 мг в течение 3 дней подряд в сочетании с циклофосфаном по 800 мг однократно. Назначена терапия: тромбоАСС, клексан в дозе 60 мг/сут в течение 6 нед. с последующим переходом на варфарин при подержании МНО в пределах 2–3.

Настоящая беременность была для пациентки крайне желательна, т. к. от нее зависело сохранение семьи. В женской консультации пациентке было предложено прервать беременность, учитывая наличие в анамнезе КАФС с развитием полиорганной недостаточности. Однако в связи с настойчивым желанием пациентки и ее близких сохранить беременность больная была консультирована в нашей клинике, специализирующейся на изучении проблем генетических тромбофилий и АФС.

При обследовании обращало на себя внимание повышение уровня Д-димера до 3 мкг/мл, что в 6 раз превышает нормальные значения (0,5 мкг/мл) и свидетельствует о чрезвычайно выраженном состоянии гиперкоагуляции. Отмечалось отсутствие положительной пробы на ВА и нормальный уровень антикардиолипиновых антител. Не было выявлено антител к аннексину V и протромбину. Обнаружено повышение титра антител к  $\beta_2$ -GPI до 16 МЕ/мл. Кроме того, выявлено повышение уровня гомоцистеина до 30 ммоль/л при норме менее 15 ммоль/л.

При исследовании на наличие генетических форм тромбофилий мутации FV Leiden и полиморфизма гена протромбина G20210A выявлено не было. Были обнаружены гетерозиготная форма мутации MTHFR C677T, гетерозиготная форма полиморфизма I/D в гене тканевого активатора плазминогена, гетерозиготная форма полиморфизма в гене PAI-1 (675 4G/5G), в гене фибриногена (455G/A) и в гене фактора XII, а также в гене гликопротеина Gp-IIIa тромбоцитов (1565 T/C).

*Был поставлен диагноз:* беременность 12 нед. на фоне отягощенного анамнеза (катастрофическая форма АФС с полиорганной недостаточностью и некрозом головки бедренной кости), сочетанная форма тромбофилии (сочетание приобретенной и наследственной формы тромбофилии), гипергомоцистеинемия.

*Назначена терапия:* фолиевая кислота (4 мг/сут), Магне-В<sub>6</sub>, клексан под контролем уровня Д-димера. Начальная доза клексана составила 60 мг/сут, а максимальная суточная доза клексана — 90 мг/сут. Эффективность терапии оценивалась по уровню Д-димера и состоянию маточно-плацентарного кровотока путем доплерографии. Уже через неделю уровень Д-димера снизился до 1,5 мкг/мл. Нарушения кровотока у матери и у плода выявлено не было. Принимая во внимание возможное развитие ГИТ, проводилась постоянная оценка количества тромбоцитов. За весь период применения клексана признаков ГИТ отмечено не было. На фоне проводимой терапии беременность протекала благоприятно, без осложнений. На 40-й неделе беременности произведено родоразрешение путем кесарева сечения по Joel-Cohen. Операция прошла без осложнений, кровопотеря составила 600 мл. Извлечен ребенок с массой тела 3050 г, ростом 50 см, 9 баллов по шкале Апгар. За 2 дня до операции доза клексана была уменьшена до 60 мг/сут. Последняя инъекция препарата произведена за 24 ч до операции. Терапия клексаном была возобновлена через 3 ч после операции в дозе 30 мг/сут. После операции в течение 2 дней была продолжена терапия клексаном в дозе 30 мг/сут с последующим переходом на дозу 60 мг/сут в течение 2 мес.

### *Обсуждение*

1. Проведенные исследования позволили выявить у пациентки мультигенную тромбофилию, затрагивающую преимущественно фибринолитическое звено гемостаза. При этом повреждения фибринолитической системы у пациентки обуславливают сразу несколько механизмов: дисфибриногемия, Хагеман-зависимый гипофибринолиз (мутация гена FXII), уменьшение активности эндогенного фибринолиза вследствие наличия наследственного дефицита t-PA и активации экспрессии PAI-1 вследствие наличия полиморфизма 675 4G/5G PAI-1. Такое выраженное нарушение функций фибринолитической системы приводит к невозможности адекватного ответа на протромботические стимулы и развитие повышенной предрасположенности к тромбозам. Сочетание приоб-

ретенной тромбофилии, обусловленной АФС, с генетическими дефектами гемостаза существенно утяжеляет течение патологического процесса. При этом увеличивается риск декомпенсации системы гемостаза и развития КАФС.

В этой связи патогенетические механизмы формирования катастрофической формы АФС и полиорганной недостаточности требуют некоторого пересмотра. Ретроспективно можно сделать вывод о возникновении КАФС у данной пациентки на фоне генетической тромбофилии. То есть, как мы считаем, можно говорить о ключевой роли генетических форм тромбофилии в декомпенсации системы гемостаза, что клинически проявилось развитием КАФС и полиорганной недостаточности [Makatsariya A. et al. 2006]. Наши выводы согласуются также с данными R.A. Asherson, который в апреле 2005 г. в Тутцинге (Германия) впервые внес коррективы в связи с открытием роли дефицита РС в дополнение к АФА в генезе КАФС [Katzav A. et al., 2005]. Наши исследования показали, что и другие формы тромбофилии являются ключевым звеном в патогенезе формирования катастрофической формы АФС.

Таким образом, КАФС может развиваться на фоне генетической тромбофилии, частота которой в популяции, по обобщенным данным мировой литературы, составляет 15–20%. Иными словами, АФС обладает синергичным эффектом с генетически обусловленными тромбофилиями в отношении развития тромботических осложнений и связанной с ними полиорганной недостаточности при КАФС.

Суммируя современные знания о патогенезе КАФС, можно сделать вывод, что при наличии АФС и генетически обусловленной тромбофилии нередко под влиянием различных провоцирующих факторов (беременность, инфекция, отмена оральных антикоагулянтов, прием ОК) создаются условия для декомпенсации системы гемостаза. При этом происходит формирование системного воспалительного ответа и протромботического фенотипа с развитием системной эндотелиальной дисфункции и ДВС-синдрома. Эти процессы являются патогенетической основой для развития полиорганной недостаточности (рис. 3.3).

2. Безусловно, сохранение беременности при наличии в анамнезе КАФС с развитием полиорганной недостаточности представляло большой риск, но, исходя из ведущей роли микротромбозов в системе микроциркуляции в патогенезе КАФС, была назначена пробная терапия с применением клексана, фолиевой кислоты, Магне-В<sub>6</sub>, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот. Снижение уровня Д-димера и хорошее самочувствие пациентки свидетельствовали об эффективности данной терапии. Контроль количества тромбоцитов не выявил признаков возникновения ГИТ. Это позволило продолжить проводимую терапию.

3. Отсутствие нарушения плодового кровотока явилось благоприятным фактором для нормального течения гестационного процесса и развития плода и позволяет предполагать отсутствие плодовой формы тромбофилии. При рождении циркуляции АФА в крови плода выявлено не было.

4. Ранняя диагностика и начало адекватной терапии являются критически для исхода КАФС. Следует отметить, что серологическое выявление маркеров АФС или обнаружение ВА требует времени или часто невозможно, а порой на фоне прогрессирующих тромбозов результаты лабораторных исследований могут быть отрицательными. Кроме того, серологические исследования могут быть мало информативными вследствие предшествующего лечения глюкокор-



Рис. 3.3. Патогенетические механизмы развития полиорганной недостаточности при катастрофической форме АФС

тикоидами и цитостатиками. Таким образом, установление диагноза КАФС в соответствии с имеющимися на сегодня международными критериями в клинике часто является очень сложной задачей. Однако уже при подозрении на КАФС незамедлительно должна быть начата адекватная терапия.

Учитывая, что КАФС является тромбофилическим расстройством с характерной распространенной микроваскулопатией, патогенетически обоснован-

ной представляется терапия с использованием антикоагулянтов. Кроме того, терапия должна быть направлена на предотвращение образования и циркуляции медиаторов системного воспалительного ответа и тканевых повреждений (АФА, цитокинов, продуктов активации комплемента, АЭАТ). Таким образом, знания о патогенезе КАФС позволяют утверждать, что эффективная терапия и профилактика КАФС возможны лишь при одновременном влиянии на процессы воспаления и коагуляции.

Препаратом выбора сегодня является НМГ, обладающий антикоагулянтными свойствами и противовоспалительной активностью. Более предпочтительным представляется использование низкомолекулярного гепарина, т.к.: а) он обеспечивает хороший антикоагулянтный эффект; б) в меньшей степени нуждается в кофакторе (АТ III), когда в условиях КАФС угнетаются естественные антикоагулянтные пути; в) в меньшей степени сопряжен с опасностью развития ГИТ, т.к. НМГ практически не взаимодействует с тромбоцитами и PF4. В последнее время пристальное внимание уделяется изучению влияния НМГ на процессы воспаления. Так, показана способность НМГ ингибировать адгезию лейкоцитов и экспрессию TNF- $\alpha$ . Итак, эффективность НМГ в терапии КАФС обусловлена не только его антикоагулянтными свойствами, но и противовоспалительной активностью.

В описанном случае адекватная терапия с применением НМГ, позволила избежать осложнений беременности у пациентки с крайне тяжело протекающим АФС.

5. У всех беременных с АФС и наследственной тромбофилией наиболее целесообразной является ранняя патогенетическая противотромботическая и противовоспалительная терапия с применением НМГ. Указанный подход позволяет осуществить профилактику потерь плода и тромботических осложнений, обеспечить более адекватное развитие плаценты, провести профилактику развития внутриутробной задержки развития плода, а также предотвратить развитие самого грозного осложнения АФС — катастрофической формы АФС.

У пациентки в приведенном выше описанном клиническом примере, благоприятный исход стал возможным только благодаря терапии НМГ и детоксикационной терапии. Только антикоагулянты имеют решающее значение в предотвращении смерти больных с КАФС. Анализ всех случаев КАФС показывает, что лучшие результаты терапии были получены при комбинации антикоагулянтов, кортикостероидов, заместительной терапии свежезамороженной плазмой и внутривенного введения иммуноглобулина. Если имеется подозрение на КАФС, терапия должна быть начата незамедлительно.

6. КАФС может быть значительно более распространенным явлением, чем на сегодня принято считать. Мы считаем, что такие типично акушерские осложнения, как тяжелые формы гестоза, HELLP-синдром, ПОНРП, кровотечения, ДВС-синдром могут быть проявлением КАФС. Как уже детально было описано выше, КАФС характеризуется мультиорганным поражением и вовлечением всех органов и систем с развитием полиорганной недостаточности. Во время беременности появляется 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 том числе и акушерскими кровотечениями и септическими осложнениями. На сегодняшний день значение генетических форм тромбофилии и АФС в патогенезе акушерских осложнений является общепризнанным, более того, акушерские осложнения являются одним 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.

### 3.1.8. ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ КАФС

Пациенты с АФС составляют группу очень высокого риска тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде. Даже минимальные инвазивные вмешательства (биопсия, кюретаж, экстракция зуба) могут спровоцировать развитие КАФС. Согласно данным D. Erkan и соавт. (2003), у 40% пациентов развитие КАФС было спровоцировано хирургическим вмешательством. Основными причинами развития тромботических осложнений в связи с хирургическими вмешательствами являются повреждение сосудистой стенки, стаз крови и отмена непрямых антикоагулянтов.

Рекомендации по профилактике КАФС в периоперационном периоде были разработаны D. Erkan и соавт. (2002). Они включают следующие положения:

1. Дооперационное обследование:
  - оперативное вмешательство крайне нежелательно при наличии АФС;
  - при уровне тромбоцитов более 100 000/мкл специфическая терапия не требуется;
  - тромбоцитопения не предотвращает развитие тромбозов.
2. Ведение пациентов во время операции:
  - свести к минимуму внутрисосудистые вмешательства;
  - обеспечить эластическую компрессию для предупреждения явлений стаза в дистальных участках сосудистого русла.
3. Назначение антикоагулянтов:
  - свести к минимуму период, в течение которого приостанавливается антикоагулянтная терапия;
  - при отсутствии хирургических противопоказаний как можно раньше возобновить антикоагулянтную терапию в послеоперационном периоде, учитывая, что у пациентов с АФС возможно развитие тромбозов, несмотря на применение стандартных адекватных схем антикоагулянтной терапии;
  - применять антикоагулянты в дозах выше стандартных, т. к. у пациентов с АФС последние могут быть недостаточно эффективными.

В период отмены непрямых антикоагулянтов необходимо парентеральное введение антикоагулянтов, предпочтительно НМГ, в адекватных дозах. Применение НМГ также необходимо и у женщин с приобретенной (АФС) и наследственной тромбофилией, как во время беременности, так и минимум в течение 6 нед. после родов. Несмотря на то что КАФС довольно редко ассоциируется с обострением СКВ, в этом случае также показано применение НМГ.



Кроме того, необходимо внимательно относиться к лечению любого инфекционного заболевания, применяя адекватную антибиотикотерапию. Следует также помнить, что при АФС категорически противопоказано применение ОК и заместительной гормональной терапии.

### 3.1.9. ПРОГНОЗ

Прогноз при КАФС во многом зависит от того, насколько рано поставлен диагноз и начата агрессивная терапия. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, смертность при КАФС достигает 50%. Случаев рецидива КАФС не выявлено. По данным D. Erkan и соавт. (2003), у 66% пациентов, перенесших КАФС и постоянно принимающих антикоагулянтную терапию, не отмечается рецидива тромбозов. У 26% пациентов выявляется развитие симптомов, ассоциированных с АФС, однако КАФС повторно не развивается. Смертность среди этих пациентов составила 25%. При этом рецидив тромбозов наблюдался, несмотря на антикоагулянтную терапию, у 23% пациентов. Повторное развитие КАФС выявлено только у 5 пациентов. Провоцирующими факторами в этих случаях явились инфекция и травма.

На сегодня применение варфарина с целью профилактики тромбозов у пациентов с АФС является общепризнанным. Применение непрямых антикоагулянтов требует тщательного клинического и лабораторного контроля, т.е. отслеживания геморрагических осложнений и определения протромбинового времени. Для стандартизации результатов следует использовать МНО, характеризующее отношение ПВ пациента к стандартному с учетом влияния используемого в тесте тромбопластина. Так, при наличии одного эпизода венозного тромбоза в анамнезе следует в соответствии с международными рекомендациями, принимать варфарин в дозах, обеспечивающих поддержание МНО на уровне 2–3, в случае рецидива тромбозов — 3–4. Пациентам, перенесшим КАФС, рекомендуется принимать максимально возможные дозы антикоагулянтов, хотя преимущества такого подхода не были подтверждены в проспективных исследованиях. В то же время при МНО > 4 не отмечается улучшения терапевтического эффекта в плане профилактики тромботических осложнений, однако возрастает риск кровотечений.

В комбинированную терапию у пациентов с КАФС возможно включить также аспирин и статины. По сравнению с другими препаратами, ингибирующими агрегацию тромбоцитов (клопидогрел, тиклопидин), аспирин обладает более слабой антиагрегантной активностью. Это свидетельствует о наличии дополнительных механизмов действия аспирина, препятствующих развитию тромбозов. Предполагается, что аспирин, ингибируя активность тромбоцитов, препятствует экспрессии отрицательно заряженных ФЛ на их поверхности и, следовательно, продукции АФА. Кроме того, согласно данным экспериментальных исследований, аспирин обладает рядом ЦОГ-независимых эффектов:

- ◆ снижает уровень ряда медиаторов воспаления: ICAM-1, MCP-1, TNF- $\alpha$  и других цитокинов;
- ◆ предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции;
- ◆ стабилизирует атеросклеротическую бляшку, угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов сосудистой стенки за счет подавления синтеза TGF- $\beta$ ;

- ◆ предотвращает окисление ЛПОНП;
- ◆ снижает уровень С-реактивного белка.

Таким образом, применение аспирина является патогенетически оправданным в связи с наличием у него противотромботических и противовоспалительных свойств.

Уникальные противовоспалительные свойства выявлены также и у статинов. Так, флувастатин дозозависимо угнетает адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, блокирует экспрессию КМА (ICAM-1, E-селектина) и провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6), вызванную АФА, цитокинами и ЛПС. Другими возможными мишенями действия статинов являются: подавление хемотаксиса моноцитов вследствие подавления продукции MCP-1; снижение прокоагулянтной активности за счет уменьшения экспрессии TF на моноцитах и эндотелии, а также за счет уменьшения продукции TXA<sub>2</sub>, PAI-1 и увеличения синтеза t-PA; регуляция сосудистого тонуса путем увеличения синтеза NO и снижения — ET-1. По данным исследования Minogi и соавт. (2001), положительный эффект статинов может быть связан с их способностью предупреждать активацию эндотелия под действием анти- $\beta_2$ -GPI-антител. Учитывая важную роль оЛПНП в патогенезе АФС, большое значение имеют антиоксидантные свойства статинов (снижают чувствительность ЛПНП к перекисному окислению, подавляют захват оЛПНП макрофагами за счет ингибирования экспрессии рецепторов ЛПНП на эндотелии). Способность статинов предотвращать эндотелиальную дисфункцию, связанную с воздействием АФА и других провоспалительных стимулов, во многом обусловлена способностью этих препаратов блокировать связывание фактора транскрипции NF-kB с ДНК. Известно, что статины снижают риск ИМ, инсульта, ТГВ — характерных клинических проявлений АФС. Таким образом, необходимо проведение серьезных исследований для определения эффективности статинов для лечения АФС.

Сегодня предсказать развитие КАФС у пациентов с АФС не представляется возможным. Возможно, будущие генетические исследования у пациентов с КАФС позволят установить факторы, предрасполагающие к развитию этого тяжелейшего осложнения. Так, необходимо исследовать возможную предрасположенность к КАФС у пациентов с определенным профилем HLA и при наличии наследственных тромбофилий. Необходима также разработка новых подходов к терапии КАФС, что возможно только при дальнейшем изучении патогенетических механизмов этого состояния. На сегодня ясно, что клиническая картина КАФС обусловлена не только развитием множественных тромбозов, но и массивным повреждением тканей и неконтролируемым выбросом цитокинов с формированием системного ответа на воспаление. Таким образом, эффективными для лечения КАФС будут такие лекарственные средства, которые способны блокировать одновременно оба патогенетических механизма этого заболевания — прокоагулянтный и провоспалительный.

Крайне важным, с нашей точки зрения, является определение АФА у пациентов с такими жизнеугрожающими состояниями, как ДВС-синдром, сепсис, тяжелые акушерские осложнения ПОНРП, гестозы, HELLP-синдром, т. к. они могут быть проявлением КАФС. Это поможет своевременно установить диагноз КАФС и незамедлительно начать оптимальную разработанную на сегодняшний день терапию. Весьма интересным представляется вопрос о возможной ассо-

циации АФА с повышенным риском развития полиорганной недостаточности и худшими исходами у пациентов с различными критическими состояниями.

На протяжении многовекового развития медицинской науки каждое поколение врачей и ученых сталкивалось с загадочными, часто неизлечимыми заболеваниями, уносившими множество человеческих жизней.

КАФС является заболеванием, объединившим в себе иммунологические и гемостазиологические аспекты, и служит одним из проявлений синдрома системного ответа на воспаление — универсальной реакции организма. Так, в XVI в. Европу поразила эпидемия сифилиса. Тогда же родилось всемирно известное изречение «кто поймет сифилис, познает всю медицину». Деятнадцатый век ознаменовался небывалым распространением туберкулеза, в XX в. перед учеными встала задача разгадки патогенеза аутоиммунных заболеваний (СКВ). СПИД, впервые открытый в начале 80-х годов XX в., по праву можно назвать бичом нашего времени. КАФС является достаточно редкой патологией, но представляет собой тяжелейшее проявление АФС, часто приводящее к летальному исходу. Разгадка патогенеза и разработка эффективного лечения КАФС — задачи будущего.

## **3.2. ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ (ГИТ)**

### **3.2.1. ПОНЯТИЕ О ГИТ**

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения — редкое, но тяжелейшее осложнение терапии гепарином, ведущее к развитию тяжелых форм венозных и/или артериальных тромбозов иммунного генеза. Кажется парадоксальным, что противотромботический препарат, отнесенный World Health Organization (1997) к категории «жизненно важных» в силу его немедленной антикоагулянтной активности, простоты лабораторного мониторинга и дешевизны, является причиной столь тяжелого, порой катастрофического, тромботического синдрома, когда, по сути, этот препарат призван предотвращать тромбообразование.

Как и АФС, ГИТ — клинико-патологический синдром, который подразумевает:

- 1) одно и больше необъяснимых клинических проявлений в процессе гепаринотерапии (чаще тромбоцитопения с тромбозом или без такового);
- 2) гепаринзависимые антитела (ГЗА), обнаруживаемые лабораторно.

ГИТ кажется абсолютно парадоксальным состоянием; помимо того, что оно возникает на фоне антикоагулянтной терапии, в условиях значительной тромбоцитопении развиваются именно тромботические, а не геморрагические осложнения, кроме того, переливание тромбоцитной массы у таких пациентов повышает риск тромбозов.

Одной из главных проблем, стоящих перед клиническими врачами в случае развития гепарин-индуцированных тромбозов, является и то, что терапия их сложна, поскольку рутинная антикоагуляция (с использованием варфарина) неприемлема и может привести к катастрофическим результатам.

Все это лишний раз свидетельствует о необходимости знаний о причинах, патогенезе, клинике и лечении ГИТ у широкого круга клинических врачей,

включая не только гематологов и гемостазиологов, но и акушеров-гинекологов, кардиологов, терапевтов и хирургов.

### 3.2.2. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ

В 1957 г. на V Научной Встрече Международного общества ангиологов в Нью-Йорке два врача — Rodger E. Weismann, 43-летний хирург, профессор из Dartmouth Medical School, и Richard W. Tobin — представили 3-летний опыт наблюдения неожиданного развития периферического артериального эмболизма в процессе системной антикоагуляции гепарином у 10 пациентов из Mary Hitchcock Memorial Hospital (Ганновер, штат Нью-Хемпшир). Эти авторы описали эмболы как «необычно длинные, цилиндрической формы, беловато-сероватого цвета, мягкие». Гистологически эмболы состояли в основном из фибрина, тромбоцитов и лейкоцитов; эритроциты встречались крайне редко. Состав этих эмболов отличался от состава тромбов сердца, которые имели темно-красный цвет и содержали достаточное количество клеточных элементов крови в нормальной пропорции. Это позволило исследователям предположить, что источником эмболов был аортальный тромбоцитарно-фибриновый тромб.

Согласно наблюдениям R.E. Weismann и R.W. Tobin, начало артериального эмболизма приходилось на 7–15-й день терапии гепарином. Множественные тромбоэмболии произошли у 9 пациентов, из них 6 человек умерли в результате этих осложнений, а 2 пациента перенесли обширные ампутации. Поскольку клинически тромбоэмболические осложнения появились отсрочено после начала гепаринотерапии, исследователи склонились к мысли, что имеет место иммунная реакция.

Также было отмечено, что дальнейший эмболизм прекращался при отмене гепарина. На основании собственных наблюдений хирурги рекомендовали быстро уменьшать дозу гепарина, а по возможности и отменять препарат, если подозревается на фоне его применения образование тромбоцитарно-фибриновых тромбов аорты. Кроме того, рекомендовалось агрессивное хирургическое вмешательство и удаление тромбов, т. к. это позволяло в ряде случаев сохранить пациентам конечности.

Таким образом, R.E. Weismann и R.W. Tobin впервые сформулировали клиническую дилемму: притом, что пациентам была необходима антикоагуляция, назначение гепарина усугубляло дальнейшую тромбоэмболию, что порождало мнение о тщетности терапии гепарином.

Сообщение R.E. Weismann и R.W. Tobin было воспринято участниками Встречи весьма скептически, поскольку ни один из членов Научной Встречи не располагал подобными наблюдениями в своей практике.

Однако несколькими годами позже Brook Roberts и его коллеги из Университета штата Пенсильвания в Филадельфии также описали пациентов с парадоксальными, необъяснимыми артериальными эмболиями на фоне гепаринотерапии. В течение 9 лет подобные осложнения были зарегистрированы у 11 пациентов. Все эти пациенты получали гепарин в течение 10 дней и более до появления артериальной эмболии. B. Roberts также отмечал нестандартный состав сгустков: они были бледные и состояли в основном из фибрина и тромбоцитов. У всех пациентов развились множественные эмболии. Из четырех смер-

тей три были связаны с эмболией церебральных сосудов и одна — с эмболией мезентериальной артерии.

Научная группа В. Roberts попыталась выяснить патогенез эмболии аорты тромбоцитарно-фибриновыми сгустками, которая встречалась чаще, чем тромбоз эмболия сердца. Более того, высказывалось предположение, что тромб изначально формировался в области повреждения аорты.

В. Roberts и соавт. также предположили, учитывая отсроченность тромбоземболических осложнений, что имеет место иммунная реакция, которая основана на взаимодействии типа антиген-антитело в результате появления так называемого *антигепаринового фактора*.

Следующим важным этапом в истории развития представлений о патогенезе ГИТ было открытие, что у пациентов с тромбоземболическими осложнениями на фоне гепаринотерапии отмечается падение количества тромбоцитов. До 1970 г. подсчет количества тромбоцитов не был рутинным лабораторным анализом. Однако в 1969 г. у 78-летнего пациента с раком простаты и тромбоземболией легочной артерии (ТЭЛА) Natelson и соавт. отметили значительное падение количества тромбоцитов к 10-му дню гепаринотерапии. Правда, здесь ирония судьбы заключалась в том, что в этом случае парадоксальные тромбозы не развились. А поскольку, помимо этого, отмечались признаки ДВС-синдрома (снижение уровня фибриногена  $< 0,5$  г/л, фибрина/фибриногена), то падение количества тромбоцитов расценили как тромбоцитопению потребления, характерную для ДВС. Однако обращает на себя внимание тот факт, что исследования *in vitro* показали снижение количества тромбоцитов в цитратной плазме пациента при добавлении гепарина. А это указывало на причинно-следственную связь между гепаринотерапией и тромбоцитопенией.

Существование связи между тромбоцитопенией, гепаринотерапией и тромбоземболизмом было признано только после исследований, проведенных сосудистым хирургом D. Silver и двумя резидентами клиники — G.R. Rhodes и R.H. Dixon. Они представили, помимо клинических проявлений, лабораторные подтверждения указанной взаимосвязи. У первых двух пациентов, описанных D. Silver и соавт., развилась тяжелая тромбоцитопения ( $8 \times 10^6$ /л и  $10 \times 10^6$ /л соответственно) наряду с инфарктом миокарда, петехиальной сыпью и гепаринорезистентностью. После отмены гепарина количество тромбоцитов восстанавливалось до нормальных значений, тогда как при возобновлении гепаринотерапии через 1 нед. после восстановления количества тромбоцитов вновь быстро развивалась тромбоцитопения.

Иммунный генез синдрома был подтвержден лабораторно.

Во-первых, было обнаружено повышенное потребление тромбоцитов, о чем свидетельствовало повышение количества мегакариоцитов, а также немедленное развитие тромбоцитопении после возобновления гепаринотерапии.

Во-вторых, у обоих пациентов была подтверждена циркуляция некой субстанции, активирующей тромбоциты: сыворотка пациентов (но не контрольная сыворотка) вызывала агрегацию донорских нормальных тромбоцитов в присутствии гепарина.

В-третьих, агрегирующая субстанция была идентифицирована как IgG путем фракционирования плазмы пациентов, что продемонстрировало наличие гепаринзависимой, комплемент-фиксированной активности IgG-фракции.

Последующие наблюдения позволили в 1977 г. G.R. Rhodes и соавт. заявить, что ГИТ — это отличный от других специфичный синдром. Таким образом, впервые была выдвинута концепция иммунообусловленного гиперкоагуляционного состояния, предрасполагающего к развитию тромбоэмболизма в ассоциации с тромбоцитопенией.

Следующий этап исследований патогенеза ГИТ был посвящен изучению антител. В 1975 г. Fratantoni и соавт. описали пациента с тяжелой тромбоцитопенией ( $4 \times 10^6$ /л) и ТЭЛА, развившейся после назначения терапевтической дозы гепарина с целью терапии ТГВ. После отмены препарата количество тромбоцитов нормализовалось. *In vitro*-исследования показали, что сыворотка пациента вызывала не только агрегацию, но и высвобождение серотонина из нормальных донорских тромбоцитов в присутствии гепарина. И хотя было заявлено о факторе, активирующем тромбоциты, доказательств того, что это — антитело, не было представлено.

В течение последующих 5 лет, по меньшей мере 8 исследовательских групп подтвердили, наблюдая пациентов с ГИТ, наличие ГЗА, активирующих тромбоциты. Vabcock и соавт. (1976) при этом заявили, что «этот синдром может развиваться гораздо чаще, чем это подозревалось».

Дальнейшие исследования явно показали, что артериальные и венозные тромботические осложнения, наряду с тромбоцитопенией, могли развиваться уже на 5-й день терапии гепарином, при этом обнаруживались и тромбоцит-активирующие антитела.

В 1979 г. Jonatan Topf и соавт. сообщили, что «белый» тромб характеризует ГИТ и состоит из фибрина и агрегированных тромбоцитов. Исследователи применяют термин «белый сгусток» для описания артериального тромба. Однако, как это ни парадоксально, эта же группа исследователей сделала первое сообщение о возникновении *phlegmasia cerulea dolens*, которая прогрессировала, вплоть до развития гангрены конечностей у 2 пациентов с ГИТ (при этом имел место синдром «красного» венозного тромба, но не «белого» сгустка). Хотя из этого следовало, что при ГИТ-синдроме возможно развитие не только артериальных («белых») тромбов, но и венозных «красных», но, тем не менее, термин «синдром белого сгустка» фактически стал синонимом ГИТ-синдрома и в Европе, и в Северной Америке, несмотря на неспецифичность «белого» тромба для ГИТ (тот же «белый» тромб обнаруживается, например, и при АФС).

В 1980 г. исследователи Bell и Royall пришли к заключению, что частота возникновения тромбоцитопении была выше (26%) у пациентов, получавших бычий гепарин (из бычьих легких), чем у тех (8%), кто получал свиной гепарин (из слизистой кишечника свиней).

Однако эти же исследователи одновременно обнаружили, что ни у одного из 52 обследованных пациентов не наблюдалась циркуляция тромбоцит-активирующих антител. Вот это-то обстоятельство и послужило для Bell основанием для отрицания представления, что ГИТ является иммунообусловленным феноменом. Более того, позже появились данные других исследователей, которые отмечали развитие тромбоцитопении на фоне гепаринотерапии в отсутствие антител и тромботических осложнений.

Результатом этой случайной находки стала большая путаница в терминологии, т. к. термины «гепарин-индуцированная тромбоцитопения» или «гепарин-

связанная тромбоцитопения» применялись во всех случаях развития тромбоцитопении на фоне гепаринотерапии — будь то с циркулирующей антител или без нее.

Тем не менее другие исследователи все еще продолжали регистрировать случаи развития тромбоцитопении на фоне гепаринотерапии с развитием тяжелых тромботических осложнений и циркулирующей антител. Исследователи из Австралии во главе с доктором Beng Chong (1981) опубликовали в журнале «Lancet» свои наблюдения и выделили две формы ГИТ — иммунную и неиммунную.

В 1989 г. Platelet Immunobiology Workshop в штате Милуоки была формально принята классификация ГИТ. Раннюю неиммунную тромбоцитопению на фоне гепаринотерапии обозначили как ГИТ I, а иммунную с относительно поздним началом — ГИТ II. Эти термины до сих пор используются для дифференциации механизма ГИТ и, соответственно, степени тромбоопасности.

Следующим важным этапом в изучении ГИТ явилась разработка и оптимизация методов лабораторной диагностики. Большинство клинических лабораторий занялось изучением агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с диагнозом ГИТ. Однако основной проблемой, с которой сталкивались исследователи, была низкая чувствительность метода, а также технические ограничения, связанные с необходимостью одновременного исследования большого количества образцов крови пациентов и группы контроля.

В 1983 г. научные сотрудники лаборатории Макмастерского университета John Kelton и Dave Sheridan преодолели проблему низкой чувствительности лабораторных методов, обнаружив, что отмытые тромбоциты в суспензии с буфером, содержащим физиологические концентрации бивалентных катионов, очень чувствительны к активации под действием ГИТ-сыворотки (сыворотка пациентов с ГИТ). Этот метод исследования, известный как исследование реакции высвобождения серотонина (SRA — platelet serotonin release assay), является модификацией метода с отмытыми тромбоцитами, разработанного в лаборатории доктора Fraser Mustard Макмастерского университета. В частности, необходимость наличия в реакционной системе физиологических концентраций кальция (бивалентные катионы) была обоснована тем, что артефакты в процессе агонист-индуцированной активации тромбоцитов были вызваны низким содержанием кальция в цитратной плазме. Одним из таких артефактов, обусловленных наличием цитрата, была двухфазная агрегация, вызываемая агонистом аденозиндифосфата (АДФ). В присутствии же физиологических концентраций кальция наблюдалась однофазная кривая агрегации тромбоцитов под действием АДФ.

Sheridan и соавт. также отметили важную особенность: активация тромбоцитов строго зависит от концентрации гепарина в ГИТ-сыворотке — активацию тромбоцитов вызывали терапевтические (0,05–1 ЕД/мл), но невысокие (10–100 ЕД/мл) концентрации гепарина, что свидетельствовало о необходимости, по крайней мере, двухразовой экспозиции гепарина для высвобождения серотонина из тромбоцитов и, соответственно, активации тромбоцитов (так называемого «two point-профиль ГИТ»).

Позже Greinacher и соавт. (1994) продемонстрировали, что высокие концентрации гепарина в растворе вызывают высвобождение PF4 из комплекса PF4–гепарин, ковалентно связанного с твердой фазой. Это, соответственно, сопровождалось и уменьшением связывания ГИТ-антител с поверхностью

тромбоцитов. Таким образом, было предположено, что, вероятно, ингибция активации тромбоцитов высокими концентрациями гепарина связана с подобным же механизмом «разрушения» мультимолекулярных антигенных комплексов на тромбоцитарной поверхности.

В 1992 г. Jean Amiral, сотрудник лаборатории Dominique Meyer, впервые сообщил, что антиген, распознаваемый ГИТ-антителами, представляет собой комплекс гепарина с РР4-эндогенным протеином ос-гранул тромбоцитов. Это важное открытие, с одной стороны, способствовало интенсивному изучению патогенеза ГИТ сразу несколькими лабораториями, а с другой — легло в основу разработки иммуноферментной техники определения ГИТ-антител.

Первым толчком к открытию нового патологического механизма ГИТ и тромботических расстройств стало обнаружение J.G. Kelton и соавт. (2005) критической роли Fc-рецепторов тромбоцитов в процессе активации тромбоцитов.

История разработки методов терапии ГИТ, по сути, началась с 1982 г., если не считать такие хирургические методы, как ампутация конечностей в случае развития гангрены и тромбэктомия.

В 1982 г. профессор Job Harenberg из Гейдельбергского университета впервые успешно применил экспериментальный гликозаминогликановый антикоагулянт данапароид у 48-летнего американца с ТГВ и ТЭЛА, лечение гепарином у которого осложнилось тромбоцитопенией и прогрессированием венозного тромбоза. В течение последующих 6 лет у данного пациента наблюдались эпизоды рецидивирующих тромбозов, которые также успешно купировались данапароидом.

В дальнейшем проводились крупные рандомизированные исследования по применению данапароида в клинической практике. Параллельно с исследованием возможностей применения данапароида для лечения ГИТ II велись исследования по применению других противотромботических препаратов.

С давних пор человечество использовало лекарственные пиявки (*hirudo medicinalis*) для медицинских целей. Наблюдения свидетельствовали, что пиявки могут предотвращать свертывание крови. В связи с этим еще в начале XX в. делались попытки использовать препараты из нативного сырья пиявки с лечебной целью. Однако гирудотерапия на то время была весьма дорогостоящей, а поэтому была расценена как неосуществимая.

Тем не менее после Первой мировой войны Naas в университете Justus-Liebig в Гиссене (Германия) приступил к экспериментам с использованием сырых экстрактов голов пиявок во время гемодиализа. Основным осложнением в процессе экспериментов на животных были кровотечения. Однако первые исследования у пациентов оказались обнадеживающими — геморрагических осложнений при гемодиализе не наблюдалось.

В 1956 г. доктором F. Markwardt из университета Emst-Moritz-Amdt в Грейфсвальде была начата работа по выделению активного компонента из экстракта пиявок.

Доктор Andreas Greinacher впервые применил рекомбинантный гирудин — лепирудин — для антикоагуляции у пациента с острой ГИТ II после трансплантации сердца. В результате препарат был одобрен для парентерального введения с целью лечения ГИТ II как Евросоюзом (1997), так и США (1998).



Исследования с использованием варфарина для антикоагуляции у пациентов с ГИТ II и венозными тромбозами показали, что этот препарат может усугубить тромбоз, а у некоторых пациентов способствует развитию варфарин-индуцированных некрозов кожи. Эти наблюдения еще раз подтвердили сложные механизмы формирования тромбофилии у пациентов с ГИТ II и нарушения прокоагулянтно-антикоагулянтного баланса при лечении ГИТ II антагонистами витамина К.

В последние годы ГИТ II рассматривается как синдром, характеризующийся множеством протромботических нарушений, включая не только активацию тромбоцитов и эндотелиальных клеток, но и значительную активацию путей свертывания крови. Такая концепция является основой для разработки оптимальной противотромботической терапии, направленной на снижение образования тромбина у пациентов с ГИТ II.

### **3.2.3. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГИТ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

В настоящее время ГИТ и связанный с ней тромбоз относят к группе иммунных или, как их еще называют, антителоопосредованных тромбозов. В это понятие включены также тромбозы при АФС и аутоиммунной тромботической тромбоцитопенической пурпуре, при которой антитела образуются к vWF.

ГИТ — самостоятельный клинико-патологический синдром, вызванный образованием тромбоцитактивирующих антител, распознающих в качестве антигенной мишени комплексы PF4—гепарин.

ГИТ является довольно редким осложнением гепаринотерапии. Частота ГИТ II в среднем составляет 1–5%. Частота ГИТ считается высокой, если это осложнение возникает более, чем у 1% пациентов, средней, если ГИТ развивается у 0,1–1% пациентов, и низкой, если ГИТ развивается менее, чем у 0,1% пациентов [Warkentin T.E. et al., 2004]. Особенно часто гепарин-индуцированные антитела выявляются у пациентов кардиохирургических стационаров (35–65% случаев), которые получают во время операции в условиях искусственного кровообращения большие дозы нефракционированного гепарина. Однако клинические проявления ГИТ при этом развиваются не столь часто (1–3%). К группе высокого риска развития ГИТ относятся также пациенты, получающие нефракционированный гепарин в течение минимум 1 нед. после ортопедических операций, операций на сосудах или тяжелых абдоминальных операций.

В группу среднего риска входят пациенты терапевтического стационара и беременные, профилактически получающие НГ или НМГ после первоначальной терапии НГ, а также пациенты, получающие НМГ в послеоперационном периоде.

Низкий риск ГИТ наблюдается у пациентов терапевтического стационара или беременных, профилактически получающих НМГ. Так, лишь у одной женщины из 1167 беременных было выявлено развитие ГИТ [Sanson B.J. et al., 1999]. Вероятно, меньшая частота ГИТ у беременных по сравнению с общей популяцией обусловлена общим состоянием иммунодепрессии, свойственным беременности.

Пристальное внимание врачей всех специальностей к проблеме ГИТ связано с очень тяжелыми последствиями этой патологии: в 35–70% случаев тромбоцитопения сопровождается развитием тромбозов, в 20% случаев возни-

кает необходимость в ампутации, а в 30% ГИТ приводит к летальному исходу [Warkentin T.E. et al., 2005]. Проблема становится все более актуальной в связи с широким внедрением гепарина в клиническую практику для лечения тромбозов, и в то же время тромбозы являются наиболее характерным проявлением ГИТ. На настоящий момент, несмотря на значительные успехи в изучении этой проблемы, диагностика и терапия ГИТ являются весьма сложными задачами. Для их решения внимание ученых направлено на разгадку патогенетических механизмов этого тяжелейшего осложнения.

Выраженная ассоциация ГИТ с венозными и артериальными тромбозами на первый взгляд представляет поразительный парадокс. В то же время тромбоцитопения сама по себе встречается в медицине довольно часто, являясь неспецифичным лабораторным признаком, порой даже не всегда распознаваемым в случае отсутствия каких-либо клинических проявлений. Таким образом, тромбоцитопения с тромботическими проявлениями или без таковых в процессе гепаринотерапии отнюдь не обязательно указывает на ГИТ. В то же время многие клинико-патологические проявления других заболеваний могут напоминать таковые при ГИТ.

Различают два типа ГИТ:

- ◆ ГИТ I — неиммунная (неидиосинкратическая) тромбоцитопения.
- ◆ ГИТ II — неиммунная (идиосинкратическая) тромбоцитопения.

#### **Характеристика ГИТ I**

1. Эпизод тромбоцитопении развивается относительно рано — в основном, в первые дни терапии гепарином или даже в первые часы.
2. «Мягкая» тромбоцитопения: падение числа тромбоцитов на 10–30% от исходного уровня.
3. Клинические проявления отсутствуют.
4. Механизм: гепарин-индуцированная неиммунная агрегация тромбоцитов. Тромбоцитопения носит транзиторный характер, число тромбоцитов нормализуется при продолжающейся гепаринотерапии.
5. Терапия: не требуется.
6. Взаимосвязь с ГИТ II, вероятно, отсутствует.
7. Причиной ГИТ I, возможно, является способность гепарина усиливать небольшую активность тромбоцитов и вызывать гиперагрегацию. Так, *in vitro* гепарин вызывает развитие умеренной агрегации тромбоцитов. Возможно, этот эффект проявляется и *in vivo* и особенно выражен в случае предшествующей активации тромбоцитов у пациентов с коморбидными состояниями.

#### **Характеристика ГИТ II**

ГИТ II — спорадические изолированные случаи тяжелой тромбоцитопении с поздним началом (на 4–14-й день), которые являются иммунообусловленными и часто ассоциируются с катастрофическим тромбозом, реже — с кровотечением.

*Клинические характеристики ГИТ II:*

1. Тромбоцитопения, являясь иммунообусловленной, обычно развивается на 4–14-й день (в среднем на 10-й день).
2. Значительное падение количества тромбоцитов обычно 30–60 тыс., однако может снижаться до 5 тыс. на 1 мкл; падение количества тромбоцитов на 50% от исходного уровня.

3. В редких случаях при снижении количества тромбоцитов менее  $30 \times 10^9/\text{л}$  ГИТ II ассоциируется с тяжелым кровотечением.

*Факторы риска ГИТ II* (табл. 3.9):

- а) ГИТ II может развиваться при любом способе введения гепарина:
- наиболее часто при длительной инфузии нефракционированного гепарина (НГ) в терапевтических дозах;
  - чаще при внутривенной инфузии, чем при подкожном введении гепарина;
  - чаще при применении более высоких доз, чем низких; наиболее часто вызывается бычьим НГ, реже — свиным НГ, значительно реже — НМГ.
- Исключительно редки случаи ГИТ II при:
- применении очень низких доз НГ, используемых для поддержания катетера открытым (гепаринизированных катетеров (3 ЕД/ч), или для промывания катетеров гепарином (500 ЕД/день), или для покрытия стенок катетера легочной артерии);
  - применении НМГ, таких, как фраксипарин, эноксапарин, фрагмин [Locke C.F.S. et al., 2005];
- б) ГИТ может развиваться в течение нескольких часов (в течение 24 ч), у больных, которые ранее также получали гепарин (в течение последних 100 дней) при сохранении в крови циркулирующих гепаринзависимых антител;
- в) чаще встречается в послеоперационном периоде, в том числе после кесарева сечения (в основном, венозный тромбоэмболизм);
- г) часто развивается у пациентов после ортопедических и кардиохирургических операций, и у пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии.

Тромбоцитопения служит, в первую очередь, сигналом опасности надвигающегося тромбоза. О возникновении тромбоцитопении в рамках ГИТ II можно думать при очевидной резистентности к гепарину или при развитии после болюсной внутривенной инъекции гепарина синдрома, включающего озноб, лихорадку и другие системные симптомы.

Клинически ГИТ-обусловленные тромбозы могут возникать, по крайней мере, четырьмя путями:

- 1) тромбоз может предшествовать гепаринотерапии, в связи с чем гепарин и назначается;

Таблица 3.9

**Факторы риска ГИТ**  
(по Т.Е. Warkentin и соавт., 2005)

Фактор риска	Относительный риск
НГ > НМГ	10–40
Длительность терапии (10–14 дней < 4 дней)	5–10
Послеоперационный период > терапевтические пациенты и беременные	3–5
Пол (женщины > мужчины)	1,5–2

- 2) ГИТ может клинически проявляться в форме свежих тромбозов (почти у 50% пациентов) на фоне гепаринотерапии и падения количества тромбоцитов;
- 3) тромбоз может возникнуть после прекращения гепаринотерапии и раннего восстановления количества тромбоцитов;
- 4) тромбоз может произойти после полного восстановления количества тромбоцитов.

Кроме того, здесь может присутствовать и еще один, дополнительный важный фактор: если гепарин был назначен, то, естественно, еще до его назначения присутствовали факторы риска развития тромбоза. Таким образом, происходит потенцирование тромбофилии, которая реализуется в форме тромбоза.

Наиболее опасно развитие ГИТ у пациентов с наследственной тромбофилией и АФС, т. к. в этих случаях также имеет место потенцирование тромбофилии. Кроме того, АФС также характеризуется активацией и гиперагрегацией тромбоцитов, что объясняет характерный и для АФС «белый сгусток». При сочетании АФС и ГИТ риск развития фатальных тромбозов и КАФС теоретически может повышаться. Тем не менее количество клинически обследованных больных пока еще не так велико, чтобы можно было определить частоту и степень риска тромбозов при сочетании ГИТ с генетически обусловленной тромбофилией и АФС. Впервые параллель между ГИТ и АФС обнаружил J. Arnout (1996), который предположил, что в обоих случаях имеет место Ig-опосредованная активация тромбоцитов как причина тромбозов (табл. 3.10).

Для профилактики развития ГИТ при АФС необходимо применять НМГ у пациентов с АФС и контролировать количество тромбоцитов до и в течение гепаринотерапии.

#### **Клинические проявления**

ГИТ II может быть причиной широкого спектра тромботических и других осложнений гепаринотерапии (табл. 3.11).

Причина, по которой тромбоз развивается в тех или иных сосудах, до сих пор не установлена. Артериальные тромбозы возникают чаще у больных ССЗ, особенно после коронарных шунтирований или других форм сосудистой хирургии, получающих гепарин, в то время как венозные — наиболее часто у больных с предшествующими хирургическими вмешательствами. Таким образом, тромбоз, как правило, развивается в участках повреждения сосудистой стенки.

Венозные тромбозы при ГИТ II примерно в 50% случаев могут осложняться легочной эмболией. Артериальные тромбы в большинстве случаев состоят в основном из тромбоцитов. Наиболее часто поражаются артерии нижних конечностей, хотя могут быть вовлечены в процесс и другие (ЦНС, коронарные — с развитием ИМ, верхних конечностей, мезентериальные, почечные или спинальные). Редким, но грозным проявлением венозного тромбоза может быть тромбоз надпочечниковых вен, ведущий к кровоизлиянию в надпочечники и острой надпочечниковой недостаточности.

Основной парадокс ГИТ — развитие тромбозов, но не геморрагии. Спонтанные геморрагии не характерны для ГИТ, и петехии обычно не наблюдаются даже при количестве тромбоцитов менее  $10 \cdot 10^9/\text{л}$ . Объяснением этому феномену может быть значительная активация тромбоцитов *in vivo* и выброс прокоагулянтных субстанций — микрочастиц тромбоцитов. Таким образом, ГИТ явля-

Таблица 3.10

## Клинические параллели между ГИТ и АФС

Признак	ГИТ	АФС
Тромботический парадокс	Тромбозы наряду с тромбоцитопенией	Тромбозы наряду с удлинением коагуляционных тестов (+/-тромбоцитопения)
Спектр тромботических проявлений	Венозные > артериальные тромбозы, надпочечниковые инфаркты, тромбозы мозговых синусов	Венозные > артериальные тромбозы, надпочечниковые инфаркты, тромбозы мозговых синусов
Степень тяжести тромбоцитопении	Легкая или умеренная	Легкая или умеренная
Лабораторная диагностика: 1. Функциональный (коагуляционный) метод 2. Исследование антигена	1. Исследование активации тромбоцитов (НРА, РТА) 2. Выявление антигена PF4-гепарин (ИФА)	1. ВА (удлинение ФЛ-зависимых коагуляционных тестов) 2. аКЛ Анти- $\beta_2$ -GP1 Антитела к антиротромбину Антитела к антифосфатидилсерину Антитела к подгруппе фосфолипидов (ИФА)
Патогенез	Активация тромбоцитов через Fc-рецепторы; активация эндотелия вследствие иммунного повреждения	Многокомпонентный патогенез; среди основных составляющих патогенеза — иммунная активация тромбоцитов (через Fc-рецепторы) и активация эндотелия вследствие иммунного повреждения

ется тромбофилическим состоянием, сопровождающимся гипертромбинемией наряду с активацией агрегации тромбоцитов.

Несмотря на противоречивые данные относительно частоты артериальных и венозных тромбозов при ГИТ, большинство исследователей склоняются к мысли, что преобладают венозные тромбозы. При этом ТЭЛА развивается гораздо чаще, чем артериальные тромбозы. Если тромботические осложнения, наиболее часто ассоциирующиеся с ГИТ, расположить в возрастающем по тяжести порядке, то выстроится следующий ряд: дистальный ТГВ < проксимальный ТГВ < двусторонний ТГВ (проксимальный или дистальный) < легочный эмболизм.

ТГВ нижних конечностей — наиболее частое тромботическое проявление ГИТ. В большинстве случаев венозный тромбоз обширен и нередко двусторонний. При этом в 50% случаев ТГВ осложняется легочным эмболизмом. Согласно данным Т.Е. Warkentin (1998), отмечается некоторое превалирование левостороннего тромбоза нижних конечностей. Возможно, это связано с тем, что левая подвздошная вена пересекается с левой подвздошной артерией, что способствует увеличению венозного давления в левой конечности. Беременность еще более усиливает этот феномен, чем объясняется значительное доминирование (> 95%) ТГВ левой нижней конечности.

Таблица 3.11

## Тромботические проявления ГИТ II

Осложнения	Характеристика
Венозные тромбозы	Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, часто билатерально; острый, прогрессирующий, рецидивирующий (50%), легочная эмболия (25%). ТГВ верхних конечностей, часто в области венозного катетера (10%). Геморрагические инфаркты надпочечников, двусторонние с острой или хронической венозной недостаточностью, реже односторонние (3%). Венозные тромбозы других локализаций: синусов твердомозговой оболочки, мезентериальных вен (< 3%)
Артериальные тромбозы	Встречаются в 4 раза реже, чем венозные тромбозы. Тромбоз артерий верхних и нижних конечностей (илиофemorальный тромбоз с острой ишемией или ИМ) (5–10%). Тромботический инсульт (3–5%), ИМ (3–5%). Артериальные тромбозы других локализаций: мезентериальные артерии, дистальные ветви аорты, почечные артерии, инфаркт спинного мозга (< 3%) Внутрисердечные тромбозы (in situ/ в результате эмболизации ТГВ)
Сосуды микроциркуляторного русла	Гангрена нижних конечностей или некрозы кожи с вовлечением груди, живота, бедер, спровоцированные применением непрямых антикоагулянтов (5–10% пациентов с ГИТ II, принимающих непрямые антикоагулянты), акральная ишемия нижних конечностей или сетчатое ливедо (проявления декомпенсированного ДВС-синдрома, при котором развивается гипофибриногенемия, приобретенный дефицит естественных антикоагулянтов, что приводит к множественным венозным и артериальным тромбозам и органной недостаточности) (< 3%)
Поражение кожи на месте подкожных инъекций гепарина	Эритематозные и некротические повреждения (5–10%)
Острые системные реакции через 5–30 мин после внутривенного струйного введения гепарина («псевдотромбоэмболический синдром»)	Воспалительные: лихорадка, озноб, гиперемия. Кардиореспираторные: тахикардия, тахипноэ, диспноэ, гипертензия, боль в груди. Неврологические: головная боль, транзиторная амнезия. Гастроинтестинальные: диарея. Внезапная остановка сердца

ТГВ верхних конечностей встречается в среднем у 5% пациентов с ГИТ. Как правило, в этих случаях ТГВ развивается в месте введения внутривенного катетера. В большинстве случаев (около 86%) развивается правосторонний тромбоз, поскольку, как правило, катетеры устанавливаются в правую яремную вену или другие центральные сосуды справа. При этом происходит наложение системно-

го фактора (ГИТ) и местного — повреждение сосудистого эндотелия, что ведет к тромбированию верхних конечностей.

ГИТ является существенным фактором риска рецидива венозных тромбозов.

Венозная гангрена нижних конечностей (акральный некроз, развивающийся в конечностях при ТГВ) является одним из клинических синдромов, ассоциированных с ГИТ. Дополнительные признаки: а) отсутствие окклюзии крупных артерий (пульс определяется пальпаторно или с помощью доплерометрии); б) обширная тромботическая окклюзия крупных и мелких вен, а также венул; в) характерны надтерапевтические значения МНО, как правило, больше 4.

Впервые связь между венозной гангреной нижних конечностей и ГИТ была обнаружена Towne и соавт. в 1979 г. Было отмечено, что дистальной гангрене предшествовало продромальное состояние — *phlegmasia cerulea dolens* (воспаленная синюшная болезненная конечность). Последующие же сообщения свидетельствовали, что данное осложнение развивалось на фоне варфаринотерапии.

Как это на первый взгляд ни парадоксально, антикоагулянтная терапия кумариновыми производными является критическим фактором прогрессирования ТГВ, вплоть до венозной гангрены конечностей. Лабораторные исследования этого феномена демонстрируют персистирующее тромбинообразование (повышение уровня комплексов ТАТ) наряду со сниженной активностью РС. Для развития антикоагулянтного эффекта варфарина требуется в среднем 48–120 ч, при этом изначально наблюдается снижение уровней витамин-К-зависимых естественных антикоагулянтов РС и PS, т.е. увеличивается протромботический потенциал. Высокое МНО при этом является суррогатным маркером значительного падения уровня РС (наряду с фактором свертывания VII). Применение варфарина может быть особенно опасным у пациентов с изначально имеющейся тромбофилией и нарушениями в системе РС (например, при мутации FV Leiden или при приобретенной резистентности к APC при АФС).

При применении препаратов кумаринового ряда риск гангрены нижних конечностей составляет от 5 до 20% [Warkentin T.E. et al., 2004]. Венозная гангрена конечностей является клиническим проявлением глубокого дисбаланса в функционировании прокоагулянтной и естественной антикоагулянтной систем, что приводит к повышенному тромбинообразованию.

Наряду с венозной гангреной, на фоне варфаринотерапии возможно развитие других типичных кумарин-индуцированных некрозов кожи центральной неакральной локализации (грудь, живот, бедра).

Отмечались случаи возникновения гангрены даже в процессе комбинированной терапии варфарином и анкродом, поскольку тромбинообразование увеличивалось при лечении ГИТ анкродом, что предрасполагало к повышению риска венозной гангрены в условиях варфаринотерапии. В то же время венозная гангрена не наблюдается у пациентов с ГИТ, которые наряду с варфарином получают препараты, ингибирующие образование тромбина или непосредственно тромбин (например, данапароид, лепирудин, аргатробан).

Синдрома кумарин-индуцированных некрозов можно избежать у пациентов с острым ГИТ, если назначение варфарина отсрочено — после назначения препаратов, ингибирующих образование тромбина (например, данапароид), или прямых ингибиторов тромбина (рефлюдан) варфарин можно назначать

только при уровне тромбоцитов более  $100 \times 10^9/\text{л}$  (лучше при уровне не менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ ).

Хотя тромбоз мозговых синусов не является характерной причиной инсультов у пациентов с ГИТ, при некоторых состояниях и заболеваниях он не так уж и редок.

Как правило, тромбоз мозговых синусов происходит при наличии, помимо ГИТ, дополнительных факторов, к каковым относятся беременность, генетически обусловленная тромбофилия, АФС, миелопролиферативные заболевания и т. д. На аутопсии в синусах обнаруживаются «белые сгустки». Заподозрить возможный тромбоз мозговых синусов следует при развитии прогрессирующих фокальных неврологических симптомов, сумеречности сознания, припадков или головной боли в процессе гепаринотерапии.

Учитывая системный характер нарушений при ГИТ, клиницист должен принимать во внимание возможность вовлечения надпочечников в патологический процесс. Подозрение на двусторонний инфаркт надпочечников должно возникать при появлении у пациентов с тромбоцитопенией боли в животе и гипотензии на фоне гепаринотерапии. У некоторых пациентов появляется лихорадка, и обнаруживается гипонатриемия. В таких случаях необходимо применение кортикостероидов во избежание смерти от хронической почечной недостаточности. Для одностороннего инфаркта надпочечника типичны боль в боковой части живота с одной стороны и отсутствие признаков надпочечниковой недостаточности. Эти геморрагические проявления ГИТ вызваны тромбозами надпочечниковых вен, ведущих к геморрагическому некрозу надпочечников.

Похожая картина наблюдается и при ДВС-синдроме, когда развивается геморрагический инфаркт надпочечников (синдром Уотерхауса—Фридериксена) и при КАФС.

Хотя практически у всех пациентов с ГИТ развивается гипертромбинемия, декомпенсированный ДВС развивается, по различным данным, только у 5—10%. Однако развивающаяся при ДВС приобретенная недостаточность естественных антикоагулянтов (РС, АТ III — в первую очередь) усугубляет тромбофилию при ГИТ и способствует развитию тромбозов. Развитие ДВС-синдрома может быть причиной формирования ишемии конечностей в отсутствие применения не-прямых антикоагулянтов. В таких ситуациях весьма эффективным может быть плазмаферез с заместительной трансфузией свежезамороженной плазмы, которая может возместить дефицит естественных антикоагулянтов.

Артериальные тромбозы нижних конечностей были первыми признаны как осложнение ГИТ еще на заре изучения ГИТ [Weismann, Tobin et al., 1958]. Характерно, что если в общей популяции частота артериальных тромбозов располагается по нарастающей следующим образом: ИМ → ишемический инсульт → окклюзия артерий нижних конечностей, то у пациентов с ГИТ прямо противоположная тенденция — окклюзия артерий нижних конечностей → ишемический артериальный инсульт → ИМ.

Рецидивирующие артериальные тромбозы характерны для пациентов с ГИТ, тем более после хирургической эмболектомии, в особенности если после этого вновь назначается гепарин.

Одним из возможных проявлений ГИТ является острая системная реакция, которая может проявляться развитием лихорадки, тахикардии, одышки, болей



в грудной клетке, неврологической симптоматики. Наиболее часто такая реакция развивается через 5–30 мин после внутривенного струйного введения гепарина. При этом возможна даже внезапная остановка сердца. Острая системная реакция после применения гепарина также носит название «псевдотромбоземболического синдрома», т. к. ее симптомы во многом напоминают клиническую картину ТЭЛА. При этом не редко гепарин не только не отменяется, но и дается в высоких дозах, что приводит к дальнейшему ухудшению состояния и развитию тромбозов.

Критическим является срочное определение количества тромбоцитов, т. к. при такой реакции на гепарин тромбоцитопения нередко бывает транзиторной. При запоздалом определении количества тромбоцитов установить правильный диагноз в большинстве случаев бывает невозможно.

ГИТ у пациентов с искусственными трансплантатами в местах контакта искусственных поверхностей (клапаны сердца, кава-фильтры, сосудистые фистулы, а также экстракорпоральный кровоток при гемодиализе, плазмаферезе) с кровью способствуют развитию тромбозов. Это представляет серьезную проблему ведения пациентов в таких клинических ситуациях, как, например, гемодиализ. В связи с этим при развитии тромбозов протезов, трансплантатов или других искусственных поверхностей у пациентов, получающих гепарин, необходим подсчет количества тромбоцитов. Если количество тромбоцитов снижено, то требуется проведение теста на наличие ГИТ-антител.

К другим клиническим проявлениям ГИТ относятся повреждения кожи, которые, как правило, отмечаются в местах подкожного введения гепарина. Они представляют собой некротические повреждения, включающие центральный черный струп, окруженный эритематозным участком с неровными контурами. По не известным пока причинам, только у 10–20% пациентов с ГИТ-антителами эти нарушения развиваются на фоне терапии НГ или НМГ. Интересен тот факт, что у 15% пациентов с гепарин-индуцированными повреждениями кожи тромбоцитопения не развивается, хотя тромбоцитактивирующие ГЗА обнаруживаются. Следует учитывать, что подобные кожные реакции может вызвать не только НГ, но и НМГ. Если некроз кожи развивается на фоне терапии НГ, то замена последнего на НМГ также не решит проблему. Альтернативой в данной ситуации может быть гепариноид (данапароид), который не вызывает кожных повреждений. Повреждения собственно кожи лечатся консервативно, хотя в ряде случаев необходимо иссечение некротических тканей с последующей пластической операцией.

Гистопатологические исследования участков гепаринин-идуцированных кожных повреждений (эритематозных бляшек) показали, что при этом имеет место лимфоцитарная инфильтрация верхних и средних слоев дермы, которая может распространяться и на эпидермис. Кроме того, в ряде случаев отмечается отек дермы и эпидермы (спонгиоз). Преобладают Т-хелперы и супрессоры (CD4+) наряду с клетками Лангерганса, обеспечивающие гиперчувствительность замедленного типа. Синтез цитокинов активированными CD4-клетками объясняет наличие эозинофилии в периферической крови, которая отмечается у большинства пациентов. Гистопатология некротических кожных повреждений обычно демонстрирует внутрисосудистые тромбозы сосудов дермы с периваскулярным воспалением или без такового и экстравазацию эритроцитов различной степени выраженности.

Гепарин-индуцированные повреждения кожи должны рассматриваться как клинический маркер ГИТ-синдрома. Таким образом, эритематозные или некротические повреждения кожи в местах подкожных инъекций гепарина должны рассматриваться как дермальные проявления ГИТ-синдрома независимо от количества тромбоцитов (если нет возможности проведения других исследований). Редко встречаются гепарин-индуцированные повреждения кожи после внутривенного введения гепарина (в отсутствие терапии кумаринами), отдаленные от мест внутривенного введения.

Тем не менее описан случай, когда у пациента, получавшего гепарин внутривенно в связи с тромбозом подкожной бедренной вены, на 3-й день терапии, когда количество тромбоцитов снизилось на 30% от первоначального уровня, был отмечен прогрессирующий некроз кожи бедра в области тромбированной вены, что потребовало хирургического вмешательства; отмечались тромбозы вен и капилляров кожи.

Одно из других кожных проявлений ГИТ — сетчатое ливедо (*livedo reticularis*), подобное таковому при АФС, что обусловлено общностью патогенетических механизмов этих состояний. *Livedo reticularis* является следствием микрососудистых тромбозов с низким кровотоком и дилатацией горизонтально ориентированных дермальных венозных дренажных каналов.

Некоторые кожные проявления при гепаринотерапии могут быть не связаны с ГИТ. К таковым относятся обычные экхимозы в местах инъекций, и крайне редко — при внутривенном введении гепарина — васкулиты и кожные некрозы с геморрагическими буллами. У некоторых пациентов отмечаются уртикарные поражения, иногда сопровождаемые ангиоотечком. В отдельных случаях возможны индивидуальные генерализованные реакции на консервант (например, хлорбутол).

ГИТ у беременных, как правило, является осложнением гепаринотерапии, применяемой с целью профилактики венозного тромбоза (при рецидивирующих тромбозах, искусственных клапанах сердца, АФС, генетически обусловленной тромбофилии и пр.). У беременных ГИТ регистрируется относительно редко. Возможно, это связано с общим снижением иммунитета, характерным для гестационного периода.

ГИТ-антитела способны проникать через плаценту, что делает теоретически возможным развитие ГИТ-новорожденных, которым, в силу тех или иных причин, требуется антикоагулянтная терапия, и назначается гепарин.

Хотя ГИТ у беременных развивается не так часто, клинические проявления синдрома могут стать фатальными, поскольку у беременных характерно развитие редких проявлений ГИТ, как, например, тромбоз синусов мозга. Помимо этого, у беременных отмечается и более «мягкий» синдром гепарин-индуцированных поражений кожи, не сопровождающийся тромбоцитопенией. Альтернативными противотромботическими препаратами могут быть гепариноиды (данапароид), которые не проникают через плаценту.

Конечно, при подозрении на ГИТ необходимо исключать и другие возможные причины тромбоцитопении при беременности:

- ◆ ДВС-синдром.
- ◆ СПИД-ассоциированная тромбоцитопения.
- ◆ Иммунная тромбоцитопеническая пурпура.

- ◆ Доброкачественная тромбоцитопения беременных.
- ◆ Сепсис/ССВО.
- ◆ Лекарственная тромбоцитопения.
- ◆ Аутоиммунная тромбоцитопения (АФС, СКВ, ревматоидный артрит и т.д.).
- ◆ Онкологические заболевания.
- ◆ Кровотечения.
- ◆ Гестоз, эклампсия.

ГИТ является редким осложнением гепаринотерапии, но последствия синдрома чрезвычайно серьезны. Поэтому практически врачам для своевременной ориентировки в непростой ситуации необходимо учитывать следующее.

1. Тромбоцитопения у пациентов, получающих гепарин (если снижение количества тромбоцитов началось на 5–10-й день гепаринотерапии), должна расцениваться как ГИТ с высокой степенью вероятности (1-й день гепаринотерапии считается как «день 0»).
2. Развитие венозного или артериального тромбоза через несколько дней после начала лечения гепарином (4–14 дней) позволяет предполагать развитие ГИТ с очень высокой степенью вероятности.
3. Быстрое падение количества тромбоцитов вскоре после начала гепаринотерапии (в течение первых 24 ч) характерно для ГИТ, если пациент получал гепарин в прошлом (обычно в пределах предшествующих 100 дней). Вопреки расхожему мнению такое «моментальное» развитие ГИТ обусловлено не сенсбилизацией к гепарину, а наличием транзиторных антител, которые перестают выявляться в среднем через 50–80 дней после перенесенной ГИТ (в зависимости от чувствительности метода определения антител). Тем не менее, гепарин возможно применять при операциях на сердце у пациентов, перенесших ГИТ, что обусловлено транзиторностью антител и появлением новых антител к гепарину минимум через 5 дней его применения, т.е. в такие же сроки, как и при первом эпизоде ГИТ.
4. Редко (в 3–5% случаев) ГИТ может развиваться через несколько дней после отмены гепарина. При этом серологические тесты выявляют высокий титр антител, а сыворотка пациентов вызывает активацию тромбоцитов *in vitro* при добавлении гепарина.
5. Падение количества тромбоцитов более чем на 50% от максимального постоперационного уровня между 5–14-м днем послеоперационного периода на фоне гепаринотерапии может свидетельствовать о развитии ГИТ, даже если количество тромбоцитов превышает  $150 \cdot 10^9 / \text{л}$ .
6. Петехии и другие проявления спонтанных геморрагии не являются клиническими признаками ГИТ, в том числе даже у пациентов с выраженной тромбоцитопенией.
7. ГИТ ассоциируется с высокой частотой тромбозов, несмотря на отмену гепарина с заменой или без замены его на варфарин.
8. Локализация тромбозов у пациентов с ГИТ часто зависит от независимых клинических факторов, как, например, послеоперационное состояние, атеросклероз, катетер в центральных венах или артериях.
9. Развитие венозной гангрены конечностей можно предотвратить, если варфарин не назначается в остром периоде, а в качестве альтернатив-

- ных противотромботических препаратов используются препараты, снижающие тромбинообразование (гепариноиды типа данапароида) или инактивирующие тромбин (гирудин, рефлюдан, лепирудин и др.).
10. Эритематозные или некротические повреждения кожи в местах подкожных инъекций гепарина должны рассматриваться как кожные проявления ГИТ-синдрома независимо от количества тромбоцитов (если нет возможности определения наличия ГИТ-антител). При сочетании кожных проявлений с тромбоцитопенией риск венозного и, в особенности, артериального тромбоза значительно увеличивается.
  11. Любые воспалительные, кардиопульмонарные или другие необъяснимые острые проявления, которые возникают через 5–30 мин после внутривенного болюса гепарина, должны рассматриваться как ГИТ независимо от того, имеются ли на момент возникновения острой клинической ситуации соответствующее лабораторное подтверждение. После болюса немедленно подсчитывают количество тромбоцитов, которое сравнивают с уровнем до введения гепарина, поскольку резкое падение количества тромбоцитов нередко носит транзиторный характер.

### 3.2.4. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА

Экспериментальное подтверждение вовлеченности иммуноглобулинов в патогенез ГИТ II было получено уже в 1973 г. Оказалось, что сыворотка и очищенный IgG от 2 больных с ГИТ II вызывали агрегацию нормальных тромбоцитов в присутствии терапевтической дозы гепарина. Еще раньше сосудистые хирурги, которые удаляли артериальные тромбы у больных с ГИТ, отмечали белый цвет этих тромбов («синдром белого сгустка»), что наводило на мысль об участии тромбоцитов в тромбогенезе.

То, что ГЗА являются потенциальными активаторами тромбоцитов, было подтверждено в дальнейших исследованиях многими авторами, которые, кроме того, показали, что эти ГЗА также вызывают генерацию ТХА<sub>2</sub> и высвобождение гранул тромбоцитов. Последнее свойство позволило разработать чувствительные и специфические методы диагностики ГЗА. Далее было обнаружено, что ГЗА IgG стимулируют генерацию микрочастиц-derivатов тромбоцитов, богатых отрицательно заряженными ФЛ с прокоагулянтной активностью.

*Механизм активации тромбоцитов* у больных с ГИТ достаточно хорошо изучен. Сначала была выяснена роль FcγRII (CD32 тромбоцитарных рецепторов). Эти рецепторы присутствуют на тромбоцитах, нейтрофилах и моноцитах, обладают низким аффинитетом к Fc-части мономерного IgG, но высоким — к IgG-содержащим иммунным комплексам или к IgG, связанному с антигеном на тромбоцитарной поверхности. Большая занятость FcγRII ведет к передаче сигнала, генерации ТХА<sub>2</sub> и высвобождению тромбоцитарных гранул. Считается, что возникновение ГИТ связано, в основном, с наличием IgG<sub>2</sub>. Также следует отметить, что активированные тромбоциты увеличивают количество FcγRII на своей поверхности. В острую фазу ГИТ происходит увеличение экспрессии FcγRII на поверхности тромбоцитов. Было показано, что моноклональные антитела, прямо воздействующие на FcγRII тромбоцитов, ингибируют активацию тромбоцитов, индуцированную сывороткой больных с ГИТ II.

Большинство тромбоцитарных гликопротеинов в процесс не вовлекается, что подтверждают следующие наблюдения:

- а) тромбоциты от пациентов с синдромом Бернара—Сулье могут быть активированы сывороткой больных с ГИТ II;
- б) моноклональные антитела, направленные против большинства тромбоцитарных гликопротеинов, не ингибируют активацию тромбоцитов, индуцированную сывороткой больных с ГИТ II.

Здесь, однако, следует сделать оговорку в отношении гликопротеина тромбоцитарной мембраны GPIb-IX, который, по мнению многих авторов, вовлечен в процесс взаимодействия FcγRII с комплексами антитело—гепарин—PF4 и активации тромбоцитов. Это влияние обусловлено близостью расположения GPIb-IX и FcγRII на поверхности тромбоцита. В связи с этим примечателен тот факт, что агрегация и секреция тромбоцитов, обусловленные «включением» FcγRII, могут блокироваться моноклональными антителами к GPIb-IX.

Учитывая изложенное выше, как возможная рассматривается следующая модель патогенеза ГИТ II. После введения гепарина тромбоциты высвобождаются из гранул PF4; в крови и на поверхности тромбоцитов появляются комплексы гепарин—PF4. Затем возникают антитела к этим комплексам. Воздействие антител на FcγRII возможно лишь после связывания этих антител со слабо активированными тромбоцитами посредством образования связи с гепарин—PF4-комплексом, который, в свою очередь, связан на поверхности тромбоцитов. В результате возникает трансдукция сигнала и сильная активация тромбоцитов с дальнейшим высвобождением PF4 и микрочастиц с высокой прокоагулянтной активностью [Rauva et al., 2005]. Кроме того, FcγRII опосредуют активацию не только тромбоцитов, но и системы комплемента.

Ключевым звеном патогенеза ГИТ II является массивное образование тромбина, которое у 5–10% пациентов приводит к развитию декомпенсированного ДВС-синдрома.

В патогенез тромбоза при ГИТ II вовлечены как тромбоциты, так и эндотелиальные клетки. Эндотелиальная поверхность несет на себе протеогликаны с гликозаминогликанами боковой цепи, в частности гепарансульфат, который распознается ГЗА в присутствии PF4. Последний высвобождается из тромбоцитов и может ингибироваться гепарином (связываясь с ним), однако когда ингибиторная активность гепарина истощается, PF4 связывается с гепарансульфатом на поверхности эндотелиальной клетки. Гепарансульфат—PF4-комплекс распознается ГЗА при ГИТ II. В результате эндотелиальные клетки активируются, что ведет к экспрессии тканевого фактора, активации внешнего пути свертывания и продукции воспалительных цитокинов. Активация эндотелия способствует привлечению лейкоцитов и дальнейшей активации воспалительных процессов. Кроме того, ГЗА обладают способностью индуцировать экспрессию TF на моноцитах. Определенную роль в этом процессе играют также высвобождаемые при активации тромбоцитов микрочастицы, обладающие значительным прокоагулянтным и провоспалительным потенциалом.

Взаимодействие клеток крови с эндотелиоцитами может развиваться и усиливаться при высвобождении в кровотоки таких продуктов, как хемоаттрактанты. Продукты тромбоцитарного происхождения, в частности PF4 и микрочастицы, в свою очередь, могут индуцировать активацию лейкоцитов. Продукты

активации лейкоцитов (так же, как катепсин G) могут напрямую активировать тромбоциты и расщеплять  $\beta$ -тромбоглобулин до активного хемокина нейтрофилактивирующего пептида 2 (NAP-2). Таким образом, возникает замкнутый порочный круг, приводящий, в итоге, к развитию гиперагрегации тромбоцитов, и как следствие, к тромбоцитопении и тромбозу. При активации коагуляции, обусловленной ГИТ, риск тромбозов сохраняется в течение нескольких дней или даже недель после отмены гепарина.

Таким образом, вероятность развития тромбоцитопении (ГИТ II) во многом зависит от количества Fc $\gamma$ RII на поверхности тромбоцитов и их чувствительности (восприимчивости) к агонистам. В процессе многих исследований было установлено, что у лиц, получавших гепаринотерапию, на фоне которой у них развилась тромбоцитопения, количество Fc $\gamma$ RII оказывалось во много раз больше, чем у лиц, тоже получавших гепаринотерапию, но не осложнившуюся у них тромбоцитопенией.

Однако количество Fc $\gamma$ RII было в обеих этих группах выше, чем у лиц, не получавших гепаринотерапию.

Конечно, интересен вопрос: почему в одних и тех же условиях у одних пациентов развивается ГИТ II, а у других — нет?

В настоящее время считается, что у разных индивидуумов существует наследственно обусловленное разное количество Fc $\gamma$ RII на поверхности тромбоцитов и разная их чувствительность. Восприимчивость молекул рецепторов кодируется различными аллелями. Все это обуславливает неодинаковую активацию тромбоцитов иммунными комплексами.

Существует также мнение, что повышенная чувствительность к гепарину Fc $\gamma$ RII объясняется полиморфизмом гистидин/аргинин в позиции 131 Fc $\gamma$ RII: только тромбоциты, фенотип которых представлен экспрессированным аллелем гистидина, способны к активации *in vitro* в присутствии гепарина [Gruel Y. et al., 2004]. Однако связь между экспрессией этих аллелей и ГИТ II не доказана.

Важным фактором формирования ГЗА является тип гепарина: его олигосахаридный состав, длина полисахарида и степень сульфатирования [Jang I.K. et al., 2005]. Для формирования комплексов PF4—гепарин необходимы наличие 12–14-олигосахаридных единиц (молекулярная масса более 3600 Да) и высокая степень сульфатирования (более трех сульфатных групп в дисахариде). Кроме того, связывание гепарина с клетками крови и эндотелиальными клетками также повышается с увеличением длины цепи молекулы гепарина и степени сульфатирования.

Таким образом, структура гепарина обуславливает двойной эффект в происхождении ГИТ: она необходима для формирования комплекса PF4—гепарин, а также для фиксации этого антигенного комплекса на поверхности клеток. Это объясняет более высокую частоту развития ГЗА при назначении НГ по сравнению с применением НМГ. В случае НГ комплексы PF4—гепарин образуются легче и требуют меньших концентраций гепарина по сравнению с терапией НМГ. Учитывая, что НМГ обладают низкой способностью образовывать комплексы с PF4 и связываться с тромбоцитами и эндотелиальными клетками, терапия НМГ крайне редко является причиной тромбоцитопении.

Пристальное внимание ученых в настоящее время приковано к изучению антигенности PF4 в присутствии гепарина и патогенности ГЗА. Существует

предположение, что взаимодействие ГЗА с комплексом PF4—гепарин является моделью взаимодействия неоантигена с антителом. Сущность этого явления заключается в следующем: формирование комплексов между аутологичным белком и чужеродным веществом ведет к образованию нового антигена (неоантигена). Иммуный ответ вследствие появления такого измененного эпитопа быстро снижается либо исчезает при снижении концентрации или отсутствии данной чужеродной субстанции в организме. Таким образом, антитела к PF4—гепарин-комплексам проявляют свои эффекты только в присутствии гепарина.

PF4 представляет собой положительно заряженный тетрамерный гликопротеин из семейства СХС-хемокинов, образующийся при последовательном нековалентном связывании мономеров PF4. Локализуясь внутри ос-гранул тромбоцитов, PF4 «выбрасывается» в кровотоки только при активации тромбоцитов, как при травме, атеросклерозе, АФС, различных хирургических вмешательствах, диабете, инфекциях, воспалении, злокачественных новообразованиях и пр. В физиологических условиях PF4 обладает рядом биологических функций, включая иммунорегуляцию, ингибирование мегакариопоэза и ангиогенеза; участвует в осуществлении клеточного ответа.

После реакции высвобождения ос-гранул и попадания в кровотоки PF4 образует комплексы, состоящие из восьми тетрамеров, связанных с хондроитинсодержащими димерами протеогликана. Кроме того, PF4 связывается с протеогликаном эндотелиальных клеток (гепарансульфатом). Гепарин, в случае его присутствия, обладает большей аффинностью по отношению к PF4 и вытесняет его из связи с эндотелиальными гликозаминогликанами, формируя комплексы гепарин—PF4, которые циркулируют в крови.

В присутствии стехиометрических концентраций обеих субстанций (27 МЕ гепарина на 1 мг PF4) формируются мультимолекулярные комплексы. При этом гепарин «окутывает» PF4—тетрамер, изменяя его структуру и придавая ему антигенные свойства.

Таким образом, иммуногенность комплексов зависит от формирования оптимальных концентраций гепарина и PF4 и, соответственно, от дозы гепарина, а также от патологического состояния организма, которое может обуславливать значительную активацию тромбоцитов и выброс PF4 в кровотоки.

Интенсивность гепарин-индуцированного иммунного ответа, таким образом, зависит от присутствия и, возможно, персистенции мультимолекулярных комплексов PF4—гепарин. В частности, высокие концентрации этих комплексов могут быть одним из важнейших пусковых факторов иммунного ответа. Если же уровень PF4 в кровотоке низкий, то для формирования комплексов PF4—гепарин необходимы крайне низкие концентрации гепарина, и, следовательно, шансы на развитие иммунного ответа в этих условиях малы. Но какова роль индивидуального ответа на столь незначительные антигенные стимулы — это по-прежнему не установлено.

В последнее время появляется все больше данных о роли системного воспалительного ответа в патогенезе ГИТ. Особо следует отметить, что у больных с острыми воспалительными процессами и заболеваниями высока вероятность развития ГИТ II. Цитокин IL-6 и другие — медиаторы острой фазы воспаления — стимулируют продукцию большого количества тромбоцитов с повышенной восприимчивостью к действию агонистов: при наличии остро-

го воспалительного процесса тромбоциты проявляют большую реактивность в отношении иммунных комплексов гепарин—PP4—антитело. Возможно, высокая вероятность развития ГИТ II у пациентов с острыми воспалительными процессами объясняется не только активацией тромбоцитов в результате прямого действия медиаторов острой фазы воспаления — цитокинов, но и участием некоторых цитокинов в формировании антигенных мишеней, отличных от PF4—гепарин.

Интересен тот факт, что на сегодняшний день предполагается участие других хемокинов (из PP4-семейства) — IL-8 и нейтрофилактивирующего пептида 2 (NAP-2) — в антигенном комплексе с гепарином. При этом, в отличие от антител к комплексу гепарин—PF4, эти антитела являются истинными.

Так, по данным J. Amigal и соавт. (1996), у пациентов с очевидной ГИТ, у которых антитела к комплексу гепарин—PF4 не обнаруживаются, выявляются антитела к IL-8 и NAP-2. У некоторых пациентов еще до начала гепаринотерапии могут иметься антитела к хемокинам, таким как IL-8 и NAP-2 на поверхности тромбоцитов, или, возможно, непосредственно к PF4. Эти антитела могут играть регуляторную роль в воспалении. Следует отметить, что гепарин-индуцированная тромбоцитопения, связанная с антителами к IL-8 и NAP-2, является наиболее тяжелой, но *встречается редко*.

У некоторых пациентов наблюдается циркуляция истинных аутоантител к PF4, которые в отсутствие гепарина не проявляют патогенных эффектов. В процессе гепаринотерапии PF4 и другие хемокины, высвобождаемые из пулов накопления, связываются с гепарином на клетках крови и эндотелиальных клетках. Формирующиеся ГЗА могут активировать эти клетки, инициируя иммунный ответ, агрегацию и процессы воспаления. Количество комплексов хемокин—гепарин, связывающихся с клетками крови и эндотелиоцитами, зависит от ряда факторов: количества высвобожденных из пулов накопления хемокинов (т.е. клинического состояния пациента, наличия коморбидных процессов), типа и дозы гепарина, присутствия активированных клеток с повышенной способностью связываться с антителами. Так, клинические осложнения ГИТ наиболее часто отмечаются у пациентов с высокой концентрацией ГЗА и коморбидными состояниями, сопровождающимися активацией тромбоцитов и эндотелиальных клеток, что часто имеет место при АФС, операциях на сердце, быстро прогрессирующем атеросклерозе и пр. Клиническое состояние пациентов, определяющее степень активации тромбоцитов, является одним из ключевых факторов, обуславливающих клинические симптомы и исходы ГИТ II. Активированные тромбоциты продуцируют высокие концентрации PF4, которые вновь могут вступать в комплексообразование с гепарином, замыкая, тем самым, порочный круг. Более того, такие тромбоциты еще более активируются ГЗА.

Хотя ранее ГЗА относили к IgG-изотипу, выяснилось, что они могут быть представлены IgM и IgA (примерно у 20% пациентов). Активация тромбоцитов при ГИТ может происходить и через прямое связывание антител с экспонированными клеточными антигенами (минуя FcγRIIa). Такая прямая активация подтверждается агрегацией тромбоцитов в образцах плазмы некоторых пациентов, содержащих только антитела IgM- и IgA-изотипов.

Гетерогенность антител является ключевым фактором развития ГИТ II. Для того чтобы ГЗА вызвали постоянную активацию тромбоцитов, необходимы ам-



плификационные механизмы. Концентрация ГЗА — важный фактор, определяющий степень активации тромбоцитов; также чрезвычайно важна и аффинность антител. Аффинность IgM- и IgA-изотипов к комплексу PF4—гепарин обычно меньше, чем IgG-изотипа; соответственно, для активации тромбоцитов необходимы высокие концентрации изотипов IgM и IgA, что определяет их меньшую патогенность.

Последние исследования показали, что в первичную активацию тромбоцитов при ГИТ вовлекаются АДФ-рецепторы. Это еще раз подтверждает важность формирования «амплификационного» круга активации тромбоцитов для возникновения клинических манифестаций ГИТ.

### 3.2.5. МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Очень часто до осознания возможного наличия ГИТ и тромбоза большинство врачей думают о неудачной (недостаточной) терапии имевшихся ранее тромбозов или связывают появление новых тромбозов на фоне гепаринотерапии с основным заболеванием и сопротивляются прекращению гепаринотерапии, пока у пациента не разовьются дополнительные осложнения. Таким образом, гепарин-индуцированный тромбоз и тромбоцитопения часто в клинике диагностируются только после развития новых артериальных или возвратных венозных тромбозов.

В клинической практике часто нелегко доказать, является ли снижение количества тромбоцитов результатом гепаринотерапии, особенно в отсутствие специфических биологических тестов для ГИТ II. В таких случаях диагноз ставится методом исключения:

- ◆ необходимо исключить другие причины тромбоцитопении, т. к. больные, получающие гепарин, часто коморбидны (инфекция и пр.);
- ◆ если тромбоцитопения возникает только через несколько дней после начала гепаринотерапии в отсутствие других видимых причин, без предшествующей сенсibilизации, необходимо ставить вопрос о дифференциальной диагностике ГИТ I и ГИТ II: если снижение количества тромбоцитов ассоциировалось с тромбозом и если количество тромбоцитов нормализуется после отмены гепарина, это свидетельствует в пользу ГИТ II. Подобно АФС, ГИТ II является клиничко-лабораторным синдромом, поэтому диагноз ГИТ должен основываться на двух критериях:
  - 1) клинические проявления, тромбоцитопения с тромбозами или без таковых;
  - 2) выявление ГИТ-антител (ГЗА).

Лабораторное выявление ГЗА включает выполнение функциональных тестов и проведение иммунологических исследований.

Критерии лабораторной диагностики ГИТ:

- ◆ Снижение количества тромбоцитов на 50% и более от исходного.
- ◆ Функциональный тест, основанный на выявлении активации отмытых тромбоцитов донора в присутствии плазмы пациента и гепарина в терапевтической концентрации.
- ◆ Антигенный анализ по определению антител к комплексу гепарин—PF4.

- ◆ Неспецифические тесты:
  - падение уровня АТ III;
  - падение уровня РС;
  - увеличение концентрации Д-димера.

Для прогнозирования вероятности развития ГИТ II разработана шкала «четырёх Т», основанная на оценке степени тромбоцитопении, времени, за которое она развилась (timing), наличия тромбозов и других причин, которые могут обуславливать развитие тромбоцитопении (other explanations) [Warkentin T.E. et al., 2005] (табл. 3.12).

Функциональные методы серодиагностики ГИТ основаны на определении качественных изменений тромбоцитов, наблюдаемых при активации последних под действием гепарин-индуцированных антител. К таким изменениям, например относится выявление высвобождения серотонина из тромбоцитов или их агрегации (табл. 3.13). В настоящее время существует не один метод биологической диагностики ГИТ II, и каждый из них имеет свои достоинства и недостатки.

Таблица 3.12

### Шкала оценки вероятности развития ГИТ (шкала «четырёх Т»)

Критерий	Характеристика, оцениваемая в баллах		
	2	1	0
Тромбоцитопения	Снижение количества тромбоцитов более чем на 50% от исходного уровня	Снижение количества тромбоцитов на 30–50% от исходного уровня	Снижение количества тромбоцитов на менее чем не 30% от исходного уровня
Время, за которое развилась тромбоцитопения или другие проявления ГИТ II	5–10-й день гепаринотерапии*, < 1 дня при уже имеющейся сенсibilизации к гепарину (повторное применение гепарина не ранее, чем через 30 дней)	> 10 дней; < 1 дня при уже имеющейся сенсibilизации к гепарину (повторное применение гепарина не ранее, чем через 31–100 дней)	< 4 дней
Тромбоз или другие проявления ГИТ II	Достоверное выявление новых тромбозов на фоне гепаринотерапии, некрозы кожи, острая системная реакция при болюсном введении гепарина	Прогрессирование или рецидив тромбозов, эритематозные высыпания на коже, не подтвержденный диагноз тромбоза	Отсутствуют
Другие причины тромбоцитопении	Не выявляются	Возможны	Присутствуют
Оценка вероятности ГИТ II: 6–8 баллов — высокий риск (> 80%); 4–5 баллов — средний риск; 0–3 баллов — низкий риск (< 5%)			

\* День начала гепаринотерапии принят за нулевой.

Таблица 3.13

## Функциональные методы серодиагностики ГИТ

№	Метод
1	Прямой тест агрегации тромбоцитов (РАТ)
2	Реакция высвобождения серотонина (SRA)
3	Тест гепарин-индуцированной активации тромбоцитов (НИРА)
4	Люмино-агрегометрический тест высвобождения АДФ
5	Выявление микрочастиц тромбоцитов методом проточной цитометрии
6	Определение связывания аннексина V с тромбоцитами
7	Определение экспрессии Р-селектина на поверхности тромбоцитов

Наиболее часто используются тесты РАТ, SRA и НИРА; другие функциональные тесты выполняются лишь в нескольких специализированных лабораториях в мире, по-прежнему оставаясь экспериментальными.

Типичный метод лабораторной диагностики — это *прямой тест агрегации тромбоцитов (РАТ)*, который основан на том, что при инкубации сыворотки больного с ГИТ II и нормальных тромбоцитов (донорских) после добавления низких (0,5 ЕД/мл), но невысоких (100 ЕД/мл) концентраций гепарина происходит агрегация тромбоцитов. Это объясняется тем, что гепарин-индуцированные иммунные комплексы образуются в присутствии низких концентраций гепарина и разрушаются в присутствии более высоких его концентраций. Кроме того, высокие концентрации гепарина могут ингибировать агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном и АДФ; механизм этого процесса пока не установлен, однако иммунные комплексы в этот процесс не вовлекаются. Наблюдаемая спонтанная агрегация тромбоцитов или секреция в этом исследовании могут быть обусловлены следовыми количествами гепарина в крови больных; этот гепарин может взаимодействовать с гепарин-обусловленными антителами или предупреждать полную коагуляцию и оставлять остаточный тромбин в сыворотке пациента, который сам по себе может быть причиной агрегации тромбоцитов. Следует отметить также, что риск тромбозов значительный у пациентов с высоким титром антител и небольшой тромбоцитопенией. Недостатком этого метода диагностики является его низкая специфичность (около 40%), а преимуществом — возможность применения в обычных гемостазиологических лабораториях.

*Реакция высвобождения серотонина (SRA)* является «золотым стандартом» диагностики ГИТ. Этот тест часто используется как наиболее чувствительный и специфичный (60–80%). В этом тесте сначала тромбоциты донора инкубируются с серотонином, меченным радиоизотопной меткой, затем добавляется гепарин и сыворотка пациента, и активность тромбоцитов определяется по количеству высвобожденного из них меченого серотонина. Интерпретация данного теста имеет смысл только в том случае, когда положительный эффект наблюдается при применении низких, но невысоких концентраций гепарина. Недостатком метода является необходимость применения радиоизотопов, а также, как и при РАТ, зависимость результата от ответа (реактивности, чувствительности, восприимчивости) тромбоцитов донора.

На чувствительность и специфичность функциональных методов диагностики ГИТ оказывают влияние несколько факторов, что необходимо учитывать

при интерпретации результатов этих тестов. Во-первых, в тестах на выявление активации тромбоцитов предпочтительно использовать отмытые тромбоциты. Сыворотка может содержать различные ингибиторные протеины, влияющие на функцию тромбоцитов. Во-вторых, для выявления агрегации тромбоцитов под действием сыворотки, содержащей ГЗА, необходима оптимальная концентрация гепарина (0,1–0,5 ЕД/мл). При использовании большей концентрации гепарина наблюдается подавление реакции. Для различных классов ГЗА оптимальная концентрация гепарина, вызывающая агрегацию тромбоцитов, разная. Данная закономерность учитывается в исследовании «с двумя конечными точками», которое является более специфичным методом диагностики ГИТ. Кроме того, недостатком функциональных методов является их недостаточная чувствительность и зависимость результата от индивидуальной чувствительности тромбоцитов донора к ГЗА, которая может отличаться у разных лиц. Ряд авторов для повышения чувствительности функциональных тестов предлагают использовать антитела к Fc $\gamma$ RII, которые способны блокировать активацию тромбоцитов, вызванную ГЗА. Другие же исследователи считают этот метод нецелесообразным, поскольку не исключена возможность получения ложноположительных результатов. Это связано со способностью антител к Fc $\gamma$ RII блокировать активацию тромбоцитов, индуцированную другими компонентами плазмы, например иммунными комплексами или аллоантителами к HLA.

Иммунный метод диагностики ГИТ — определение антител к комплексам PF4—гепарин с помощью *иммуноферментного анализа (ELISA)* — впервые был предложен J. Amiral в 1992 г. Этот тест выгодно отличает то, что он не зависит от индивидуальной восприимчивости донорских тромбоцитов и не требует использования свежих тромбоцитов. Данный тест показывает, что IgG подразделен на субклассы IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub> и IgG<sub>3</sub>. Тест специфичен, но менее чувствителен, чем даже РАТ. Это объясняется тем, что гепарин способен индуцировать целый ряд антител различных классов, и лишь только несколько из них способны вызывать ГИТ. Так, в процесс активации тромбоцитов у больных с ГИТ II могут вовлекаться другие антигены, отличные от PF4 (IL-8, NAP-2). В одном из исследований антитела класса IgG к PF4 были обнаружены у 50% пациентов, которые получали НГ после кардиохирургической операции, прямой тест агрегации тромбоцитов оказался положительным у 20% пациентов. В то же время развитие ГИТ наблюдалось только в 1% случаев при одновременном обнаружении антител к PF4 и при положительном функциональном тесте. Таким образом, чувствительность иммунологического метода определения ГЗА составила лишь 2% [Warkentin et al., 2000].

Еще одним иммунным методом диагностики ГИТ является метод ELISA с использованием PF4-полисульфонат-антигена [Warkentin T.E. et al., 2005]. При этом полисульфонат, обладающий сильным отрицательным зарядом, замещает гепарин в антигенном комплексе. Преимущество этого метода заключается в большей стабильности образующихся комплексов полисульфонат—PF4—ГЗА.

При выполнении перечисленных выше тестов могут отмечаться различные биологические несоответствия. Например, в ряде случаев биологический ГИТ II тест может быть отрицательным, когда больной получает гепарин, но становится положительным после отмены гепарина. Это наблюдение может объяснить

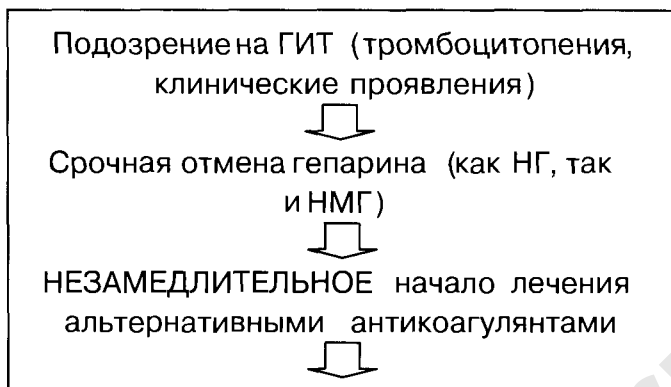


Рис. 3.4. Алгоритм при подозрении на ГИТ

тот факт, что антитела были полностью связаны с тромбоцитами больного в острую фазу болезни и стали обнаруживаться только после отмены гепарина.

Наконец, тесты, подразумевающие использование донорских тромбоцитов, могут быть постоянно отрицательными. Это можно объяснить тем фактом, что реактивность донорских тромбоцитов зависит также и от количества Fc-рецепторов на их поверхности.

Таким образом, лабораторное подтверждение ГИТ с применением функциональных или иммунных методов может служить лишь дополнительным методом диагностики. Рутинное определение ГЗА в отсутствии тромбоцитопении и клинических проявлений не рекомендуется. Отсрочка лечения до получения лабораторных результатов является недопустимой (рис. 3.4).

### 3.2.6. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ГИТ II

При подозрении на ГИТ II прежде всего необходимо отменить прием гепарина и устранить источники его поступления в организм (включая внутрисосудистые катетеры, применение гепарина при процедуре гемодиализа). В случае отмены гепарина количество тромбоцитов нормализуется в течение 1–10 дней. Обязательным является начало терапии альтернативными антикоагулянтами даже у тех пациентов с ГИТ II, у которых отсутствуют признаки развития тромбозов. Это связано с высоким риском тромботических осложнений при ГИТ (25–50%); в 5% случаев тромбозы при ГИТ служат причиной летального исхода [Comunale M.E. et al., 2004].

Идеальный препарат для лечения ГИТ должен обладать следующими свойствами:

- ◆ уменьшать риск неблагоприятных исходов ГИТ (развития новых тромбозов, ампутации конечностей, смертельных исходов);
- ◆ эффективно обеспечивать антикоагуляцию и быстро восстанавливать нормальное количество тромбоцитов;
- ◆ ингибировать как свободный тромбин, так и связанный с фибрином;
- ◆ не обладать перекрестной реактивностью с ГЗА;
- ◆ вызывать низкий риск кровотечений;
- ◆ быть доступным;

- ◆ обладать антидотом;
- ◆ не вызывать проблем при переключении с альтернативного антикоагулянта на варфарин;
- ◆ кроме того, препарат должен доказать свою эффективность и безопасность в исследованиях с высоким уровнем доказательности.

Учитывая ключевую роль массивного выброса тромбина в патогенезе ГИТ, наиболее многообещающим классом препаратов для инициальной терапии пациентов с этим осложнением являются прямые ингибиторы тромбина. США для лечения ГИТ одобрено лишь два прямых ингибитора тромбина — *лепирудин* и *аргатробан*. Возможно также применением бивалирудина, зарегистрированного в качестве антикоагулянта при вмешательствах на коронарных сосудах. Еще один антикоагулянт *данапароид (органон)* применяется в ряде стран для лечения ГИТ (Канада, Европа, Япония, новая Зеландия), однако в США он был снят с производства в 2002 г. в связи с повышенным риском геморрагических осложнений при применении данного препарата (табл. 3.14). К сожалению, не один из этих препаратов в России не зарегистрирован.

Появились данные о возможности применения непрямого ингибитора тромбина с избирательной анти-Ха-активностью *фондапаринукса*. Использование этого препарата патогенетически обосновано, поскольку блокирование 1 молекулы Ха способно предотвратить образование до 100 молекул тромбина. Кроме того, в исследованиях *in vitro* не было обнаружено перекрестной реактивности фондапаринукса и ГЗА [Amiral J. et al., 1997]. К сожалению, клинический опыт применения фондапаринукса при ГИТ в настоящее время очень ограничен [Куо К.Н. et al., 2005], поэтому четких рекомендаций по лечению ГИТ с использованием данного препарата пока дать нельзя. Испытаний препарата у беременных не проводилось. Отсутствуют данные о проникновении препарата в грудное молоко (согласно экспериментальным исследованиям на животных в грудное молоко крыс фондапаринукс проникает). В литературе описано несколько случаев успешного применения фондапаринукса во время беременности при наличии противопоказаний к гепаринотерапии. При этом неблагоприятных эффектов со стороны матери и плода не выявлялось [Mazzolai et al., 2006; Wijesirivardana et al., 2006].

Все же наиболее удачный опыт лечения ГИТ II связан с *рекомбинантным гирудином*. Недавние проспективные исследования (НАТ-1 и НАТ-2), включавшие суммарно 120 пациентов с ГИТ II, показали большую эффективность лепирудина (рефлюдана) по сравнению с другими антикоагулянтами. Так, частота тромбоэмболических осложнений, ампутации конечностей, смертельных исходов у пациентов с ГИТ II при лечении лепирудином составила 25,1% (по данным НАТ-1) и 31,9% (по данным НАТ-2) по сравнению с 52,1% в группе контроля ( $p = 0,004$ ) [Greinacher et al., 2000]. У беременных лепирудин отнесен к категории препаратов группы В. Данные о его способности к преодолению плацентарного барьера и проникновению в грудное молоко отсутствуют [Bick R.L. et al., 2006]. Во время беременности возможной альтернативой служат гепариноиды (данапароид).

*Данапароид (органон)* является низкомолекулярным гепариноидом — смесью негепариновых полисульфатированных гликозаминогликанов (гепарансульфат, дерматансульфат, хондроитинсульфат и НМГ). Его получают из слизистой

Таблица 3.14

## Альтернативные антикоагулянты для лечения ГИТ II

Характеристика	Данапароид	Рекомбинантный гирудин (лепирудин, рефлюдан)
Механизм действия	Смесь гликозами-ногликанов с более выраженной анти-Ха-активностью по сравнению с анти-Ха-активностью. Катализирует инактивацию фактора Ха AT III и фактора IIa с помощью AT III и HC II	Рекомбинантный препарат (изначально получен из слюны пиявки), прямой бивалентный ингибитор тромбина (связывается как с активной областью тромбина, так и с фибриноген-связывающим участком), необратимо связывает как свободный тромбин, так и в составе сгустка
Фармакокинетика	Биодоступность при подкожном введении 100%, пик анти-Ха-активности — через 4–5 ч, $t_{1/2}$ анти-Ха-активности 17–28 ч, $1/2$ анти-IIa — 2–4 ч	Биодоступность при подкожном введении 100%, пиковый эффект — через 2–3 ч, после внутривенного введения — через 2 ч. Период полувыведения 80 мин, значительно удлиняется при почечной недостаточности
Дозировки	Начальная доза 2250 ЕД струйно, далее — по 400 ЕД/ч в течение 4 ч, затем по 300 ЕД/ч в течение последующих 4 ч и по 200 ЕД/ч в сутки внутривенно капельно. Менее предпочтительно подкожное введение данапароида в дозе 1500–2500 ЕД/сут	Доза препарата (при здоровых почках) составляет 0,4 мг/кг для внутривенного струйного введения, затем — 0,15 мг/кг/ч. При почечной недостаточности: Креатинин 1,6–2,0 — снижение дозы на 50%; Креатинин 2,1–3,0 — снижение дозы на 70%; Креатинин 3,0–6,0 — снижение дозы на 85%
Наличие антидота	Нет	Нет
Мониторинг	Уровень AT III в процессе терапии, анти-Ха-активность и количество тромбоцитов — в процессе терапии. Рекомендуется пациентам с нарушениями функций почек, с массой тела менее 45 и более 100 кг, с угрожающими жизни тромбозами и риском ампутации конечностей, с внезапным кровотечением, в критическом состоянии	АЧТВ в процессе лечения (более эффективно определение с помощью экаринового теста свертывания крови, ЭВС, который показан при внезапном кровотечении). АЧТВ необходимо поддерживать на уровне 1,5–2,5, контролируя его каждые 4 ч до стабилизации этого показателя.
Нежелательные эффекты	Редко (10%): перекрестное реагирование с ГЗА (необходим контроль количества тромбоцитов); геморрагические осложнения, гиперчувствительность (кожные реакции)	Развитие антигирудиновых антител в 40–60% случаев. При повторном введении препарата риск анафилактических реакций 0,16% [Greinacher et al., 2003]. Для повторного применения не рекомендуется. Анафилак-

Комментарий	Антикоагулянтный эффект зависит от адекватного уровня АТ III. Значительно не удлиняет АЧТВ, АВР, ПВ/МНО. Необходимо снижение дозы при уровне креатинина более 265 мкмоль/л. Антидот отсутствует. В случае передозировки: отмена препарата и трансфузия плазмы	<p>тическая реакция возможно и при первом применении препарата. Геморрагические осложнения в 17% случаев</p> <p>В случае передозировки: отмена препарата, переливание компонентов крови, гемофильтрация по показаниям (при угрожающем кровотечении). Сочетание с анти-тромбоцитарными препаратами может повышать риск кровотечения.</p> <p>Риск кровотечений у пациентов со скрытой почечной недостаточностью и анафилактических реакций снижается, если не применять начальное струйное введение препарата</p>
-------------	---	---

Примечание: АТ III — антитромбин III; АЧТВ — активированное частичное тромбoplastиновое время; ЭВС — ???; ГЗА — гепарин-зависимые антитела; АВР — активированное время рекальцификации; ПВ — протромбиновое время; МНО — международное нормализованное отношение.



оболочки кишечника свиней. Антикоагулянтный эффект данапароида, в основном, связан с анти-Ха-активностью. Несмотря на сходство в структуре, данапароид отличается от гепарина меньшей степенью сульфатирования и молекулярной массой, что теоретически снижает его способность формировать антитромбоцитарные антитела. Исследования *in vitro* свидетельствуют о значительно меньшей способности данапароида вызывать агрегацию тромбоцитов в присутствии ГИТ-позитивной сыворотки по сравнению с гепарином: соответственно 18% положительных реакций для данапароида и 100% для гепарина. В связи с этим долгое время данапароид считался препаратом выбора для лечения ГИТ II.

С появлением рекомбинантных гирудинов, возможно, данапароид утратил первые позиции, но если речь идет о лечении ГИТ II у беременных, то он, безусловно, препарат выбора, поскольку не проникает через плаценту.

Данапароид успешно применяется при гемодиализе, плазмаферезе, лечении ТЭЛА, венозных и артериальных тромбозов, нестабильной стенокардии, а также во время внутриартериальной баллонной дилатации (см. табл. 3.14). Тем не менее, недостатком данапароида является отсутствие антитота к нему, тогда как ряд исследователей сообщают о повышенном риске послеоперационных кровотечений, а также кровотечений при предлежании плаценты при длительном (более 6 мес.) применении данапароида. В связи с длительным периодом полувыведения, отсутствием антитота, повышенным риском кровотечений данапароид был в 2002 г. был снят в США с производства.

Данапароид применяется в начальной дозе 2250 ЕД струйно, далее — по 400 ЕД/ч в течение 4 ч, затем по 300 ЕД/ч в течение последующих 4 ч и по 200 ЕД/ч в сутки внутривенно капельно. Менее предпочтительно подкожное введение данапароида в дозе 1500–2500 ЕД/сут.

В редких случаях возможна перекрестная реакция с гепарином и образование ГЗА и при применении данапароида. Исследования *in vitro* с плазмой пациента на предмет возможной агрегации тромбоцитов в присутствии данапароида не информативны, т. к. результаты теста не коррелируют с клиническим ответом на лечение. В отличие от рекомбинантного гирудина, данапароид имеет более длинное время полувыведения, а соответственно и антикоагулянтный эффект его отсрочен.

*Аргатробан* — прямой обратимый моновалентный (связывается с активной областью тромбина) ингибитор тромбина. Ингибирует как свободный, так и связанный с фибрином тромбин. Применяется в качестве инициальной терапии ГИТ II. Эффективен как у пациентов с тромбозами, так и с бессимптомной ГИТ. В отличие от лепирудина, аргатробан не обладает иммуногенными свойствами. Период полужизни препарата в плазме крови составляет 40 мин. Начальная доза препарата составляет 2 мг/кг/мин и корректируется в зависимости от уровня АЧТВ, который должен составлять 1,5–2,5. Начальная доза аргатробана должна быть сокращена на 75% у пациентов со значительными нарушениями функции печени, что связано с особенностями метаболизма препарата. Через почки препарат не выводится и поэтому может применяться у пациентов с почечной недостаточностью.

Применение аргатробана позволяет снизить риск новых тромбозов с 15 до 6,9% (на 54%), однако общая частота тромбозов и летальных исходов в группе аргатробана и в контрольной группе не отличается [Lewis et al., 2001]. Объяснение таким не слишком обнадеживающим результатом может быть следующее: аргатробан значительно влияет на МНО; при переходе с аргатробана на варфа-

рин при их одновременном применении МНО значительно увеличивается и в несколько раз превышает терапевтические значения, это приводит к слишком ранней отмене препарата.

При беременности относится к категории В. Возможности перехода препарата в грудное молоко и через плацентарный барьер не изучены.

Новый антикоагулянт *анкрод* вводится внутривенно или подкожно. В ходе терапии уровень фибриногена должен составлять 20–70 мг/дл. После внутривенной инфузии анкрода уровень фибриногена снижается в течение нескольких часов, однако терапевтический антикоагулянтный эффект обычно развивается через 12 ч. Все препараты (плазмозаменители, другие антикоагулянты, тромболитики и антитромбоцитарные препараты) до назначения анкрода должны быть отменены, чтобы не влиять на его эффект. Экспериментальные исследования на животных показали, что при некоторых клинических ситуациях, в частности при септицемии, анкрод способствует повышению депозиции фибрина. При комбинированной же терапии с варфарином описываются случаи развития венозной гангрены конечностей. Таким образом, *анкрод нежелательно применять для лечения пациентов с ГИТ II*. Данные о безопасности анкрода у беременных отсутствуют.

Антитромбоцитарные препараты, такие как *аспирин* и *дипиридамол* (*курантил*), применяются у пациентов с ГИТ II с переменным успехом. Следует отметить, что эффекты ГИТ II не ограничиваются только активацией тромбоцитов, а кроме того, при такой терапии не всегда наблюдается ингибция эффектов ГЗА на тромбоциты [Selleng K. et al., 2005]. Поэтому антитромбоцитарные препараты, такие как аспирин, могут применяться в качестве дополнительной терапии к основной антикоагулянтной, в особенности если существует высокий риск артериального тромбоэмболизма. При этом следует проанализировать соотношение эффективности и риска кровотечений.

Что касается возможности применения *ингибиторов тромбоцитарных гликопротеинов* (GPIIb/IIIa), то монотерапия ими также недостаточна у пациентов с ГИТ II. Так, ингибиторы GPIIb/IIIa блокируют связывание фибриногена с поверхностью тромбоцитов. Кроме того, они способны снижать тромбообразование, ингибируя экспозицию прокоагулянтных фосфолипидных поверхностей на тромбоцитах. *In vitro* антагонисты GPIIb/IIIa ингибируют активацию тромбоцитов, эндотелиальных клеток и образование тромбоцитарных микрочастиц, вызванных ГЗА. Тем не менее Fc-рецепторзависимая активация тромбоцитов ГЗА не зависит от комплекса GPIIb/IIIa, поэтому ингибиторы GPIIb/IIIa не ингибируют реакцию высвобождения гранул тромбоцитов. Возможно, применение ингибиторов тромбоцитарных гликопротеинов будет успешно в комплексе с антикоагулянтами, хотя следует отметить возможность синергичных эффектов и повышения риска кровотечений. В связи с этим возможность использования ингибиторов GPIIb/IIIa в комплексе с антикоагулянтами пока только изучается.

В настоящее время изучается возможность применения новых антикоагулянтов — ингибиторов фактора Ха — в лечении ГИТ II. Первым из таких препаратов является *фондапаринукс* (*арикстра*). Он представляет собой синтетический полисахарид и не демонстрирует повышения агрегационного ответа тромбоцитов в присутствии ГИТ-позитивной сыворотки. В свете современных представ-

лений о патогенезе ГИТ II, это связано с тем, что пентасахарид в силу своей химической структуры не взаимодействует с PF4, а потому не способствует последующему выбросу PF4 из тромбоцитов, как это происходит в случае применения НГ и, реже, НМГ. Наличие от 6 до 10 сахаридных единиц еще может поддерживать стехиометрическое соотношение; наличие же в молекулярной цепи более 10 сахаридных единиц достоверно повышает частоту стехиометрических взаимодействий. НМГ с меньшей молекулярной массой гораздо реже вызывает образование ГЗА, чем НГ, а фракции НМГ с молекулярной массой 1800 Да и меньше значительно не влияют на тромбоцитарный ответ. Исходя из этого, можно предположить, что пентасахарид с молекулярной массой 1714 Да не должен вызывать перекрестного реагирования с ГЗА. М.Н. Rosove и соавт. (2005) получили обнадеживающие результаты в опытах *in vitro*, сравнивая способность НГ и пентасахарид фондапаринукса вызывать агрегацию тромбоцитов в присутствии сыворотки 39 пациентов с ГИТ II. При применении НГ реакция была положительной в 79,8% случаев, тогда как при использовании фондапаринукса — лишь в 3,3%.

Кроме того, фондапаринукс, в отличие от аргатробана и лепирудина, не требует постоянной внутривенной инфузии и лабораторного мониторинга; этот препарат достаточно вводить подкожно раз в сутки. К тому же фондапаринукс является более дешевым препаратом. Принимая во внимание эти обстоятельства, именно эти препараты можно считать претендентами на роль препаратов выбора при лечении ГИТ II.

В ряде случаев при ГИТ II необходимо решить вопрос о применении дополнительных методов терапии ГИТ II, к каковым относятся внутривенное введение гамма-глобулина, фибринолитиков, плазмаферез, тромболитическая терапия, хирургическая тромбэктомия.

Раннее применение плазмафереза у пациентов с ГИТ II и ГИТ-индуцированными тромбозами может быть эффективным. При этом достигается двойной эффект: во-первых, выводятся антитела и комплексы антиген—антитело; во-вторых, благодаря использованию в качестве замещающей жидкости плазмы, возмещается уровень естественных антикоагулянтов.

Плазмаферез особенно необходим при тромбозах, угрожающих жизни, и при высоком риске ампутации конечности. Плазмаферез проводится ежедневно, при этом необходимо оценивать динамику снижения уровня ГЗА. Если в течение 3 дней положительная динамика не отмечается, то дополнительно назначают терапию иммуноглобулином.

Терапевтический эффект *внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ)* связывают с ингибированием ГЗА-индуцированной активации тромбоцитов посредством как интактного IgG, так и Fc-фрагментов, поступающих при ВВИГ. Следует заметить, что эти эффекты зависят от метода производства иммуноглобулина. В литературе встречаются сообщения о быстром подъеме количества тромбоцитов у пациентов с ГИТ II после введения высоких доз ВВИГ. Видимо, включение в антикоагулянтную терапию ГИТ II в качестве дополнительной терапии ВВИГ обоснованно в угрожающих жизни ситуациях или при тяжелом тромбозе конечностей, угрожающем развитием гангрены. При этом доза ВВИГ должна составлять 1 г/кг массы тела в день. Терапию продолжают ежедневно в течение не менее 2 дней.

В ряде случаев при угрожающих жизни тромбозах (обширный тромбоз вен нижних конечностей или ТЭЛА) необходима селективная тромболитическая терапия [Warkentin T.E. et al., 2004]. В послеоперационном периоде требуются более низкие дозы тромболитиков (урокиназа 30 000–60 000 МЕ/ч), в остальных случаях используются более высокие их дозы (урокиназа 50 000–200 000 МЕ/ч). Уровень фибриногена необходимо контролировать каждые 8 ч; он должен составлять около 200 мг/дл. Интенсивность терапии снижается, или терапия полностью отменяется при появлении клинически выраженных геморрагий. Селективная инфузия продолжается до тех пор, пока ангиографически не подтверждается полный лизис тромба. Следует подчеркнуть, что тромболитики не уменьшают тромбообразование, поэтому необходимо (равно как и при хирургической тромбэктомии) одновременное назначение ингибитора тромбина (лепидурина или др.) или данапароида в редуцированных дозах.

Нужно отметить, что селективная тромболитическая терапия всегда предпочтительнее, чем хирургическая тромбэктомия. Эндотелиальное повреждение, которое развивается при тромбэктомии, в сочетании с эффектами ГЗА может усугублять протромботический статус и снижать успешность хирургической тромбэктомии. Тем не менее последняя может быть единственным методом терапии в критических ситуациях, когда время очень ограничено и/или селективный тромболитический лизис невозможен (тромбоз мезентериальной артерии и пр.).

Установка кава-фильтров пациентам с ГИТ II с целью профилактики ТЭЛА не показана, поскольку это может осложниться массивным тромбозом нижней полой вены, включая почечные вены, и другими осложнениями прогрессирующего тромбоза, в особенности в ситуациях, когда антикоагулянты не применяются.

Следует подчеркнуть, что основная терапия ГИТ II — антикоагулянтная. Остальные методы носят адьювантный характер.

### **3.2.7. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ГИТ**

#### **Подведем некоторые итоги, касающиеся принципов терапии ГИТ:**

1. При подозрении на ГИТ срочно отменить НГ/НМГ и незамедлительно начать терапию альтернативными антикоагулянтами. Только отмены гепарина для прерывания патологического процесса недостаточно. В проспективном исследовании В. Tardy и соавт. (1999) развитие новых тромбозов наблюдалось у 10,4% в течение 1,7 дней после отмены гепарина у пациентов с ГИТ, причем при ультразвуковом обследовании частота тромбозов составила 50%. Интересно, что ранняя отмена гепарина по сравнению с более поздней при отсутствии дальнейшей антикоагулянтной терапии не только не приводит к снижению частоты тромбозов, но и связано с ее увеличением. Такой казался бы парадоксальный феномен объясняется тем, что помимо продолжающегося патологического процесса, вызванного ГЗА антителами, добавляются еще и факторы риска тромбозов, которые стали причиной назначения гепарина [Wallis D.E. et al., 1999].

2. При изолированной ГИТ (только тромбоцитопения при отсутствии тромбозов) в связи с высокой частотой развития тромботических осложнений рекомендуется отмена гепарина и применение альтернативных антикоагулянтов в терапевтических дозах. Кроме того, рекомендуется проводить скрининговые

ультразвуковые исследования для исключения тромбоза глубоких вен и для динамического контроля клинической ситуации.

3. Прямой ингибитор тромбина назначается в дозе, поддерживающей терапевтический уровень АЧТВ (1,5–2,5). Варфарин — лишь при нормализации количества тромбоцитов (не менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ , а лучше —  $150 \times 10^9/\text{л}$ ) [Hasselletal K., 2005]. Начинать терапию варфарином следует с малых доз (5 мг/сут). При этом ингибитор тромбина и варфарин одновременно нужно принимать не менее 5 дней, чтобы предотвратить возможный транзиторный эффект гиперкоагуляции, возникающий в начале лечения варфарина, вследствие снижения уровня естественного антикоагулянта протеина С.

4. При развитии ГИТ на фоне приема варфарина действие последнего необходимо прекратить. Это достигается при назначении витамина К в дозе 5–10 мг (перорально или внутривенно) [Warkentin T.E. et al., 2004]. Такая тактика связана с риском микрососудистого тромбоза на фоне прогрессирующего снижения уровня протеина С. Кроме того, повышение МНО при приеме варфарина приводит к использованию ингибиторов тромбина в недостаточных дозах.

5. Хотя ГИТ II сопровождается тромбоцитопенией, трансфузия тромбоцитарной массы противопоказана. Спонтанные кровотечения при ГИТ II крайне редки, поскольку, наоборот, наблюдаемая лабораторно-клиническая тромбоцитопения является, по своей сути, тромбоцитарной. Трансфузия же тромбоцитов дополнительно «подливает масло в огонь», т. к. вводимые экзогенно тромбоциты активируются циркулирующими иммунными комплексами, усугубляя тромбофилию и способствуя развитию тромбозов.

6. У пациентов с ГИТ в анамнезе при необходимости кардиохирургического вмешательства во время операции допустимо применение НГ, однако в пре- и послеоперационном периоде предпочтение следует отдавать прямым ингибиторам тромбина. Возможность повторного применения НГ у пациентов с ГИТ в анамнезе объясняется тем, что ГЗА появляются в крови транзиторно и исчезают примерно через 30–80 дней. При этом, при повторном применении гепарина ГИТ развивается не моментально, а через такой же промежуток времени, как и при первой встрече с гепарином (4–14 дней). Если с момента развития ГИТ прошло менее 100 дней идеальным для определения возможности применения НГ в случае экстренной необходимости является определение ГЗА.

**Рекомендации по профилактики ГИТ.** Успех терапии ГИТ II прежде всего зависит от своевременной диагностики, однако даже в высококвалифицированных клиниках методы выявления ГИТ II отнюдь не всегда доступны. Поэтому наибольшее значение приобретает профилактика этого редкого, но тяжелейшего осложнения гепаринотерапии. Практический врач должен до начала гепаринотерапии и в процессе ее уделять особое внимание проведению простого лабораторного теста — определению количества тромбоцитов в периферической крови. Учитывая вероятность развития клинически выраженных, а также субклинических тромбозов при применении гепарина, предлагается проводить дуплексное сканирование в качестве скринингового метода обследования.

Согласно рекомендациям VII Конференции по антитромботической и тромболитической терапии American College of Chest Physicians (ACCP) важнейшим методом профилактики ГИТ является регулярный контроль количества тромбоцитов в крови (табл. 3.15) [Warkentin T.E. et al., 2004].

Таблица 3.15

**Рекомендуемая частота определения количества тромбоцитов в крови при терапии гепарином в зависимости от риска развития ГИТ**

<b>Риск ГИТ</b>	<b>Характеристика пациентов</b>	<b>Профилактика ГИТ</b>
Высокий (> 1%)	Пациенты, перенесшие кардиохирургические, ортопедические, сложные абдоминальные операции, пациенты в отделениях интенсивной терапии, принимающие НГ	Определение количества тромбоцитов через день с 4-го по 14-й день лечения или до прекращения терапии гепарином
Средний (0,1–1%)	Пациенты терапевтического стационара и беременные, профилактически получающие НГ или НМГ после первоначальной терапии НГ, пациенты, получающие НМГ в послеоперационном периоде	Определение количества тромбоцитов один раз в 2–3 дня с 4-го по 14-й день лечения или до прекращения терапии гепарином
Низкий (< 0,1%)	Пациенты терапевтического стационара или беременные, профилактически получающие НМГ	Рутинное определение количества тромбоцитов не показано. При беременности: определение количества тромбоцитов 1 раз в неделю в течение I триместра и 1 раз в месяц в течение II и III триместра [Bick R.L. et al., 2006]

Предпочтение стоит отдавать НМГ по сравнению с НГ. Абсолютный риск развития ГИТ при применении НМГ очень низкий. Таким образом, НМГ является препаратом выбора для профилактики тромбозов у пациентов с различными заболеваниями, включая хирургических, кардиологических, онкологических больных, а также при беременности высокого риска.

В заключение хотелось бы еще раз подчеркнуть, что успешная профилактика и терапия ГИТ II возможны только при глубоких знаниях механизмов патогенеза этого угрожающего состояния. Благодаря успехам молекулярных исследований все больше появляется данных в пользу того, что ГИТ является частью универсальной реакции организма — системного ответа на воспаления.

### **3.3. ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (ТТП) И ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (ГУС)**

#### **3.3.1. ПОНЯТИЕ О ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ, ТТП, ГУС**

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура впервые была описана Moschowitz в 1923 г. Он наблюдал 16-летнюю девушку с высокой лихорадкой, анемией, петехиями, параличом и комой. На аутопсии были обнаружены ги-

алиновые тромбы в микрососудистом русле. В 1955 г. Gasser и соавт. описали 5 детей с острой почечной недостаточностью, сопровождающейся гемолитической анемией и тромбоцитопенией, и ввели в клиническую практику термин «гемолитико-уремический синдром».

Сегодня ТТП и гемолитико-уремический синдром (ГУС) рассматриваются как проявления тромботической микроангиопатии (ТМА). Этот патологический процесс был впервые описан Symmers и соавт. (1952). ТМА морфологически проявляется утолщением стенок сосудов микроциркуляторного русла (преимущественно капилляров и артериол), отеком и слушиванием эндотелиальных клеток от базальной мембраны, образованием тромбоцитарных сгустков и частичной или полной обструкцией просвета пораженного сосуда. Обструкция просвета сосудов приводит к ишемии и инфарктам органов. Характерные признаки ТМА — тромбоцитопения и анемия, что связано с потреблением и разрушением тромбоцитов и эритроцитов в микроциркуляторном русле.

Клинические проявления ТМА 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. Для ГУС также характерна тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия, но с преимущественным поражением почек. Таким образом, при ТТП преобладают признаки поражения головного мозга, тогда как при ГУС превалирует поражение почек. Кроме того, при ТТП могут наблюдаться боль в животе, панкреатит, гематурия, нарушение сердечного ритма. Развитие развернутой картины ДВС-синдрома, тяжелая почечная, дыхательная, печеночная недостаточность обычно для ТТП не характерны.

Точная частота возникновения ТТП не установлена. По данным Т.Д. Тогок и соавт. (1995), в период с 1968 по 1991 г. заболеваемость ТТП, например, в США составляла 3,7 случаев на 1 млн. В последние годы, несмотря на существенные успехи в терапии ТТП, заболеваемость этой патологией и смертность, связанная с ней, значительно возросли, особенно у южно-африканских женщин. Остается неясным, связано ли это с увеличением заболеваемости ТТП 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.

ГУС в типичных случаях характерен для детского возраста, в то время как ТТП развивается у взрослых (преимущественно в возрасте 40 лет). Однако существует и такая форма ГУС, которая развивается у взрослых и клинически во многом сходна с 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  $\frac{1}{3}$  пациентов [Furlan M. et al., 2001]. При ТТП поражение ЦНС наиболее часто проявляется транзиторными ишемическими атаками и инсультом. Хотя ТТП является довольно редкой причиной острой ишемии головного мозга, очень важно в этом случае вовремя поставить правильный диагноз, т.к. принципы терапии ТТП и сосудистых заболеваний головного мозга значительно разнятся.

Признаки поражения почек при ТТП выявляются в 59% случаев, а лихорадка — только у 24% пациентов [Ruggenti P. et al., 2001]. При этом исход пора-

жения почек зависит не от вида патологии (ТТП/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 эпизоды как ГУС, так и ТТП. В связи с этим от дифференцировать ГУС и ТТП, основываясь лишь на клинических данных, часто бывает невозможно. Поэтому подход к классификации ГУС и ТТП был изменен. Сегодня, основываясь на единстве патологических процессов, в основе которых лежат ТМА, ГУС и ТТП объединены в понятие ГУС/ТТП.

Отдельно выделяют лишь ГУС у детей, вызываемый шига-токсином и шига-подобным токсином и ассоциированный с некоторыми бактериями рода *Shigella* или *E. coli*. Это продиктовано тем, что методы лечения и исходы при детской форме ГУС значительно отличаются от таковых при ГУС/ТТП взрослых.

Ключевая роль в развитии ТМА принадлежит формированию эндотелиальной дисфункции. При этом происходит нарушение физиологической тромборезистентности эндотелия, активация адгезии лейкоцитов и системы комплемента, нарушение регуляции метаболизма vWF, изменение скорости кровотока в микрососудистом русле. В развитии 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 итоге, проявляется развитием тромбозов.

Еще в 1942 г. Mark Altschule пришел к выводу, что отложению тромбоцитарных агрегатов предшествует активация эндотелия, что приводит к прогрессирующему вовлечению тромбоцитов в патологический процесс. По данным D. Mitra и соавт. (1997), сыворотка пациентов с ГУС/ТТП вызывает апоптоз эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла почечной и мозговой ткани, однако не обладает подобным эффектом 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. Изучение структуры эндотелиальных клеток с помощью электронной микроскопии при ГУС/ТТП свидетельствует о наличии в эндотелиоцитах признаков апоптоза. Эти изменения предшествуют образованию тромбоцитарных микротромбов, что говорит о первичности процессов эндотелиального повреждения в патогенезе ГУС/ТТП. Кроме того, в условиях системного воспаления провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$  активирует апоптоз эндотелиальных клеток за счет индукции Fas-лиганда.

На сегодня изучены механизмы развития воспаления и эндотелиального повреждения при ГУС/ТТП. Триггером к развитию ССВО — универсальной реакции организма на чрезмерный повреждающий стимул — могут служить токсины бактерий, вирусы, антитела и иммунные комплексы, лекарственные препараты. В основе ГУС/ТТП может лежать 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 ГУС/ТТП и наличие рецидивирующих форм заболевания свидетельствуют об участии различных



механизмов в формировании эндотелиальной дисфункции и прогрессировании патологического процесса.

О наличии генетической предрасположенности к развитию ТТП говорит высокая частота ее рецидивирующих форм — они выявляются в 30–60% случаев [Ruggenenti P. et al., 2001]. Когда именно разовьется рецидив, предсказать невозможно. Период ремиссии может длиться от нескольких дней до десятков лет, однако наиболее часто рецидив развивается через месяц после первого эпизода ТТП. Триггером к развитию рецидива могут служить беременность, хирургическое вмешательство, инфекция, вакцинация.

Таким образом, характерными клиническими проявлениями ТТП и ГУС являются тромбоцитопения и микроангиопатическая анемия. Однако, несмотря на общность клинических проявлений и патогенетических механизмов этих состояний, причиной их развития могут быть различные генетические аномалии и внешние факторы (рис. 3.5).

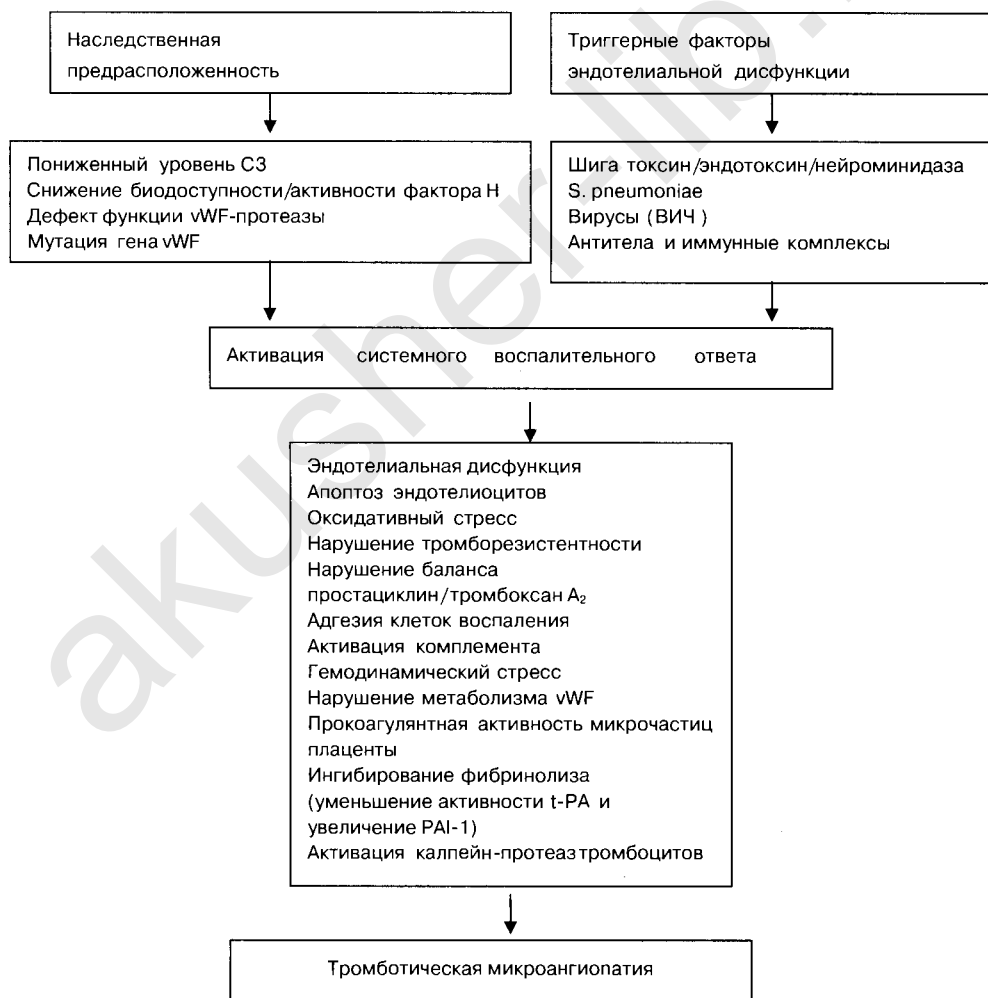


Рис. 3.5. Патогенез системного воспалительного ответа при ГУС/ТТП

С целью подбора адекватной дифференцированной терапии разработана классификация ТМА (табл. 3.16).

Таблица 3.16

**Патологические процессы, ассоциированные с тромбоцитопенией  
и микроангиопатическим гемолизом**

Тромботическая микроангиопатия
<p>1. <i>ТТП: дефицит активности ADAMTS 13 — протеазы vWF</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• семейная (дефект гена ADAMTS 13)</li> <li>• приобретенная (ингибиторы ADAMTS 13 — аутоантитела IgG)</li> <li>• врожденная (синдром Апшоу—Шульмана)</li> </ul> <p>2. <i>ГУС:</i> Инфекционная (типичная, эпидемическая) форма: шига-токсин-ассоциированный ГУС у детей Атипичные формы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• семейная (дефект фактора H)</li> <li>• спорадическая (атипичная, эндемическая) (мутация компонента комплемента C3)</li> </ul> <p>3. <i>Вторичная форма ГУС/ТТП:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• индуцированная лекарственными препаратами (ОК, циклоспорин А, противоопухолевые препараты)</li> <li>• постинфекционная (нейраминидазная, ассоциированная с <i>S. pneumoniae</i>)</li> <li>• ассоциированная с трансплантацией костного мозга</li> <li>• ассоциированная с беременностью</li> <li>• при системных заболеваниях (СКВ, АФС)</li> <li>• ассоциированная с употреблением алкоголя, при метастазирующих опухолях</li> <li>• ассоциированная с хирургическими вмешательствами</li> <li>• при ОРДС</li> <li>• идиопатическая ГУС/ТТП</li> </ul> <p>4. <i>ДВС-синдром</i></p> <p>5. <i>Пароксизмальная ночная гемоглобинурия</i></p>

### 3.3.2. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ГУС/ТТП

**Инфекционная форма ГУС.** Задолго до введения термина «ГУС» в клиническую практику Adam в 1927 г. впервые указал на то, что причиной эпидемического энтерита у детей является кишечная бактерия с уникальными биохимическими свойствами. В последующих наблюдениях были описаны случаи этого заболевания, сопровождающегося диареей и осложнившегося пурпурой, анурией, поражением нервной системы. При этом на аутопсии были выявлены фибриновые тромбы в капиллярах и артериолах. В 90% случаев заболевание было вызвано *E. coli* серотипа O111: B4. В 1977 г. Konowalchuck и соавт. показали, что токсин *E. coli* сходен с токсином *Shigella dysenteriae* типа 1 и патогенен для клеток Vero (культуры почечной ткани африканских зеленых обезьян), и назвал этот токсин шига-токсином, или вероподным токсином. В 1978 г. Koster и соавт. показали, что токсин, циркулирующий у детей с ГУС и инфекцией, вызванной *S. dysenteriae* 1, является причиной развития колита, гемолиза и почечной недостаточности. В последующем из организма больных детей был

выделен токсин, введение которого мышам приводило к летальному исходу. В 1983 г. в исследовании случай-контроль Riley и соавт. доказали, что причиной геморрагического колита явилось заражение продуктов известной сети ресторанов фаст-фуд *E. coli* серотипа 0157: H7. У 47 детей с диареей (но не у детей из контрольной группы) из фекалий была выделена *E. coli*, не ферментирующая сорбитол. В это же время Karmali и соавт. показали повышенную активность шига-токсина, выделенного из фекалий, и повышенные титры антител, нейтрализующих шига-токсин, у детей с ГУС. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о непосредственном участии шига-токсина в патогенезе ГУС.

Инфекционная форма ГУС характеризуется диареей в продромальном периоде, после чего развивается острая почечная недостаточность. Заболеваемость составляет 2,1 случая на 100 тыс. в год. Наиболее часто заболевают дети в возрасте до 5 лет, реже (0,5 случаев на 100 тыс. в год) инфекционная форма ГУС развивается у пожилых людей [Ruggenti P. et al., 2001].

Инфекционную форму ГУС рассматривают как относительно «доброкачественное» заболевание. Тем не менее, 3–5% детей гибнут в течение острой фазы заболевания и 3–18% — умирают в результате развития хронической почечной недостаточности. У 10–42% детей сохраняются признаки повреждения почек после ГУС (протеинурия, умеренная гипертензия, уменьшение скорости клубочковой фильтрации), при этом у 10–22% детей развивается острая почечная недостаточность, которая переходит в терминальную фазу у 2–9% [Ruggenti P. et al., 2001].

Шига-токсин-ассоциированный ГУС взрослых поражает в основном пожилых людей (старше 80 лет). Выявлены как эпидемические (в домах престарелых), так и спорадические случаи. У людей пожилого возраста ГУС развивается в 25% случаев при инфицировании шига-токсин-продуцирующей *E. coli*. У взрослых инфекционная форма ГУС сопровождается более выраженным поражением почек и нервной системы. Смертность при этом достигает 90%.

**Постинфекционная (нейраминидазная) форма ГУС.** Ряд исследований свидетельствует о том, что ГУС может быть ассоциирован с инфекцией, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, и осложнять течение пневмонии и, реже, менингита. Клиническая картина обычно ярко выражена и характеризуется развитием дыхательной недостаточности, анурией, поражением ЦНС, комой.

Klein и соавт. в 1997 г. обнаружили так называемый антиген Томсена—Фриденрайха на поверхности эритроцитов и гломерулярных эндотелиальных клетках у 2 детей в возрасте одного года, которые умерли от ГУС, развившегося на фоне стрептококковой пневмонии и сепсиса. В гломерулах были обнаружены депозиты IgM, образовавшиеся вследствие связывания IgM с антигеном Томсена—Фриденрайха. В последующих исследованиях было показано, что сыворотка детей с ГУС, ассоциированным с инфицированием *S. pneumoniae*, обладает нейраминидазной активностью, в отличие от сыворотки детей, инфицированных *S. pneumoniae*, но без признаков ГУС.

Антиген Томсена—Фриденрайха в норме постоянно связан с N-ацетилнейраминовой (сиаловой) кислотой. Предполагается, что *S. pneumoniae* за счет нейраминидазной активности отщепляет сиаловые кислоты с мембранной поверхности, что делает антиген Томсена—Фриденрайха доступным для распознавания клетками иммунной системы и активации к нему IgM. Последний, связываясь

со специфическим антигеном на тромбоцитах и эндотелиальных клетках, приводит к активации процессов агрегации и эндотелиального повреждения. Связывание IgM с антигеном Томсена—Фриденрайха на поверхности эритроцитов лежит в основе развития Кумбс-положительной гемолитической анемии, часто выявляемой у пациентов с ГУС, индуцированным нейраминидазой.

**ГУС/ТТП, ассоциированная с беременностью.** В 12–31% случаев ГУС/ТТП развивается во время беременности или в раннем послеродовом периоде [Thompson C.E. et al., 1992; Oklahoma TTP-HUS registry, 2001]. По обобщенным данным мировой литературы, в 11% случаев ГУС/ТТП развивается в I триместре беременности, в 15% — во II триместре, а в 74% случаев — в III триместре и послеродовом периоде. На сегодня критерием для постановки диагноза из пяти характерных признаков этого заболевания служат только тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия. В результате ТТП/ГУС диагностируется в 7 раз чаще. Клинически ГУС/ТТП в этом случае часто бывает трудно отличить от тяжелой формы гестоза, эклампсии и HELLP-синдрома, для которых также характерно развитие тромбоцитопении и микроангиопатической гемолитической анемии. Ситуация осложняется еще и тем, что HELLP-синдром и эклампсические судороги могут развиваться в отсутствие типичных признаков тяжелого гестоза. Так, по данным Katz и соавт. (2000), у 60% женщин эклампсия развилась на фоне нормального артериального давления и была первым проявлением гестоза. Следует также отметить, что для ГУС/ТТП обычно не характерно поражение печени, в то время как почечная недостаточность и изменения психического статуса являются проявлениями HELLP-синдрома и не характерны для ГУС/ТТП.

Важность дифференциальной диагностики ГУС/ТТП 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), т.к. в большинстве случаев патологический процесс регрессирует самостоятельно после родоразрешения [McMinn J.R. et al., 2001]. При подозрении же на ГУС/ТТП требуется незамедлительное начало переливания плазмы. До внедрения в клиническую практику плазмафереза материнская смертность при ГУС/ТТП составляла 95%, а перинатальная — 80% [George J.N. et al., 2004]. Но даже несмотря на терапию с использованием плазмы, ГУС/ТТП, возникшая в послеродовом периоде, обычно сопровождается развитием тяжелой почечной недостаточности и прогностически неблагоприятна.

При появлении симптомов ГУС/ТТП в I триместре беременности вопрос о дифференциальной диагностике с HELLP-синдромом не встает, т.к. развитие последнего характерно только для поздних сроков беременности. При немедленном начале терапии с использованием плазмы возможно пролонгирование беременности. Так, М.Н. Mokrzycki и соавт. (1995) описывают случаи эффективного применения плазмафереза у беременных с ГУС/ТТП на сроке гестации менее 6 нед., что позволяло пролонгировать беременность и обеспечить рождение жизнеспособного ребенка. Таким образом, было показано, что беременность не влияет на эффективность плазмафереза при ГУС/ТТП, а плазмаферез, в свою очередь, 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 ГУС/ТТП в конце беременности.

Таким образом, беременность рассматривается как важнейший триггерный механизм, который обуславливает развитие ГУС/ТТП. По данным К.Р. McСгае и соавт. (1997), у женщин после первого эпизода ГУС/ТТП, спровоцированной беременностью, в последующем характерны рецидивы заболевания. W.R. Bell и T.S. Kickler (1997) описали следующий интереснейший клинический случай. У 23-летней женщины в течение 73 мес. было четыре беременности, которые прерывались самопроизвольными абортами на 2–3-й неделе гестации, после чего у нее развивались эпизоды ТТП, регрессировавшие на фоне лечения кортикостероидами и плазмаферезом. После имплантации противозачаточного средства новых эпизодов ТТП не отмечалось.

**ГУС/ТТП, индуцированная лекарственными препаратами.** Некоторые химиотерапевтические препараты (митоминин С, цисплатин, даунорубин, цитозин арабинозид) способны индуцировать развитие ТМА, называемой ГУС, ассоциированной с химиотерапией. Эндотелиальные клетки метаболизируют метоминин С до промежуточного метаболита, повреждающего эндотелиоциты. *In vitro* инкубация эндотелиоцитов с митоминином С не сопровождается их гибелью, но приводит к нарушению синтеза простаглицлина.

В редких случаях ГУС/ТТП развивается при приеме тиклопидина (1 случай на 1600 пациентов после стенирования коронарных артерий). При применении клопидогрела, нового антитромбоцитарного препарата, все более широко используемого в клинической практике, по данным С.Л. Bennet и соавт. (2000), ГУС/ТТП наблюдались в 11 случаях. У 10 пациентов патологический процесс развивался в течение первых 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 GРIb/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 образованием антител IgG к ней. Возможно, что причиной такого влияния антитромбоцитарных препаратов является наличие у пациентов определенной генетической предрасположенности.

При ГУС/ТТП, ассоциированной с трансплантацией костного мозга, дефицита активности vWF-протеазы не выявляется. Поэтому ряд авторов классифицируют ТМА, ассоциированную с трансплантацией костного мозга, как ГУС.

Циклоспорин А может вызвать развитие ТМА у пациентов после пересадки почки. Наиболее часто это наблюдается в течение нескольких недель после операции, когда концентрация циклоспорина А в крови сохраняется на высоком уровне. Циклоспорин-индуцированную микроангиопатию необходимо дифференцировать от иммунной реакции отторжения. Циклоспорин А вызывает активацию агрегации тромбоцитов и продукции ТХА<sub>2</sub>. Высокий уровень циклоспорина А ассоциируется с увеличением концентрации циркулирующих ТМ и vWF в сыворотке крови, что является маркером повреждения эндотелия. С момента первого сообщения о ТМА при применении такролимуса, сделанно-

го R.Y. Schmidt и соавт. в 1991 г., к настоящему времени описано еще 20 таких случаев. ТМА, ассоциированная с применением такролимуса, наблюдается в 1–4,5% случаев и наиболее часто возникает в течение первого года после трансплантации.

### 3.3.3. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА ГУС/ТТП

J.L. Moake и соавт. в 1982 г. впервые выявили аномальные мультимерные комплексы vWF у пациентов с ТТП и высказали 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 типа 1). 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]. В основе синдрома Апшоу—Шульмана также лежит мутация vWF-протеазы, что позволяет отнести это заболевание к наследственным формам ТТП.

Исследования M. Furlan и соавт. (1998) свидетельствуют об отсутствии дефицита vWF-расщепляющей металлопротеазы при наследственных и спорадических формах ГУС. Это позволяет дифференцировать ГУС от ТТП, что часто бывает невозможно сделать на основании клинической картины. В то же время дефицит ADAMTS 13 может, помимо ТТП, выявляться и при других патологических состояниях, ассоциированных с тромбозами (воспалительные заболевания, цирроз печени, онкологические заболевания). Кроме того, С. Loirat (2001) описал 5 атипичных случаев ГУС у новорожденных, рецидивировавшего от 2 до 15 раз за 2–14 лет наблюдения; при этом был выявлен абсолютный дефицит vWF-протеазы. У одного и того же пациента с семейной формой заболевания во время различных эпизодов заболевания могут выявляться признаки как ГУС, так и ТТП. Кроме того, у пациентов с ТМА, 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.

vWF представляет собой высокомолекулярный мультимер, образующийся при полимеризации субъединиц с молекулярной массой 225 кДа в эндотелиальных клетках и мегакариоцитах и накапливающийся в тельцах Weibel-Palade в эндотелиальных клетках и  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов. В норме высокомолекулярные комплексы vWF сразу же после экспрессии на плазматической мембране подвергаются распаду на фрагменты с молекулярной массой 189, 176 и 140 кДа под действием плазматической металлопротеазы ADAMTS 13 и, 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 гемостатической активности. В то время как аффинность отдельных субъ-

единиц vWF к тромбоцитам чрезвычайно мала, мультимеры vWF обеспечивают одновременно множество участков связывания с рецепторами Ib тромбоцитов, что позволяет значительно увеличить силу взаимодействия vWF с тромбоцитами. Так, аффинность высокомолекулярной формы vWF к тромбоцитам в 10 раз превышает таковую у отдельных субъединиц vWF [Lamelle B. et al., 2004].

У пациентов с ТТП, в отличие от здоровых людей, в плазме выявляются мультимерные комплексы vWF. Они 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 то же время имеются данные, противоречащие гипотезе о патогенетической роли мультимеров vWF в развитии тромбозов. Так, в крови плодов и новорожденных мультимеры vWF присутствуют постоянно, они 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. Снижение активности vWF-протеазы ниже нормы (менее 50%) наблюдается в течение III триместра беременности, при циррозе печени и воспалительных заболеваниях. Существует предположение, что vWF-протеаза является негативным белком острой фазы воспаления. Предполагается, что только выраженный дефицит vWF-протеазы может рассматриваться в качестве маркера ТТП.

У пациентов, перенесших ТТП, мультимерные комплексы vWF в кровотоке обнаруживаются лишь в острую фазу заболевания и не выявляются после выздоровления. Возможно, при массивном повреждении эндотелия происходит значительный выброс vWF; при этом возникает относительная недостаточность металлопротеазы. Однако у пациентов, страдающих рецидивирующей формой ТТП, мультимеры vWF в кровотоке выявляются постоянно — и в острую фазу заболевания, и в период ремиссии. Такая, рецидивирующая, форма заболевания чаще является наследственной и обусловлена отсутствием или дефицитом протеазы ADAMTS 13. Например, абсолютный дефицит ADAMTS 13 был выявлен у двух братьев с рецидивирующей формой ТТП, у родителей которых обнаружили снижение активности металлопротеазы на 50%. Ремиссия достигалась после применения свежемороженой плазмы, 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 свежемороженой плазмой [Sohiphort et al., 2003].

Данные крупных исследований свидетельствуют о наличии дефицита vWF-расщепляющей металлопротеазы при различных формах ТТП [Furlan M. et al., 1998]. В случае ненаследственных форм ТТП дефицит протеазы обусловлен наличием специфических антител — ингибиторов ADAMTS 13, которые появляются транзиторно и количество которых 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 наблюдалось 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 пе-

риод полужизни измеряется секундами и минутами, то для vWF-протеазы этот показатель составляет 2–4 дня [Furlan M. et al., 2003]. Поэтому у пациентов с рецидивирующей формой ТТП и наследственным дефектом vWF-протеазы при применении плазмы, содержащей vWF-протеазу, может быть достигнута ремиссия заболевания. При дефиците vWF, обусловленном наличием ингибитора, целью плазмафереза является удаление патогенных IgG; 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 выявляется 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 чего участок 842Тир–843Мет становится доступным для воздействия плазменной металлопротеазы [Tsai H.M. et al., 2004]. Существует предположение, 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 к связыванию с активированными тромбоцитами и, таким образом, могут содействовать прогрессированию патологического процесса. По данным G. Remuzzi и соавт. (1996), в результате билатеральной нефрэктомии у пациента с ГУС, резистентным к терапии свежемороженой плазмой, наблюдались клиническая и гематологическая ремиссия на фоне нормализации процессов фрагментации vWF. Успех подобной терапии в данном случае может быть обусловлен удалением органов, где наблюдалось наибольшее повреждение сосудов микроциркуляторного русла и создавались условия для активации гемодинамического стресса.

Интересно, что по молекулярной массе фрагменты vWF (140, 176 и 189 кДа), образующиеся в острую фазу ТТП, отличаются от фрагментов, которые образуются под действием ADAMTS 13 [Furlan M. et al., 2001]. Кроме того, усиление фрагментации vWF во время эпизода ТТП противоречит значительному снижению активности vWF-протеазы, наблюдающиеся при активации патологического процесса. Такое несоответствие, возможно, обусловлено участием нескольких протеаз (плазмин, нейтрофильная эластаза) в деградации vWF. Одной из таких протеаз может быть 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 является кальцийзависимым процессом 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 — 2-макроглобулином и высокомолекулярным кининогеном (ВМК). 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 у лиц с ТТП, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения. Неясным остается вопрос и о роли калпейн-протеазы в патогенезе ТТП. Так, фрагменты vWF, образующиеся в острую фазу ТТП, могут отличаться по молекулярной массе от фрагментов, образующихся под действием калпейн-протеазы; кроме того, молекулярная масса фрагментов может отличаться у разных пациентов. 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 ГУС/ТТП важнейшую роль играет развитие иммунного повреждения, что подтверждается многочисленными экспериментальными данными. Так, Leung в 1988 г. выделил из плазмы пациентов с ГУС/ТТП комплементзависимые антитела, способные повреждать эндотелиальные клетки. Так, плазма больных с ГУС/ТТП, содержащая АЭАТ, способна активировать агрегацию тромбоцитов. При биопсии почек выявлены депозиты иммунных комплексов, содержащие IgM и IgG. Данные исследований *in vitro* свидетельствуют об активации апоптоза культуры эндотелиальных клеток при их инкубации с сывороткой пациентов с ГУС/ТТП в присутствии комплемента. Нередко ГУС/ТТП развивается на фоне таких аутоиммунных заболеваний, как СКВ и АФС [Namasaki K. et al., 2003]. Активация лейкоцитов и тромбоцитов сопровождается увеличением продукции С3Вb-конвертазы, которая превращает компонент комплемента С3 в активную форму С3b. Впервые снижение уровня С3b было описано в 1980 г. Monpens при ГУС, ассоциированном с диареей. На сегодняшний день депозиты иммунных комплексов, содержащие С3, и уменьшение уровня С3b в плазме выявлены у пациентов с различными формами ГУС/ТТП (ассоциированных с диареей, ГУС/ТТП 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 эндотелийлейкоцитарных взаимодействий, агрегации тромбоцитов и непосредственного повреждения эндотелия под действием мембран-атакующего комплекса С5b-9.

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 ТМА. Роль антиэндотелиальных и антитромбоцитарных антител в патогенезе ГУС/ТТП до конца не установлена. Возможно, они непосредственно вызывают агрегацию тромбоцитов. Кроме того, индуцируя апоптоз эндотелиоцитов, эти антитела могут обуславливать усиленный выброс мультимеров vWF в системный кровоток.

### 3.3.4. МЕХАНИЗМЫ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ ГУС/ТТП

То, что ГУС/ТТП является редко встречающейся патологией и характеризуется разнообразием клинических проявлений, свидетельствует о наличии приобретенных и/или генетически обусловленных механизмов развития этой патологии. Поэтому молекулярные и генетические исследования являются ключом к разгадке патогенеза ГУС/ТТП.

Большой вклад в изучение патогенеза ТТП внесли М. Furlan, Н.М. Tsai и Е.С. Lian, которые выделили и описали *ADAMTS 13*. В последующих генетических исследованиях была расшифрована аминокислотная последовательность *ADAMTS 13*, структура гена, кодирующего этот фермент, а также мутации этого гена, обуславливающие 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 842Гир-843Мет. *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* [Lammle 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 (ЭДТА).

Активация *ADAMTS 13* происходит под действием гемодинамического стресса.

В состав *ADAMTS 13* входят сигнальный пептид (S), пропептид (P), металлопротеазный домен, дисинтегриновый домен (dis), 8 тромбоспондиновых доменов типа 1, домен с высоким содержанием цистеина (cys), 2 домена sub [Lammle R. et al., 2005] (рис. 3.6).

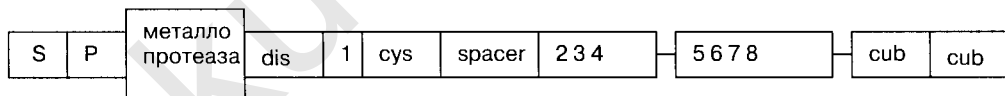


Рис. 3.6. Структура *ADAMTS 13*

Генетические исследования свидетельствуют о гетерогенности мутаций гена *ADAMTS 13*. В настоящее время известно 75 видов мутаций гена *ADAMTS 13*, которые могут обуславливать дефицит *vWF*-протеазы различной степени выраженности. Так, выраженный 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 обуславливать формирование субклинической формы ТТП, распространенность ТТП может быть гораздо больше, чем предполагалось ранее. Диагностирование мутации *ADAMTS 13* при наличии субклинической формы ТТП позволит выделить пациентов из группы риска ТТП. У таких пациентов в целях профилактики ТТП возможно применение свезамороженной плазмы при инфекциях, хирургических вмешательствах и других стрессовых

ситуациях, способных спровоцировать развитие системного воспалительного ответа и ТТП.

М. Furlan и соавт. (2001) в период с 1996 по 2000 г. наблюдали 239 пациентов с ГУС/ТТП. У 23 из 239 пациентов был выявлен выраженный наследственно обусловленный дефицит vWF-протеазы. При этом примерно в половине случаев первый эпизод ТТП наблюдался в детском возрасте (до 5 лет), в то время как в остальных случаях первые клинические проявления заболевания наблюдались во взрослом возрасте (20–30 лет). После развития первого эпизода ТТП наблюдалась 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. М. 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, обуславливает снижение активности этого фермента до 5% и выявляется у 5% популяции японцев. Недиагностированными могут быть также и приобретенные формы ТТП, т. к. аутоантитела к vWF-протеазе выявляются только в острую фазу заболевания.

Причина, по которой у одних пациентов с выраженным дефицитом vWF-протеазы клинические проявления развиваются 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 и то, почему у пациентов, перенесших первый эпизод ТТП, появляется склонность к хроническому рецидивирующему течению заболевания. Интересно, что у 2 женщин с наследственным дефектом vWF-протеазы первый эпизод ТТП развился во время беременности; впоследствии у них наблюдались неоднократные рецидивы заболевания. В то же время родные братья этих женщин, 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. et al., 2002].

Остается также непонятным, почему у ряда пациентов с ТТП значительно снижения активности ADAMTS 13 не было выявлено. По данным регистра ГУС/ТТП (2001), у 16 из 48 пациентов с идиопатической формой ТТП был выявлен значительный дефицит активности ADAMTS 13, тогда как у остальных 32 пациентов активность металлопротеазы была снижена лишь умеренно. При этом между этими двумя группами больных не было выявлено различия в лабораторно-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 Т. Raife и соавт. (2001), около 40% пациентов с ТТП имеют нормальный уровень vWF-протеазы. В связи с этим отдельно выделяют идиопатическую форму ТТП с тяжелым дефицитом активности ADAMTS 13 и с субнормальным уровнем vWF-протеазы. Необходимо также исследовать возможность генетической предрасположенности к развитию аутоиммунной ТТП. Так, D. Studt и соавт. (2004) описали 2 девочек-близнецов с ТТП: у них были выявлены антитела к ADAMTS 13.

Данные последних исследований свидетельствуют о важной роли системы ТМ/РС в патогенезе ГУС/ТТП. У таких пациентов выявляется снижение уровня PS и PC.

Интересен тот факт, что, по данным T. Raife и соавт. (2001), в кавказской популяции частота мутации FV Leiden TMA в 12 раз превышает таковую в контрольной группе. Причем такое повышение частоты мутации FV Leiden выявляется только у пациентов с нормальной активностью ADAMTS 13. Эти данные свидетельствуют о важной роли генетических тромбофилий в патогенезе TMA. Эту гипотезу подтверждают также случаи развития ГУС/ТТП у пациентов с приобретенными аномалиями системы гемостаза (при АФС). Так, АФА препятствуют инактивации фактора Va под действием PC, что, возможно, отражает единый механизм развития TMA при АФС и при мутации FV Leiden.

Как при ГУС, так и при ТТП выявляется снижение активности фибринолиза. Одним из механизмов такого явления может быть отсутствие активации фибринолиза в связи с дефицитом активности системы ТМ/РС [Lian E.C. et al., 2001]. Активность фибринолитической системы зависит от содержания ТМ, которое неодинаково в разных органах. Интересно, что более низкий уровень экспрессии ТМ наблюдается в почках и головном мозге, что, возможно, обуславливает преимущественное вовлечение этих органов в патологический процесс при ГУС/ТТП.

Важно отметить, что лишь у небольшого процента людей с генетическими дефектами системы гемостаза наблюдается развитие ГУС/ТТП, что свидетельствует о мультифакториальном характере этого патологического процесса.

**Дефекты системы комплемента.** По данным J.S. Berns и соавт. (1992), за 20 лет наблюдения выявлено примерно 140 случаев семейных форм ГУС и ТТП, описанных в 70 семьях. При этом ГУС составил  $\frac{2}{3}$  всех описанных случаев. Было установлено 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 свежезамороженной плазмой 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 наблюдается в 50% случаев при семейной форме ГУС/ТТП и только в 10–20% случаев при спорадической.

Причиной семейных форм заболевания является патология системы комплемента, что подтверждают данные о снижении уровня C3b у пациентов с семейной формой заболевания. В отличие от спорадической формы ГУС, когда активация комплемента (как по классическому пути под действием иммунных комплексов, так и по альтернативному пути в результате присутствия поврежденных эритроцитов), сопровождающаяся потреблением компонентов комплемента, наблюдается только в острую фазу, при семейной форме заболевания снижение уровня C3b постоянно. В последнем случае снижение уровня C3b не связано с активацией комплемента и усилением потребления его компонентов в условиях развития микроангиопатии, т.к. все обследованные пациенты находились в стадии ремиссии. Кроме того, низкий уровень C3b не коррелирует

с содержанием С4, что еще раз свидетельствует об отсутствии активации компонента и потребления его факторов.

При ГУС причиной уменьшения концентрации С3b может быть дефект его синтеза, однако наиболее часто выявляется дефицит или нарушение функции фактора Н, регуляторного протеина, ингибирующего активацию компонента 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 двоюродного брата. У последнего наблюдался 50% дефицит фактора Н, что подтверждает наследственную природу недостатка фактора Н. В исследовании М. Nørgis и соавт. (1999) показана взаимосвязь между дефицитом Н и низким уровнем С3 в нескольких семьях с ГУС/ТТП. 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 обеспечивает деградацию компонента комплемента С3 и предотвращает образование последнего за счет нарушения синтеза и конформации С3-конвертазы (С3bBb). Фактор Н содержит два гепаринсвязывающих участка, обеспечивающих его взаимодействие с экстрацеллюлярным матриксом [Zipfel et al., 2001]. Кроме того, фактор Н проявляет противовоспалительную активность, связывая и нейтрализуя активность СРБ. 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*, *Boirelia burgdorferi*, *N. gonorrhoea*, *Yersinia enterocolitica*, *Echinococcus granulosus*, ВИЧ) обладает способностью к антигенной мимикрии, что позволяет им оставаться нераспознанными с помощью фактора Н. Полное отсутствие фактора Н в плазме, обусловленное дефектом одновременно двух аллелей гена, ассоциируется с развитием мембранопротрофиеративного гломерулонефрита в первые годы жизни в связи с отложением компонентов комплемента на гломерулярных мембранах [Zipfel et al., 2001]. Уменьшение уровня фактора Н в плазме, связанное с дефектом гена в одном из аллелей, является предрасполагающим фактором к развитию 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 происходит бесконтрольное образование С3bBb-конвертазы, активация комплемента, повреждение эндотелия и высвобождение мультимерных комплексов vWF, что приводит к прогрессирующей микроангиопатии и возникновению клинических проявлений ГУС/ТТП. Комплекс С5b-9 активирует процессы коагуляции, стимулируя выброс фактора V из тромбоцитов и образование протромбиназного комплекса на поверхности тромбоцитов, а также активируя синтез TF на эндотелиоцитах.

Ряд исследований свидетельствуют о роли генетических мутаций фактора Н в формировании аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных форм ГУС.

В исследовании P. Warkwicker и соавт. (1998) выявлена точечная мутация — замена С на G в короткой повторяющейся последовательности гена SCR20, 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 2 группы [Zipfel 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 C3d, 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 может выявляться нормальный уровень фактора Н. Дефицит C3 может быть связан с дефектом других регуляторных протеинов (DAF, CR1, CR2, C4bp).

Предполагается, что генетическая предрасположенность играет роль и в развитии шига-токсин-ассоциированной формы ГУС. Так, только у 2–7% пациентов инфицирование шига-токсин-продуцирующей *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 являются мультифакториальными заболеваниями. Врожденный дефект системы комплемента является предрасполагающим фактором, который может реализовать свой патологический потенциал под действием других провоцирующих факторов. Так, ГУС развивается только у одного из 6 членов семьи с низким уровнем C3 [Ruggenenti P. et al., 2003]. Несмотря на дефицит активности фактора Н, она, тем не менее, оказывается достаточной для поддержания нормальной функции эндотелия. Дефицит фактора Н выявляется не только у пациентов с ГУС, но и при ряде других заболеваний, включая СКВ и мембранопротрофиеративный гломерулонефрит типа 2. Такие разнообразные клинические проявления при наличии мутации в локусе 1 гена свидетельствуют о мультифакториальной природе ГУС и о необходимости сочетания определенных наследственных и приобретенных факторов. Так, под действием дополнительных повреждающих стимулов (инфекция, воспаление), могут создаваться 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 C3a и C5a, участвующих в активации лейкоцитов. Под действием медиаторов воспаления (TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , свободных радикалов кислорода), продуцируемых активными лейкоцитами, происходит поврежде-

ние эндотелия и обнажение субэндотелиального матрикса, что способствует агрегации тромбоцитов и дальнейшей активации системы комплемента [Zola 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 является предрасполагающим фактором к развитию ТТП и ГУС, однако для возникновения клинических проявлений необходимо воздействие триггерного фактора. В роли последнего могут выступить вирусная или бактериальная инфекция, АЭАТ, 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 повышению чувствительности к протромботическим стимулам. Огромный вклад в понимание патогенеза ТМА должно принести изучение мутации и вариантов полиморфизма генов, кодирующих факторы коагуляции и медиаторы воспалительного ответа.

### 3.3.5. ПАТОЛОГОАТОМИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ ГУС/ТТП

Характерными гистологическими признаками ТМА при ГУС/ТТП 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 выявляются 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 они обнаруживаются диффузно в ЦНС, что определяет развитие вариабельной неврологической симптоматики. У детей с шига-токсин-ассоциированным ГУС в острую фазу заболевания выявляются лейкоцитарные и тромбоцитарные микротромбы, которые исчезают примерно через 3 нед. от начала заболевания. Поздними признаками инфекционного ГУС являются расширение гломерулярных капилляров, отек эндотелиоцитов и некротические изменения в почках. В тяжелых случаях могут выявляться точечные кортикальные некрозы. Фокальный сегментарный нефросклероз может быть следствием перенесенного ГУС (пост-ГУС-хроническая нефропатия) и обычно выявляется у детей с хронической гипертензией, протеинурией, 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 обнаруживается вовлечение сосудистого русла. Повреждение сосудов ассоциируется с более выраженной гипертензией, более выраженной неврологической симптоматикой и неблагоприятным исходом.

С помощью иммуногистохимических исследований был определен состав тромбов при ТТП и ГУС. При ТТП в состав тромбов входят разрушенные тромбоциты и vWF, а для ГУС характерно формирование тромбоцитарно-фибриновых тромбов и отсутствие мультимеров vWF, что обусловлено различными молекулярными механизмами ГУС и ТТП.

### 3.3.6. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГУС/ТТП

Amorosi и Ultmann проанализировали 271 случай ТТП в период с 1925 по 1964 г. Эффективного лечения ТТП в то время не существовало, смертность достигала 90%.

Rudolfi и Bell рассмотрели еще 375 случаев ТТП в период с 1964 по 1980 г. В это время терапия свежезамороженной плазмой стала активно внедряться в клиническую практику, благодаря чему смертность среди пациентов с ТТП снизилась до 54%. Подозрение на ТТП требует незамедлительной терапии, так 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 пациента в период с 1982 по 1989 г., по сравнению эффективности применения свежезамороженной плазмы или обменного переливания плазмы в качестве единственных критериев ТТП были окончательно приняты тромбоцитопения и микроангиопатическая анемия. Благодаря все более успешной терапии 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, типичными лабораторными проявлениями ГУС/ТТП являются тромбоцитопения и гемолитическая анемия [George J.N. et al, 2004]. В большинстве случаев выявляется тяжелая тромбоцитопения ( $< 60-109/\text{мл}$ ). 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 100 г/л, а в 40% — менее 65 г/л.

Характерно увеличение содержания лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке, что обусловлено активацией гемолиза, а также является признаком тканевой ишемии. Другими признаками гемолиза и перерождения эритроцитарного ростка служат повышение билирубина (преимущественно непрямого), количества свободного гемоглобина и ретикулоцитов в периферической крови. Характерными признаками микроангиопатической природы гемолиза являются обнаружение фрагментов эритроцитов — шистоцитов и отрицательная реакция Кумбса (за исключением ГУС, ассоциированного с *S. pneumoniae*). Причиной образования шистоцитов служит резкое сужение сосудов, создающее условия для гемодинамического стресса, обуславливающего фрагментацию эритроцитов.



Таким образом, диагностические признаки ГУС/ТТП весьма неспецифичны. При этом возникает дилемма: необходимость применения плазмафереза при ТТП, с одной стороны, и в то же время риск данной процедуры, который может быть неоправданным в случае гипердиагностики ГУС/ТТП. Современные знания о роли дефицита ADAMTS 13 в патогенезе ТТП позволяют надеяться на более точную диагностику ТТП и, следовательно, адекватную терапию.

Дефицит ADAMTS 13 — характерный признак ТТП, позволяющий дифференцировать эту патологию от других ТМА. 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. Правда, генетические методы диагностики дефицита ADAMTS 13 дорогостоящие и доступны далеко не каждой лаборатории.

Активность ADAMTS 13 можно определить с помощью электрофореза в агаровом геле с последующим иммуноблоттингом. В качестве субстрата в этой реакции используют очищенный vWF, выделенный из криопреципитатов плазмы донора. Субстрат инкубируют с исследуемой сывороткой, а размер образовавшихся фрагментов vWF определяют с помощью электрофореза. Затем фрагменты vWF подвергают электроблоттингу на нитроцеллюлозе и инкубируют с кроличьими антителами к человеческому vWF, конъюгированными с пероксидазой. Этот метод является чувствительным для выявления низкой активности vWF-протеазы и способен отличить 0% и 1% активность последней [Furlan M. et al., 2002]. Однако в случае умеренного дефицита vWF-протеазы чувствительность теста значительно снижается.

Весьма перспективным в связи с изложенным выше проведение 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 типа, а их концентрация определяется с помощью антител к vWF, конъюгированных с пероксидазой. В отличие от предыдущего, этот метод обладает большей чувствительностью при умеренном дефиците vWF-протеазы [Furlan M. et al., 2002].

Более физиологичный метод определения активности ADAMTS 13 разработан J.E. Dong и соавт. (2004). Он основан на усилении протеолиза vWF в условиях гемодинамического стресса. С помощью данного метода определяется способность плазмы пациента вызывать разрушение связи тромбоцитов с активированными эндотелиоцитами, которая осуществляется при взаимодействии тромбоцитов с vWF с применением перфузионной системы. Недостатками метода являются его 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 клинической практике.

Наиболее перспективным представляется метод определения активности ADAMTS 13 с использованием рекомбинантного vWF или его субъединицы A2, ответственной за взаимодействие с металлопротеазой [Lammler R. et al., 2005]. К. Кокаме и соавт. (2004) синтезировали полипептид, состоящий из 73 аминокислот, который специфически связывается с ADAMTS 13.

кислотных 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, хотя определение дефицита ADAMTS 13 является очень специфичным методом для выявления ТТП, этот метод недостаточно специфичный для выявления всех пациентов с ТТП, которым показана терапия плазмой. Кроме того, метод определения активности ADAMTS 13 далеко не общедоступен. Поэтому, вплоть до сегодняшнего дня, для диагностики ТТП используются два основных лабораторных признака: тромбоцитопения и микроангиопатическая анемия. Правда, согласно последним данным К.А. Downes и соавт. (2004), эти критерии не только недостаточно чувствительные, но и не вполне специфичные. Авторы описывают развитие инсульта, не сопровождающегося тромбоцитопенией и микроангиопатической анемией, у 2 женщин, перенесших несколько эпизодов ТТП. У обеих женщин был выявлен выраженный дефицит активности ADAMTS 13, что свидетельствует о том, что причиной инсульта являлся ТТП. Применение свежезамороженной плазмы привело к выздоровлению. Подобный случай был ранее описан Н.М. Tsai и К. Shulmam (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.

### 3.3.7. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ГУС/ТТП

Терапией выбора при ГУС/ТТП является применение свежезамороженной плазмы или плазмаферез. Обменное переливание плазмы позволяет снизить уровень смертности при ГУС/ТТП с 80 до 10%. Впервые эффективность такой терапии была показана у пациента с ТТП Rubinshtein в 1959 г. Исключение составляет лишь ГУС, ассоциированный с шига-токсином *E. coli* у детей, при котором применение плазмы не требуется.

Цель применения плазмы — возмещение уровня vWF-протеазы, удаление антител, провоспалительных цитокинов, компонентов комплемента из системного кровотока, а также возмещение дефицита естественных антикоагулянтов, что особенно важно при сочетании ГУС/ТТП с генетически обусловленными тромбофилиями и АФС.

Количество тромбоцитов и уровень ЛПНП служат маркерами чувствительности к применению плазмы и используются для мониторинга эффективности терапии. Лечение должно продолжаться до тех пор, пока не будет достигнута полная клиническая ремиссия заболевания. На сегодняшний день отсутствуют клинические признаки, позволяющие определить необходимую длительность терапии плазмой. Решение о ее продолжении или прекращении является исключительно эмпирическим. В 29–82% случаев после отмены переливания плазмы происходит быстрая активация патологического процесса, что проявляется в значительном уменьшении количества тромбоцитов и требует возобновления терапии плазмой.

По данным G.A. Rock и соавт. (1991), плазмаферез более эффективен, чем применение свежзамороженной плазмы. Правда, это может быть связано с большим количеством переливаемой плазмы в процессе плазмафереза. Так, по данным N. Novitzky и соавт. (1994), при переливании эквивалентных количеств плазмы оба метода оказались одинаково эффективны. Обменное переливание плазмы является методом выбора у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью в связи с ограничением у таких больных возможности введения дополнительных количеств жидкости в организм.

При наследственной форме заболевания, обусловленной гомозиготной/двумя гетерозиготными мутациями ADAMTS 13, эффективно применение свежзамороженной плазмы, а для профилактики рецидивов заболевания переливание плазмы необходимо применять раз в 2–3 нед. [Yarranton H. et al., 2003].

Однако остается неясным, почему количество тромбоцитов достигает нормального уровня только спустя 3 нед. после терапии плазмой, тогда как период полужизни ADAMTS 13 составляет 2–4 дня, а ее активность через 1–2 ч инфузии свежзамороженной плазмы достигает 10–20% от нормального уровня и через 3–8 дней вновь становится ниже 5% [Lammle R. et al., 2005]. Возможно, ADAMTS 13 длительно сохраняет свою активность на поверхности эндотелиоцитов, несмотря на снижение ее концентрации в плазме.

Сегодня для лечения ГУС/ТТП, помимо терапии плазмой, применяется целый ряд методов и лекарственных препаратов, но эффективность большинства из них остается недоказанной (табл. 3.17).

Таблица 3.17

#### Методы лечения ТМА

Лечение	Способ применения и дозировка	Показания
<i>Лечение с доказанной эффективностью</i>		
Плазмаферез	Переливание 1–2 (40 мл/кг) доз плазмы в день	Терапия выбора при ГУС/ТТП взрослых, жизненно необходима при поражении ЦНС, восстанавливает функцию почек; риск перегрузки объемом при переливании плазмы отсутствует даже у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью
Свежзамороженная плазма	30–40 мл/кг в первый день, далее — по 10–20 мл/кг/день	Терапия выбора, если плазмаферез недоступен; эффективна для профилактики и лечения рецидивов ГУС/ТТП
Криопреципитированная плазма (очищенная от мультимеров vWF, фибриногена, фибриногена)	30–40 мл/кг в первый день, далее — по 10–20 мл/кг/день	Терапия второго ряда при неэффективности свежзамороженной плазмы и плазмафереза

Лечение	Способ применения и дозировка	Показания
<i>При жизнеугрожающих состояниях</i>		
Билатеральная нефрэктомия		Рефрактерная гипертензия, тромбоцитопения, гипертензивная энцефалопатия у пациентов с тяжелым поражением почечных сосудов (по данным биопсии)
Спленэктомия		Частые рецидивы ГУС/ТТП
<i>Методы лечения с недоказанной эффективностью</i>		
Преднизолон	60–200 мг <i>per os</i>	Дополнительная терапия при недостаточной эффективности применения свежезамороженной плазмы/плазмафереза при ГУС/ТТП взрослых
Гамма-глобулин	400 мг/кг/день в/в	Эффективность не доказана
Винкристин	1 мг/м <sup>2</sup> в первый день, далее — 1 мг раз в 4 дня	Эффективность не доказана, возможно, уменьшает риск рецидивов
Гепарин, стрептокиназа	В/в	Эффективность не доказана, увеличивают риск кровотечений
Антитромбоцитарные препараты (аспирин, простаглицин)	<i>per os</i> или в/в	
Витамин Е	1000 мг/м <sup>2</sup> /день <i>per os</i>	Шига-токсин-ассоциированный ГУС
<i>Экспериментальные препараты</i>		
Синсорб-РК	0,5 г/кг/день <i>per os</i> в течение 7 дней	При диарее или подозрении на употребление зараженных продуктов; возможно, предотвращает/уменьшает абсорбцию шига-токсина (ведутся клинические испытания)

При нечувствительности к терапии свежезамороженной плазмой свою эффективность показала криопреципитированная плазма, очищенная от мультимеров vWF, фибриногена и фибронектина. Преимущество этого метода терапии заключается в сохранении необходимых плазменных факторов и очищении плазмы от продуктов, способных участвовать в прогрессировании микроангиопатии. Исходя из этого, можно было предположить, что криопреципитированная плазма обладает преимуществом перед свежезамороженной плазмой для лечения пациентов с ГУС/ТТП, однако результаты двух небольших рандомизированных исследований эту гипотезу не подтвердили.

В ряде случаев у пациентов, имеющих идиопатическую форму ГУС/ТТП, выявляется нечувствительность к терапии плазмой и даже развивается зависимость от нее, что требует постоянного применения данной терапии. В таких случаях эффективной может оказаться спленэктомия. Последнюю 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 может помочь определить группу пациентов, у которых можно надеяться на эффективность иммуносупрессорной терапии (применение глюкокортикоидов, винкристина, иммуноадсорбции IgG и выполнение спленэктомии). Применение кортикостероидов основано на их способности ингибировать разрушение тромбоцитов в селезенке и предотвращать повреждение эндотелия. Однако до того, как терапия плазмой вошла в клиническую практику, применение глюкокортикоидов позволяло добиться ремиссии менее чем у 10% пациентов, что практически соответствовало исходу заболевания у нелеченных пациентов. Лишь в одном исследовании [Bell W.R. et al., 1991] была выявлена эффективность монотерапии кортикостероидами у пациентов с ГУС/ТПП средней тяжести.

Ряд экспериментальных исследований свидетельствует о том, что при ГУС/ТПП патогенетически обоснованным является применение внутривенного иммуноглобулина. Так, он препятствует взаимодействию компонента комплемента С3 с тканями-мишенями, предотвращает развитие комплемент-индуцированных тромбозов в эксперименте на животных, блокирует процессы апоптоза, связанные с Fas-hTNFRI-рецепторами [Yarranton H. et al., 2003].

Применение свежезамороженной плазмы вызывает увеличение титра аутоантител при приобретенной форме ТПП, что свидетельствует о том, что применения только лишь свежезамороженной плазмы может быть недостаточно для достижения ремиссии заболевания. По данным М. Furlan и соавт. (1991), в результате спленэктомии, выполненной через год после установления ремиссии ТПП, наблюдалось исчезновение антител к vWF-протеазе, восстановление активности этого фермента и нормализация количества тромбоцитов.

Данные исследований *in vitro* подтверждают эффективность спленэктомии при ТПП, первоначально установленной эмпирически. Так, по данным М. J. Mant и соавт. (1999), в результате спленэктомии происходит удаление из организма В-клеток, продуцирующих аутоантитела к vWF.

По последним данным R. Yomtovian и соавт. (2004), у пациентов с рецидивирующей формой ТПП 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. et al., 2004]. В связи с постоянной потребностью в терапии свежезамороженной плазмой у пациентов с приобретенной рецидивирующей формой ТПП, в настоящее время все большее внимание уделяется разработке иммунной терапии этого заболевания.

Применение винкристина показано у пациентов, резистентных к терапии плазмой. У этих больных 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, простагландин, аспирин, фибринолитики, однако эффективность такой терапии не доказана.

Несмотря на выраженную тромбоцитопению, переливание тромбоцитов противопоказано, т. к. это может спровоцировать прогрессирование ТМА. Ин-

фузия тромбоцитарной массы показана только у пациентов с сильными кровотечениями и перед оперативным вмешательством.

Перспективной 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 Gp1b, но не вызывает агрегацию тромбоцитов. Последние исследования *in vivo* свидетельствуют об ингибировании тромбин-индуцированной адгезии тромбоцитов при применении AR546C.

Что касается шига-токсин-ассоциированного ГУС у детей, то за последние 40 лет смертность от этого заболевания снизилась с 20–50 до 3–5%, что прежде всего обусловлено повышением качества терапии анемии, почечной недостаточности, гипертензии, нарушений электролитного и водного баланса [Kelton J.G. et al., 2002]. Однако эффективной специфической терапии, направленной на предотвращение и ограничение микроангиопатии, пока не существует. Применение препаратов, подавляющих моторику ЖКТ, может спровоцировать развитие мегаколона. Применение антибиотиков повышает риск ГУС в 17 раз, что может быть связано с массивным выбросом эндотоксина в результате гибели *E. coli*. В то же время *E. coli* серотипа 0157:H7, не подвергаясь элиминации под действием антибиотиков, может получить преимущества вследствие нарушения нормальной микрофлоры ЖКТ. Кроме того, такие антибактериальные препараты, как триметоприм и фуразолидон, индуцируют экспрессию шига-токсина типа 2. Однако следует помнить, что при диарее, вызванной другими серотипами *E. coli*, часто встречающимися в Южной Америке и Индии, и *S. dysenteriae* типа 1, раннее эмпирическое назначение антибиотиков позволяет уменьшить длительность диареи и предотвратить развитие осложнений. В связи с тем, что в развитых странах причиной геморрагического колита чаще всего является *Shigella*, антибиотикотерапия должна быть начата незамедлительно, не дожидаясь идентификации возбудителя.

У детей с диареей-ассоциированной формой ГУС выявлена активация коагуляции и увеличение концентрации фрагментов протромбина F1+2. Таким образом, ингибирование образования тромбина может быть эффективным для лечения этой формы заболевания. Это подтверждает успешное применение леписурина у животных с шига-токсин-индуцированным ГУС.

В настоящее время в стадии эксперимента находится разработка специфических методов профилактики и терапии ГУС. Препарат Синкорб-РК, представляющий собой углеводородный полимер, связанный с коллоидным силикатом, обладает способностью абсорбировать шига-токсин. Такой же эффект оказывает рекомбинантная *E. coli*, несущая на поверхности рецепторы к шига-токсину. Экспериментальный препарат Starfish способен одновременно связывать две молекулы токсина. Препарат является водорастворимым, что позволяет вводить его внутривенно и надеяться на его эффективность для нейтрализации токсинов, попавших в системный кровоток. По данным J.J. Donnelly и соавт. (2000), предварительный анализ результатов канадского исследования показывает, что раннее применение Синкорб-РК (в течение первых 2 дней диареи) позволяет снизить риск ГУС с 17 до 7%. Перспективным представляется применение антител к шига-токсину, которые уже показали

свою эффективность в экспериментах на животных. Следует помнить, что основной мерой профилактики ГУС является качественная термическая обработка мяса.

В настоящее время не существует проспективных рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность применения плазмафереза и свежзамороженной плазмы у взрослых пациентов с ГУС, ассоциированным с шига-токсином. Однако данные анализа случаев ГУС у взрослых, ассоциированного с инфицированием шига-токсин-продуцирующей *E. coli* серотипа 0157: Н7, проведенного S. Dundas и соавт. (1999), свидетельствуют о значительном снижении смертности при применении свежзамороженной плазмы, особенно при наличии выраженной почечной недостаточности и поражении ЦНС.

При ГУС, ассоциированном с нейроаминидазой, переливание цельной крови и плазмы не показано. Это связано с присутствием в них IgM, которые могут способствовать прогрессирующему повреждению эритроцитов и эндотелиальных клеток. В этом случае препаратами выбора являются антибиотики и отмые эритроциты, хотя описаны и случаи выздоровления при применении плазмафереза и инфузии свежзамороженной плазмы в сочетании с преднизолоном.

Что касается вторичной ГУС/ТТП, то прогноз обычно благоприятен при лекарственно-индуцированной форме заболевания. Пациенты, как правило, обычно выздоравливают после отмены препарата и короткого курса терапии свежзамороженной плазмой.

Рецидив ГУС/ТТП 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, является сравнительно доброкачественной и исчезает после отмены этих препаратов и при проведении терапии свежзамороженной плазмой.

#### *Методы интенсивной терапии ГУС/ТТП у беременных:*

1. При легкой форме ГУС/ТТП: трансфузия свежзамороженной плазмы в дозе 30 мл/кг в первые сутки, затем — по 15 мл/кг/сут в течение 3–5 дней.
2. При ГУС/ТТП средней и тяжелой степени тяжести: плазмаферез с заменным переливанием плазмы в дозе 40 мл/кг в первые сутки, затем — по 30 мл/кг/сут в течение 7–9 дней.
3. При почечной недостаточности (креатинин, клиренс креатинина, калий, диурез) показан гемодиализ.
4. Антигипертензивная терапия при диастолическом АД выше 110 мм рт.ст.
5. Переливание эритроцитарной 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 знание патогенеза ТМА позволит разработать более чувствительные и специфичные методы диагностики этого патологического процесса и эффективные методы его терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

### К парагр. 3.1 «Катастрофический антифосфолипидный синдром»

- Насонов Е.Л.* Антифосфолипидный синдром. — М.: Литтера, 2004. — 440 с.
- Amital H., Levy Y., Davidson C. et al.* Catastrophic antiphospholipid syndrome: remission following leg amputation in 2 cases // *Semin. Arthrit. Rheum.* — 2001; 31: 127–32.
- Arvieux J., Roussel B., Ponard D., Colomb M.G.* IgG<sub>2</sub> subclass restriction of anti-beta-2-glycoprotein 1 antibodies in autoimmune patients//*Clin. Exp. Immunol.* — 1994; 95(2): 310–5.
- Asherson R.A.* The Catastrophic Antiphospholipid (Asherson's) Syndrome in 2004 — a review // *Autoimmun. Rev.* — 2005; 4: 48–54.
- Asherson R.A.* The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (Asherson's Syndrome). Monograph. — Johannesburg, 2005.
- Asherson R.A., Cervera R., de Groot P.G. et al.* Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines // *Lupus.* — 2003; 12: 530–4.
- Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y.* The antiphospholipid. syndrome II. Autoimmune thrombosis. — Elsevier, 2002.
- Asherson R.A., Espinosa G., Cervera R. et al.* Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005; 64: 943–6.
- Asherson R.A., Cervera R., Piette J.C., Shoenfeld Y., Espinosa G., Petri M.A., Lim E., Lau T.C., Gurjal A., Jedryka-Goral A., Chwalinska-Sadowska H., Dibner R.J., Rojas-Rodriguez J., Garcia-Carrasco M., Grandone J.T., Parke A.L., Barbosa P., Vasconcelos C., Ramos-Casals M., Font J., Ingelmo M.* Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients // *Medicine (Baltimore).* — 2001 Nov;80(6):355–77.
- Asherson R.A.* The catastrophic antiphospholipid syndrome // *J. Rheumatol.* — 1992; 19:508–512.
- Atsumi T., Khamashta M.A., Haworth R.S. et al.* Arterial disease and thrombosis in the antiphospholipid syndrome: a pathogenic role for endothelin 1 // *Arthrit. Rheum.* — 1998; 41(5): 800–7.
- Baram D., Rashkovsky M., Hershkoviz R. et al.* Inhibitory effects of low molecular weight heparin on mediator release by mast cells: preferential inhibition of cytokine production and mast cell-dependent cutaneous inflammation // *Clin. Exp. Immunol.* — 1997; 110(3): 485–91.
- Berman J., Girardi G., Salmon J.E.* TNF — Is a Critical Effector and a Target for Therapy in Antiphospholipid Antibody-Induced Pregnancy Loss // *J. Immunol.* — 2005; 174: 485–90.
- Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F., LaRosa S.P., Dhainaut J.F., Lopez-Rodriguez A., Steingrub J.S., Garber G.E., Helterbrand J.D., Ely E.W., Fisher C.J.Jr.* 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 Mar 8;344(10):699–709.
- Blank M., Krause I., Fridkin M. et al.* Bacterial induction of autoantibodies to beta-2-glycoprotein I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome // *J. Clin. Invest.* — 2002; 109(6): 797–804.



*Bordron A., Dueymes M., Levy Y., Kamin C., Ziporen L. et al.* Antiendothelial cell antibody binding makes negatively charged phospholipids accessible for antiphospholipid antibodies // *Arthrit. Rheum.* — 1998; 41: 1738–47.

*Bulla R., de Giarrini F., Pausa M., Fishetti F. et al.* Inhibition of trophoblast adhesion cells by sera of women with recurrent spontaneous abortion // *Amer. J. Reprod. Immunol.* — 1999; 142: 116–23.

*Burcoglu-O'Ral A., Erkan D., Asherson R.* Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defibrotide, a proposed vascular endothelial cell' modulator // *J. Rheumatol.* — 2002; 29(9): 2006–211.

*Carreras L.O., Vermuyen J.G.* «Lupus» anticoagulant and thrombosis — possible role of inhibition of prostacyclin formation // *Thromb. Haemost.* — 1982 24; 48(1): 38–40.

*Cervera R., Font J., Gomez-Puerta J.A., Espinosa G., Cucho M., Bucciarelli S., Ramos-Casals M., Ingelmo M., Piette J.C., Shoenfeld Y., Asherson R.A.* Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005; 64: 1205–1209.

*Combes V., Simon A.C., Grau G.E. et al.* In vitro generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant // *J. Clin. Invest.* — 1999; 104(1): 93–102.

*Del Papa N., Guidali L., Salq Q. et al.* Endothelial cell as target for antiphospholipid antibodies // *Arthrit. Rheum.* — 1997; 40: 551–61.

*Del Papa N., Mironi P.L., Tincani A., Harris E.N. et al.* Relationship between antiphospholipid and antiendothelial antibodies: further characterization of reactivity on resting and cytokine-activated cells // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1992; 10: 37–42.

*Dosekun A.K., Pollak V.E., Glas-Greenwalt P. et al.* Ancrod in systemic lupus erythematosus with thrombosis. Clinical and fibrinolysis effects // *Arch. Intern. Med.* — 1984; 144(1): 37–42.

*Erkan D., Cervera R., Asherson R.A.* Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Where Do We Stand? // *Arthrit. Rheum.* — 2003; 48 (12): 3320–7.

*Erkan D., Leibowitz E., Berman J. et al.* Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: Hospital for Special Surgery experience, review of the literature and recommendations // *J. Rheumatol.* — 2002; 29: 843–9.

*Espinosa G., Bucciarelli S., Cervera R., Lozano M., Reverter J.C., de la Red G., Gil V., Ingelmo M., Font J., Asherson R.A.* Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004 Jun; 63(6): 730–6.

*Fishman P., Falach-Vaknin E., Sredni B. et al.* Aspirin modulates interleukin-3 production: additional explanation for the preventive effects of aspirin in antiphospholipid antibody syndrome // *J. Rheumatol.* — 1995 Jun; 22(6): 1086–90.

*Flamholz R., Tran T., Grad G.I. et al.* Therapeutic plasma exchange for the acute management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: beta(2)-glycoprotein 1 antibodies as a marker of response to therapy // *J. Clin. Apher.* — 1999; 14(4): 171–6.

*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; 163(5): 2922–7.

*Girardi G., Berman J., Redecha P. et al.* Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome // *J. Clin. Invest.* — 2003; 112(11): 1644–54.

*Greisman S.G., Thayaparan R.S., Godwin T.A., Lockshin M.D.* Occlusive vasculopathy in systemic lupus erythematosus. Association with anticardiolipin antibody // *Arch. Intern. Med.* — 1991; 151(2): 389–92.

*Habib A., Martinuzzo M.E., Said P., Maclouf J., Carreras L.O.* Imbalance of thromboxane/prostacyclin biosynthesis in patients with lupus anticoagulant // *Blood.* — 1991; 78: 2894–9.

*Harris E.N., Pierangelib S.S.* Primary, Secondary, Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: is there a difference? // *Thromb. Res.* — 2004; 114: 357–61.

*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; 42: 1056–61.

*Kane D., McSweeney F., Swan N., Bresnihan B.* Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome in primary systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* — 1998, Apr;25(4): 810–2.

*Karmochkine M., Mazoyer E., Marcelli A., Boffa M.C., Piette J.C.* High prevalence of antiphospholipid antibodies in disseminated intravascular coagulation // *Thromb. Haemost.* — 1996; 75(6): 971.

*Katzav A., Evert T., Pick C.G., Blank M., Shoenfeld Y., Chapman J.* Induction of antiphospholipid syndrome in Factor V Leiden mice // *Immunobiology.* — 2005;209: 10–11.

*Kitchens C.S.* Thrombotic storm: when thrombosis begets thrombosis // *Amer. J. Med.* — 1998; 104(4): 381–5.

*Le Thi Thuong D., Tieulie N., Costedoat N., Andreu M.R., Wechsler B., Vauthier-Brouzes D., Aumaitre O., Piette J.C.* The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005;64: 273–278.

*Makatsariya A., Asherson R.A., Bitsadze V., Akinshina S.* Catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome and genetic thrombophilic disorders in obstetrics // *Autoimmun. Rev.* — 2006 Dec;6(2): 89–93.

*Meroni P.L., Raschi E., Testoni C., Borghi M.O.* Endothelial cell activation by antiphospholipid antibodies // *Clin. Immunol.* — 2004; 112(2): 169–74.

*Mitra D., Kim J., Mallow C., Karsan A., Laurence J.* Role of caspases 1 and 3 and Bcl-2-related molecules in endothelial cell apoptosis associated microangiopathies // *Anier. J. Hematol.* — 1998; 59: 279–87.

*Nakamura N., Shidara Y., Kawaguchi N., Azuma C. et al.* Lupus anticoagulant antibody induces apoptosis in HUVEC: involvement of annexin V // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1994; 205: 1488–93.

*Opal S.M., Esmon C.T.* Bench-to-bedside review: functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis // *Crit. Care.* — 2003 Feb;7(1): 23–38.

*Pierangeli S., Colden-Stanfield M., Liu X., Harris E. N.* Antiphospholipid antibodies activate endothelial cells in vivo and in vitro // *Lupus.* — 1997; 7 (Suppl.): S197.

*Piette J.C., Cervera R., Levy R.A., Nasonov E.L. et al.* The Catastrophic Antiphospholipid Syndrome-Asherson 's Syndrome // *Ann. Med. Intern.* — 2003; 154(4): 195–6.

*Raschi E., Testoni C., Bosisio D., Borghi M.O., Koike T., Mantovani A., Meroni P.L.* Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies // *Blood.* — 2003;101: 3495–3500.

Rubenstein E., Arkfeld D.G., Metyas S., Shinada S., Ehresmann S., Liebman H.A. Rituximab treatment for resistant antiphospholipid syndrome // *J. Rheumatol.* — 2006, Feb;33(2): 355–7.

Sebastiani G.D., Galeazzi M., Tincani A., Scorza R., Mathieu A., Passiu G., Morozzi G., Piette J.C., Cervera R., Houssiau F., Smolen J., Fernandez Nebro A., De Ramon E., Goral A.J., Papasteriades C., Ferrara G.B., Carcassi C., Bellisai F., Marcolongo R. European Concerted Action on Immunogenetics of SLE. HLA-DPB1 alleles association of anticardiolipin and anti-beta-2 GPI antibodies in a large series of European patients with systemic lupus erythematosus // *Lupus.* — 2003;12(7): 560–3.

Simantov R., LaSala J.M., Lo S.K. et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies // *J. Clin. Invest.* — 1995; 96(5): 2211–9.

Triplett D.A., Asherson R.A. Pathophysiology of the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) // *Amer. J. Hematol.* — 2000; 65(2): 154–9.

von Tempelhoff G.E., Heilmann L., Spanuth E., Kunzmann E., Hommel G. Incidence of the factor V Leiden-mutation, coagulation inhibitor deficiency, and elevated antiphospholipid-antibodies in patients with preeclampsia or HELLP-syndrome. Hemolysis, elevated liver-enzymes, low platelets // *Thromb. Res.* — 2000; 100(4): 363–5.

Vora S.K., Asherson R.A., Erkan D. Catastrophic antiphospholipid syndrome // *J. Intensive Care Med.* — 2006;21:144–159.

Weyand C.M., Tetzlaff N., Bjornsson J., Brack A., Younge B., Goronzy J.J. Disease patterns and tissue cytokine profiles in giant cell arteritis // *Arthritis Rheum.* — 1997, Jan;40(1):19–26.

Wiedermann F.J., Mayr A., Schobersberger W., Knotzer H., Sepp N., Rieger M., Hasibeder W., Mutz N. Acute respiratory failure associated with catastrophic antiphospholipid syndrome // *J. Intern. Med.* — 2000;247:723–730.

Yasuda S., Bohgaki M., Atsumi T., Koike T. Pathogenesis of antiphospholipid antibodies: impairment of fibrinolysis and monocyte activation via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway // *Immunobiology.* — 2005;210:775–780.

Zhang L., Jacobsson K., Strom K. et al. Staphylococcus aureus expresses a cell surface protein that binds both IgG and beta-2-glycoprotein I // *Microbiology.* — 1999; 145 (Pt 1): 177–83.

Zwissler B., Kemming G., Habler O., Kleen M., Merkel M., Haller M., Briegel J., Welte M., Peter K. Inhaled prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1996 Dec;154(6 Pt 1): 1671–7.

### К парагр. 3.2 «Гепарин-индуцированная тромбоцитопения»

A Meta-Analysis to Determine the Risk of Heparin Induced Thrombocytopenia (HIT) and Isolated Thrombocytopenia in Prophylaxis Studies Comparing Unfractionated Heparin (UFH) and Low Molecular Weight Heparin (LMWH) // *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* — 2004; 104: 2587.

Amiral J., Lormeau J.C., Marfaing-Koka A., Vissac A.M., Wolf M., Boyer-Neumann C., Tardy B., Herbert J.M., Meyer D. Absence of cross-reactivity of SR90107A/ORG31540 pentasaccharide with antibodies to heparin-PF4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia // *Blood Coagul Fibrinolysis.* — 1997 Mar;8(2):114–7.

Amiral J., Marfaing-Koka A., Wolf M. et al. Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia // *Blood.* — 1996. 115; 88(2): 410–6.

*Arnout J.* The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome: a hypothesis based on parallelisms with heparin-induced thrombocytopenia // *Thromb. Haemost.* — 1996; 75(4): 536–41.

*Bick R.L., Frenkel E.P., Backer W.F., Sarode R.* Hematological complications in obstetrics, pregnancy, and gynecology.— UK, Cambridge University press, 2006. p. 604.

*Comunale M.E., Van Cott E.M.* Heparin-induced thrombocytopenia // *Int. Anesthesiol. Clin.* — 2004; 42(3): 27–43.

*Gruel Y., Pouplard C., Lasne D.* et al. The homozygous FcγRIIIa-158V genotype is a risk factor for heparin-induced thrombocytopenia in patients with antibodies to heparin-platelet factor 4 complexes // *Blood.* — 2004; 104: 2791–3.

*Hassell K.* The Management of Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia Who Require Anticoagulant Therapy // *Chest.* — 2005; 127:1–8.

*Jang I.K., Hursting M.J.* When Heparins Promote Thrombosis: Review of Heparin-Induced Thrombocytopenia Circulation // *Chest.* — 2005; 111:2671–83.

*Kelton J.G.* The Pathophysiology of Heparin-Induced Thrombocytopenia: Biological Basis for Treatment // *Chest.* — 2005; 127: 9–20.

*Kuo K.H., Kovacs M.J.* Fondaparinux: a potential new therapy for HIT // *Hematology.* — 2005 Aug;10(4):271–5.

*Locke C.F.S., Dooley J., Gerber J.* Rates of clinically apparent heparin-induced thrombocytopenia for unfractionated heparin vs. low molecular weight heparin in non-surgical patients are low and similar // *Thromb. J.* — 2005; 3(1): 4.

*Rosove M.H.* New insights in heparin-induced thrombocytopenia // *Blood.* — 2005; 105 (1): 4–5.

*Sanson B.J., Lensing A.W., Prins M.H., Ginsberg J.S., Barkagan Z.S., Lavenne-Paradongue E., Brenner B., Dulitzky M., Nielsen J.D., Boda Z., Turi S., Mac Gillavry M.R., Hamulyak K., Theunissen I.M., Hunt B.J., Buller H.R.* Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review // *Thromb. Haemost.* — 1999 May;81(5): 668–72.

*Selleng K., Selleng S., Raschke R.* et al. Immune heparin-induced thrombocytopenia can occur in patients receiving clopidogrel and aspirin // *Amer. J. Hematol.* — 2005; 78(3): 188–92.

*Tardy B., Tardy-Poncet B., Fournel P., Venet C., Jospe R., Dacosta A.* Lower limb veins should be systematically explored in patients with isolated heparin-induced thrombocytopenia // *Thromb. Haemost.* — 1999 Sep;82(3):1199–200.

*Wallis D.E., Workman D.L., Lewis B.E., Steen L., Pifarre R., Moran J.F.* Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia // *Amer. J. Med.* — 1999 Jun;106(6):629–35.

*Warkentin T.E.* Heparin-induced thrombocytopenia. *Dis. Mon.* — 2005; 51(2–3): 141–9.

*Warkentin T.E., Sheppard J.A., Horsewood P., Simpson P.J., Moore J.C., Kelton J.G.* Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia // *Blood.* — 2000 Sep 1;96(5):1703–8.

*Warkentin T.E., Greinacher A.* Heparin-Induced Thrombocytopenia: Recognition, Treatment, and Prevention: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest.* — 2004; 126: 311–37.

*Warkentin T.E.* Clinical presentation of heparin-induced thrombocytopenia // *Semin. Hematol.* — 1998; 35(4 Suppl. 5): 9–16.

*Warkentin T.E.* New Approaches to the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia // *Chest*. — 2005; 127: 35–45.

**К парагр. 3.3 «Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром»**

*Arab S., Lingwood C.A.* Intracellular targeting of the endoplasmic reticulum/nuclear envelope by retrograde transport may determine cell hypersensitivity to verotoxin in via globotriosyl ceramide fatty acid isoform traffic // *J. cell. Physiol*. — 1998; 117: 646–60.

*Bell W.R., Braine H.G., Ness P.M., Kickler T.S.* Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients // *New Engl. J. Med*. — 1991 8; 325(6): 398–403.

*Bell W.R., Kickler T.S.* Thrombocytopenia in pregnancy // *Rheum. Dis. Clin. North Amer*. — 1997; 23(1): 183–94.

*Bennet C.L., Weinberg P.D.* et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel // *New Engl. J. Med*. — 2000, 342: 1173–7.

*Berns J.S., Kaplan B.S., Mackow R.C., Hefter L.G.* Inherited hemolytic uremic syndrome in adults // *Amer. J. Kidney. Dis*. — 1992; 19(4): 331–4.

*Dong J.E., Whitelock J., Bernardo A., Ball C., Cruz M.A.* Variations among normal individuals in the cleavage of endothelial-derived ultra-large von Willebrand factor under flow // *J. Thromb. Haemost*. — 2004; 2(8): 1460–6.

*Donnelly J.J., Rappuoli R.* Blocking bacterial enterotoxins // *Nat. Med*. — 2000; 6(3): 257–8.

*Downes K.A., Yomtovian R., Tsai H.M.* et al. Relapsed thrombotic thrombocytopenic purpura presenting as an acute cerebrovascular accident // *J. Clin. Apher*. — 2004; 19(2): 86–9.

*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; 354(9187): 1327–30.

*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; 14(2): 437–54.

*Furlan M., Lammle B.* Assays of von Willebrand factor–cleaving protease: a test for diagnosis of familial and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // *Semin. Thromb. Haemost*. — 2002; 28(2): 167–72.

*Furlan M., Lammle B.* Deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in familial and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // *Baillieres Clin. Haematol*. — 1998; 11(2): 509–14.

*Furlan M., Lammle B.* Splenectomy in thrombotic thrombocytopenic purpura // *Amer. J. Hematol*. — 2000; 64(1): 79.

*Furlan M.* Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther*. — 2003; 1(2): 243–55.

*George J.N.* Thrombotic thrombocytopenic purpura: a syndrome that keeps evolving // *J. Clin. Apheresis*. — 2004; 19(2): 63–5.

*George J.N.* The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome // *Curr. Opin. Haematol*. — 2003; 10(5): 339–44.

*Hamasaki K., Mimura T., Kanda H.* et al. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and literature review // *Clin. Rheumatol.* — 2003; 22(4–5): 355–8.

*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; 92: 2110–5116.

*Kelton J.G.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome: will recent insight into pathogenesis translate into better treatment? // *Transfusion.* — 2002; 42(4): 388–92.

*Klein P.J., Bulla M., Newman R.A.* et al. Thomsen-Friederich antigen in hemolytic uremic syndrome // *Lancet.* — 1997; 2; 1024–5.

*Kokame K., Matsumoto M., Fujimura Y., Miyata T.* vWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS 13 // *Blood.* — 2004 15; 103(2): 607–12.

*Kokame K., Miyata T.* Genetic defects leading to hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura // *Seminars Hematol.* — 2004; 41(1): 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; 33(5–6): 417–21.

*Lammle B., Kremer J., Studt J.D.* et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura // *Hematol. J.* — 2004; 5 Suppl. 3: S6–11.

*Lammle R., Hovinga J.A.K., Alberio L.* Thrombotic thrombocytopenic purpura // *J. Thromb. Haemost.* — 2005; 3: 1663–75.

*Lian E.C.* Thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome caused by multiple pathogenetic mechanisms // *Invest. Clin.* — 2001; 42 Suppl. 1: 75–86.

*Litalien C., Proulx E., Mariscalco M.M.* et al. Circulating inflammatory cytokine levels in hemolytic uremic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* — 1999; 13(9): 840–5.

*Loirat C.* Post-diarrhea hemolytic-uremic syndrome: clinical aspects // *Arch. Pediatr.* — 2001; 8 Suppl. 4: 776s–84s.

*Mant M.J., Turner A.R., Bruce D., Ritchie C., Larratt L.M.* Splenectomy during partial remission in thrombotic thrombocytopenic purpura with prolonged plasma exchange dependency // *Amer. J. Hematol.* — 1999; 62(1): 56–7.

*McCrae K.R., Cines D.B.* Thrombotic microangiopathy during pregnancy // *Seminars Hematol.* — 1997; 34(2): 148–58.

*McMinn J.R., George J.N.* Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy // *J. Clin. Apheresis.* — 2001; 16(4): 202–9.

*Mitra D., Jaffe E.A., Weksler B.* et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and sporadic hemolytic-uremic syndrome plasmas induce apoptosis in restricted lineages of human microvascular endothelial cells // *Blood.* — 1997. Feb 15; 89(4): 1224–34.

*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 2; 307(23): 1432–5.

*Moake J.L.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2002; 126(11): 1430–3.

*Mokrzycki M.H., Rickles F.R., Kaplan A.A.* et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: successful treatment with plasma exchange // *Blood Purif.* — 1995; 13: 271–82.

*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; 70(5): 1683–7.

*Noris M., Ruggenti 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; 10(2): 281–93.

*Novitzky N., Jacobs P., Rosenstrauch W.* The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: plasma infusion or exchange? // *Brit. J. Haematol.* — 1994; 87(2): 317–20.

*Raife T., Montgomery R.* New aspects in the pathogenesis and threatment of Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic synfrome // *Rev. Clin. Exp. Hematol.* — 2001; 5(3): 536–61.

*Raife T.J.* Pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura // *Curr. Hematol. Rep.* — 2003; 2(2): 133–8.

*Remuzzi G., Galbusera M., Salvadori M.* et al. Bilateral nephrectomy stopped disease progression in plasma-resistant hemolytic uremic syndrome with neurological signs and coma // *Kidney Int.* — 1996; 49(1): 282–6.

*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 8; 325(6): 393–7.

*Ruggenti P., Noris M., Remuzzi G.* Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura // *Kidney Int.* — 2001; 60(3): 831–46.

*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. Geneesk.* — 2003; 147(49): 2422–4.

*Schmidt R.Y., Venkat K.K., Dumler F.* Hemolytic uremic syndrome in renal transplantant recipient on FK506 immunosuppression // *Transplant. Proc.* — 1991; 23: 3156–7.

*Shamseddine A., Cheha A., Usta I., Salem Z., El-Saghir N., Taher A.* Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: report of four cases and literature review // *J. Clin. Apheresis.* Jan — 2004; 19(1): 5–10.

*Studt J.D., Hovinga J.A., Radonic R.* et al. Familial acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: ADAMTS13 inhibitory autoantibodies in identical twins // *Blood.* — 2004 1; 103(11): 4195–7.

*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; 95: 3396–402.

*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; 80: 1890–5.

*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; 50: 84–90.

*Tsai H.M.* Molecular mechanisms in thrombotic thrombocytopenic purpura // *Semin. Thromb. Haemost.* — 2004; 30(5): 549–57.

*Tsai H.M., Shulman K.* Rituximab induces remission of cerebral ischemia caused by thrombotic thrombocytopenic purpura // *Europ. J. Haematol.* — 2003; 70(3): 183–5.

*Warwicker P., Goodship T.H., Donne R.L.* et al. Genetic studies into inherited asporadic hemolytic uremic syndrome // *Kidney Int.* — 1998; 53(4): 836–44.

*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; 84: 326–32.

*Yarranton H., Machin S.J.* An update on the pathogenesis and management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura // *Curr. Opin. Neurol.* — 2003; 16(3): 367–73.

*Yomtovian R., Niklinski W., Silver B., Sarode R., Tsai H.M.* Rituximab for chronic recurring thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature // *Brit. J. Haematol.* — 2004; 124(6): 777–95.

*Zipfel P.F.* Hemolytic uremic syndrome: how do factor H mutants mediate endothelial damage? // *Trends Immunol.* — 2001; 22(7): 345–8.

*Zoja C., Morigi M., Remuzzi G.* The role of the endothelium in hemolytic uremic syndrome // *J. Nephrol.* — 2001; 14 Suppl. 4: S58–62.



# **МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (МС). ОЖИРЕНИЕ. МС И РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА**

## **4.1. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (МС)**

В последние годы резко возрос интерес к метаболическому синдрому со стороны различных специалистов — эндокринологов, кардиологов, акушеров-гинекологов, врачей общей практики. Актуальность проблемы метаболического синдрома 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 (ССЗ), связанный с атеросклерозом, повышает риск коронарных осложнений и смертность.

### **4.1.1. ИСТОРИЯ ВОПРОСА**

Неблагоприятное влияние метаболических нарушений на развитие сердечно-сосудистой патологии указывалась многими авторами и описывалась 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 частое сочетание гиперхолестеринемии, гиперурикемии с ожирением и артериальной гипертензией (АГ).

В 1936 г. Н. 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. Е.М. Тареев писал в монографии «Гипертоническая болезнь»: «Представление о гипертонике особенно часто ассоциируется с ожирелым гипертоником, с нарушением белкового обмена, с засорением крови продуктами неполного метаморфоза — холестерина, 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 глутеофеморальным (гиноидным) типом ожирением. Много позже ряд исследователей — А.Н. Kissebah и соавт., М. Krotkiewski и соавт., S. Fujioka и соавт., J.P. Despres и соавт. — подтвердили эти данные.

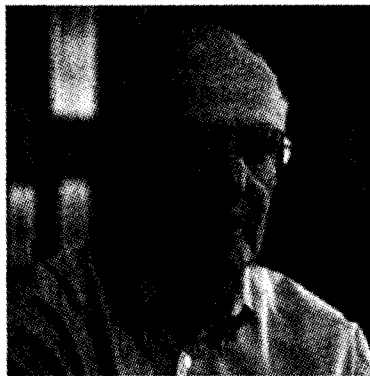
Взаимосвязь между ожирением, гиперинсулинемией (ГИ), инсулинорезистентностью (ИР), нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), АГ, гипертриглицеридемией и атеросклерозом признавалась еще в начале 60-х годов прошлого столетия в работах многих исследователей. М.К. Albrink и соавт. выявили корреляцию между толщиной туловищной кожной складки, ГИ, уровнем триглицеридов (ТГ) в плазме, уровнем сахара крови у здоровых людей и лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Другими исследователями была установлена связь между ГИ и уровнем ТГ, в том числе и у лиц с ожирением. Уже в 1980 г. М.К. Albrink и соавт. показали взаимосвязь между центральным типом ожирения и липопротеинами высокой плотности. В еще 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. Samms в 1966 г. использовал термин «метаболический трисиндром» при описании сочетания у одного больного гипертриглицеридемии, инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД) и подагры. Немецкий исследователь Н. Mehnert (1968) сочетание СД 2-го типа, АГ, нарушения липидного обмена назвал «синдромом избытия».

В 1980 г. немецкие ученые М. Henefeld и W. Leonhardt предложили термин «метаболический синдром».

Но приоритет в описании данного синдрома принадлежит G.M. Reaven, который в 1988 г. ввел термин «синдром X» в своей лекции в журнале Американской Ассоциации по Диабету. G.M. Reaven представил концепцию синдрома X, объединяющего по механизмам возникновения АГ, ИНСД, дислипидемию и атеросклероз. G. Reaven не отнес абдоминальное ожирение к числу обязательных признаков синдрома.

Но уже в 1989 г. N. Kaplan ввел термин «смертельный квартет» для обозначения сочетания ожирения (особенно верхней половины туловища — абдоминальный тип ожирения), НТГ, гипертриглицеридемии, АГ.



**Джеральд Ривен** — доктор медицины, почетный профессор Стенфордского Университета США. Д. Ривен считается одним из основоположников теории о метаболическом синдроме

В 1991 г. R.A. DeFronzo, Ferrannini E. в статье, посвященной ИР, вводят понятие *синдром инсулинорезистентности*, который включает ИНСД, ожирение, АГ, дислипидемию, ССЗ, обусловленные атеросклерозом.

В 1993 г. L.M. Resnick, изучая роль клеточных ионов — кальция и магния, а также клеточный уровень кислотности РН при всех состояниях, при которых имеет место ИР — АГ, ИНСД, ожирение, вводит понятие «генерализованная сердечно-сосудистая метаболическая болезнь». Это понятие объединяет артериальную гипертензию, 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 сахарный диабет 2-го типа.

В работах отечественного исследователя Ю.В. Зимина показано, что клинические проявления инсулинорезистентности (гиперсекреции инсулина и/или С-пептида, нарушения толерантности глюкозы) при первичной артериальной гипертензии наблюдаются вместе с дислипидемией, преимущественно атерогенного IIb типа, и ожирением. У большинства больных с инсулинорезистентностью эти нарушения образуют сложные взаимосвязанные сочетания. Подчеркивается, что именно эти сочетания составляют симптомокомплекс, определяемый как метаболический синдром X, или синдром инсулинорезистентности. По мнению Зимина Ю.В., артериальная гипертензия 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» [Camus J., 1966].
- ◆ Синдром «изобилия» [Mehnert H., 1968].
- ◆ Метаболический синдром [Henefeld M., Leonhardt W., 1980].
- ◆ Синдром X [Reaven G., 1989].
- ◆ Смертельный квартет [Kaplan N., 1989].
- ◆ Гормонально-метаболический синдром [Bjorntorp P., 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 АТР III (Adult Treatment Panel III — США) предложило использовать термин метаболический синдром.

Рабочая группа ВОЗ составляющими компонентами метаболического синдрома признала следующий симптомокомплекс (1998):

- ◆ висцеральное (абдоминальное) ожирение;
- ◆ инсулинорезистентность;

- ◆ гиперинсулинемия;
- ◆ нарушение толерантности к глюкозе 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 в крови, гиперлептинемию, лептинорезистентность, синдром апноэ во сне, активизацию симпатической нервной системы, оксидативный стресс, провоспалительный статус, протромботический статус (повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, повышение активности ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1)).

В апреле 2005 г. Международная Федерация по Диабету определила единые критерии постановки диагноза МС.

Обязательным критерием МС является центральный тип ожирения (окружность талии > 94 см у мужчин, > 80 см у женщин (европеоидная раса)). Плюс минимум 2 из 4 критериев:

- 1) триглицериды  $\geq 150$  мг/дл ( $\geq 1,7$  ммоль/л) или специфическое лечение дислипидемии;
- 2) ЛПВП < 40 мг/дл (< 1,03 ммоль/л) у мужчин, < 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  $\geq 100$  мг/дл ( $\geq 5,6$  ммоль/л) или ранее выявленный сахарный диабет 2-го типа.

На сегодняшний день активно продолжается изучение МС и основных его проявлений. Появилось большое число научных работ, посвященных метаболическому синдрому и ведущей роли ИР в патогенезе ожирения, АГ, ИНСД, ССЗ. Большой интерес к этой проблеме среди исследователей можно объяснить, во-первых, тем, что лица, страдающие МС, входят в группу высоко риска по развитию ССЗ и смертности от них; во-вторых — это большая распространенность данного синдрома в популяции.

#### 4.1.2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МС

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.P. Despres, A. Marette (1994), частота развития метаболического синдрома 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 значительно 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 глутеофemorальным.

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 метаболического синдрома на здоровье населения говорит тот факт, что за последние 10 лет заболеваемость сахарным диабетом 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 сахарного диабета 2-го типа страдает 16 млн. американцев. Важно отметить, что чем раньше возникает сахарный диабет, 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 сахарного диабета на 6% в год, в результате к 2010 г. количество больных СД может составлять 250 млн человек.

Частота встречаемости АГ у больных МС составляет 30,5%. По данным Р.Г. Оганова и соавт. (1998), АГ в подавляющем большинстве случаев (90%) сопряжена с различными компонентами МС.

Исследования, выполненные в Финляндии и Швеции, установили, что метаболический синдром 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% и 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. Зими́на

По данным российских исследователей, в России у больных с андронидным 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–IV степени.

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 европейской 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.

#### **4.1.3. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И РАЗВИТИЯ МС**

В последнее время появились многочисленные научные работы, посвященные изучению роли генетических аномалий при нарушениях обмена липидов и глюкозы, принимающих участие в патогенезе ожирения, ИНСД, ИБС и АГ. Полагают, что генетические механизмы или способствуют развитию инсулинорезистентности, или снижают возможности компенсации различных нарушений, вызванных ИР. Генетические факторы развития могут заключаться в конституциональных особенностях состава мышечных волокон, распределении жира, активности и чувствительности к инсулину основных ферментов углеводного и жирового обмена. По данным Е.Е. Гогиной (1997), основным патогенетическим механизмом метаболической гипертензии, оказался генетический дефект, связанный с дефицитом у этих лиц генов, ответственных за формирование инсулиновых рецепторов на клеточных мембранах. Клетки способны извлечь меньше глюкозы при ее нормальном содержании в крови, в связи с чем нарастает компенсаторная гипергликемия. С возрастом у этих лиц возникает потребность в повышенной продукции инсулина, что ведет к развитию нарушений в липидном обмене.

Наследственный компонент ИР прослеживается в семьях больных СД 2-го типа. Родственники 1-й степени родства с нарушенной и даже нормальной толерантностью к глюкозе имеют выраженную ИР по сравнению с лицами контрольной группы. В ряде исследований было показано, что имеющаяся у родственников 1-й степени родства при сохранении нормальной толерантности к глюкозе умеренная ИР значительно усугубляется при нарушении у них углеводного обмена. Генетическую основу заболевания подтверждают случаи ИР внутри одной семьи. Haffner S.M. и соавт. (1988) показали, что ИР чаще встречается в тех семьях, где один или оба родителя страдают СД 2-го типа.

Наследственный характер ИР и развития СД 2-го типа подтвержден наблюдениями за монозиготными близнецами, у которых сопряженность по этому заболеванию достигает 90%. Установлено, что ген, ответственный за синтез инсулиновых рецепторов, расположен на коротком плече 19-й хромосомы.

В ряде работ установлено, что генетические факторы могут повреждать обмен глюкозы на различных этапах передачи инсулинового сигнала, а в сочетании с неблагоприятными факторами внешней среды — приводить к ИР [Haffner S.M., 1988].

Известно, что  $\beta_3$ -адренорецептор активирует гормончувствительную липазу, которая приводит к гидролизу триглицеридов (ТГ) с освобождением жирных кислот. В 1998 г. в работе E. Garcia-Rubi и соавт. был идентифицирован полиморфизм структуры  $\beta_3$ -адренорецептора (замена триптофана на аргинин в 64-м кодоне), и установлена связь этой мутации с развитием ИР. Отечественные исследователи А.В. Жукова и соавт. (1999) подтверждают, что мутация Trp64Arg в гене  $\beta_3$ -адренорецептора может играть определенную роль в формировании нарушения чувствительности периферических тканей к инсулину. Однако R. Sipilainen и соавт. (1997) не выявили связи между полиморфизмом  $\beta_3$ -адренорецепторов и ожирением. Наличие генетических механизмов, связанных с особенностями углеводного обмена у больных с АГ, подтверждает взаимосвязь полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с измененной чувствительностью тканей к инсулину.

Исследователи A.E. Pontiroli и соавт. (1996) полагают, что ИР может быть обусловлена изменением структуры транспортного белка — GLUT 1. По данным T.S. Tsao и соавт. (1997), ИР может быть также обусловлена уменьшением концентрации GLUT 4 в жировой ткани при нормальном его содержании в скелетных мышцах. Проведенные исследования C. Yokoyma и соавт. (1993) установили связь между количеством адипоцитов и липидным обменом при выделении гена ADD1/SREBP1, который одновременно влияет на превращение фибробластов в адипоциты и на синтез жирных кислот и ХС.

Обнаружен полиморфизм гена глюкокортикоидного рецептора, который связан с увеличением секреции кортизола, а также полиморфизм в допаминовых и лептиновых рецепторах гена, которые могут быть связаны с активностью симпатической нервной системы при метаболическом синдроме. Обратная связь между гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой оказывается неэффективной в связи с полиморфизмом в 5-м локусе глюкокортикоидного рецептора. Это нарушение сопровождается абдоминальным ожирением и ИР и отмечается у 14% мужского населения Швеции.

Генетически может закрепляться и резерв компенсации патологического действия ИР, например, в случае ИНСД — это функциональные возможности

панкреатических  $\beta$ -клеток. При АГ компенсаторную роль могут играть системы синтеза предсердного натрийуретического пептида и других депрессорных факторов, при ИБС — особенности строения сосудов миокарда.

Данные о связи полиморфизма гена ФНО- $\alpha$  и степенью выраженности ИР остаются противоречивыми. S.C. Lee и соавт. (2000) не выявили подобной связи, но интересное наблюдение сделали Kirwan и соавт. (2001): они показали, что повышение уровня ФНО- $\alpha$  в плазме крови у беременных является специфическим маркером развития гестационного диабета, и этот показатель может быть использован как прогностический признак. По данным А. Kubaszek и соавт. (2003), носительство А-аллеля ФНО- $\alpha$  увеличивает риск развития СД 2-го типа в 2 раза, и данный аллель может рассматриваться как прогностически неблагоприятный фактор перехода от НТГ к СД 2-го типа. Эти данные позволяют рассматривать ФНО- $\alpha$  как один из ключевых белков в развитии ИР и других клинических проявлений МС.

Таким образом, МС — это многогранный синдром, который у каждого субъекта в зависимости от индивидуальной генетической предрасположенности и внешнего воздействия (снижение физической активности, переедание и др.) может проявиться различными заболеваниями. При наличии ИР последовательность событий можно представить следующим образом. Чтобы компенсировать существующий дефект биологического действия инсулина,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы должны увеличить секрецию инсулина — развивается компенсаторная ГИ. С одной стороны, это следует рассматривать как адаптивный процесс, в результате которого ГИ предотвращает развитие НТГ и СД 2-го типа. С другой стороны, характер этой адаптации контролируется наследственными факторами.

У здоровых лиц ГИ может не иметь значения, в то время как, у генетически предрасположенных может проявиться клинически. Так, у лиц, являющихся носителями гена, ограничивающего способность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы усиливать секрецию инсулина (ген диабета), увеличение ИР ведет к развитию ИНСД типа 1. При обладании сверхэкспрессивным геном, управляющим  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ -клеточным насосом при ГИ, может развиваться внутриклеточное накопление  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , увеличение чувствительности клеток к действию ангиотензина и норадреналина и, в итоге, АГ. Проведенные исследования показали, что если преобладают первичные наследственные изменения липидов, ГИ может воздействовать на соответствующий ген и вызвать генотип, характеризующийся повышением уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Таким образом, можно заключить, что, возможно, у лиц с наследственно низкими возможностями компенсации метаболизма манифестация заболеваний, связанных с МС, может наблюдаться даже при слабо выраженной ИР в более молодом возрасте и при массе тела, близкой к нормальной. С резервом компенсации тех или иных последствий ИР может быть связан и спектр заболеваний, входящих в МС.

#### 4.1.4. ВАРИАНТЫ МС

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 с 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.

#### 4.1.5. 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 сомнения, что формирование МС генетически детерминировано.

Метаболический синдром 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 являются наиболее важными факторами внешней среды, способствующими развитию МС. Гиподинамия и избыточное употребление пищи, содержащей жиры, также является главными причинами того, что заболеваемость МС приобретает характер эпидемии.

В основе накопления жировых масс в организме лежит переседание 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 свободных жирных кислот (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 к формированию ИР. Избыток СЖК оказывает активирующее влияние на процессы глюконеогенеза. Влияние СЖК на синтез липопротеинов в печени приводит к повышенному образованию липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов, что сопровождается снижением уровня липопротеидов высокой плотности.

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 инсулинзависимый транспорт глюкозы и развивается гиперинсулинемия (ГИ). Также установлено, что степень выраженности данных метаболических нарушений прямо зависит от массы жира.

Необходимо отметить, что 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 АД достоверно повышено по сравнению с контролем, тогда как при глутеофemorальном ожирении величина АД значимо не отличается от контроля.

Известно, что у лиц с абдоминальным ожирением проявления МС отмечаются в более молодом возрасте и при меньшем избытке массы 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 свободных жирных кислот 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 симпатической нервной системы (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 повышенно-

го 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.

#### 4.1.5.1. 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. Инсулинорезистентность определяется как генетически обусловленная недостаточность биологического ответа тканей на воздействие инсулина. Синдром ИР (метаболический синдром, синдром X) — декомпенсированная, клинически выраженная форма ИР.

В настоящее время становится ясно, что ИР чрезвычайно распространена в популяции. Распространенность ИР была изучена в крупном популяционном исследовании, проведенном в Италии в городе Bgunesk, включавшем 888 человек в возрасте от 40 до 79 лет. При анализе ИР методом НОМА было выявлено, что ИР встречается у:

- 1) 10% лиц без метаболических нарушений;
- 2) 58% лиц с АГ (АД > 160/95 мм рт.ст.);
- 3) 63% лиц с гиперурикемией (мочевая кислота сыворотки > 416 мкмоль/л у мужчин и > 387 мкмоль/л у женщин);
- 4) 66% лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ);
- 5) 84% лиц с сахарным диабетом (СД) типа 2 (при его диагностике по критериям: гликемия натощак > 7,8 ммоль/л и через 2 ч после нагрузки глюкозой > 11,1 ммоль/л).
- 6) 84% лиц с гипертриглицеридемией (триглицериды > 2,85 ммоль/л);
- 7) 88% лиц с низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (< 0,9 ммоль/л у мужчин и < 1,0 у женщин).

При сочетании СД 2-го типа (СД 2, или НТГ) с дислипидемией, гиперурикемией и гипертонией, т.е. с основными компонентами метаболического синдрома, частота выявления ИР составляла 95%. Это свидетельствует о том, что действительно ведущим механизмом развития метаболического синдрома является ИР.

Более того, ИР лежит в основе таких широко распространенных заболеваний как синдром поликистозных яичников, гестационный диабет, ожирение. Следует отметить, что ожирение может быть как следствием ИР, так и ее основной причиной. В то же время ИР может и не сопровождаться ожирением.

Концепция генетической предрасположенности к ИР в настоящее время доминирует, однако фенотипические проявления данного состояния в большей степени зависят от внешних факторов: факторы, способствующие ожирению — чрезмерная калорийность питания на фоне низкой физической активности способствует 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  $\beta$ -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  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, становится недостаточным для ее преодоления. В результате развивается относительный дефицит инсулина, что усиливает гипергликемию. Ранним признаком нарушения функции  $\beta$ -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 типа 2. При истощении  $\beta$ -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 свободных жирных кислот (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 инсулиновыми рецепторами, но и нарушают передачу сигнала от рецепторов в клетки, тем самым, уменьшая утилизацию глюкозы инсулинозависимыми тканями.

Связь ИР и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, тромботических осложнений активно дискутируется в последнее десятилетие. Действительно, гиперинсулинемия, повышение концентрации триглицеридов, снижение «антиатерогенных» ЛПВП на фоне повышения ЛПНП в настоящее время признаются ведущими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

#### 4.1.5.2. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНА

Инсулин является полипептидным гормоном, обладающим выраженными анаболическими функциями. Инсулин действует практически на все клетки организма, обуславливая регуляцию углеводного, жирового, белкового обмена, регуляцию пролиферации и процессов апоптоза.

Молекулярные эффекты инсулина на клеточном уровне опосредуются единственным инсулиновым рецептором, обладающим внутренней тирозинкиназной активностью и способностью к аутоактивации. Структура рецептора представляет собой тетрамер, состоящий из двух рецепторных гомодимеризованных субъединиц —  $\alpha$  и  $\beta$ . В многочисленных молекулярных исследованиях показано, что  $\alpha$ -субъединица располагается внеклеточно, содержит два цистеиновых участка связывания инсулина, полипептидная цепь  $\alpha$ -субъединицы состоит из 719 аминокислотных остатков.

$\beta$ -Субъединица состоит из трех частей: 1) короткой внеклеточной части, связанной с  $\alpha$ -субъединицей; 2) трансмембранной части; 3) внутриклеточной части, обладающей внутренней тирозинкиназной активностью. Внутриклеточный домен  $\beta$ -субъединицы содержит специфический участок, обладающий тирозинкиназной активностью. Аутофосфорилирование рецептора зависит от концентрации АТФ.

Димер, состоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц дисульфидными связями прикреплен к одноименному другому димеру. Гетерогексамер и формирует активный инсулиновый рецептор. Несвязанная с инсулином  $\alpha$ -субъединица оказывает ингибирующее влияние на тирозинкиназную активность  $\beta$ -субъединицы, при связывании эта активность заметно снижается. Расторженная внутренняя тирозинкиназная активность при связывании инсулина с  $\alpha$ -субъединицей приводит к фосфорилированию по меньшей мере шести остатков тирозина в  $\beta$ -субъединице, расположенных в околочелюстной области (положения 965/972), в каталитической петле (1138, 1162, 1163) и в С-концевой области (1378, 1334). Конформационные изменения в  $\alpha$  и  $\beta$ -субъединицах при связывании инсулина с рецептором приводят к повышению афинности внутриклеточной части  $\beta$ -субъединицы к АТФ. Аутофосфорилирование рецептора в различных его участках обуславливает проявления различных функций. Например, фосфорилирование тирозиновых остатков в активной петле необходимо для проявления тирозинкиназной активности. Фосфорилирование в С-концевой области усиливает митогенный эффект активированного инсулинового рецептора, а фосфорилирование околочелюстной части рецептора необходимо для взаимодействия  $\beta$ -субъединицы с внутриклеточными партнерами.

Мембранный рецептор инсулина связан с внутриклеточными субстратами инсулинового рецептора — IRS. IRS — семейство белков, включающее в себя четыре гомологичных члена — IRS-1...4 и более отдаленный гомолог — Gab-1. О роли IRS в трансдукции сигнала от инсулинового рецептора указывают опыты выключения гена этого белка у мышей: наблюдалась выраженная задержка роста и умеренная ИР при выключении гена IRS-1, в то время как выключение IRS-2-гена приводило только к ИР и нарушения дифференцировки  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. IRS обладают условной тканеспецифичностью: IRS-1 встречается в большинстве клеток организма, IRS-2 — в гепатоцитах. IRS-1 является SH2-содержащим цитоплазматическим белком с молекулярной массой около 131 кДа, состоящим из 1260 аминокислотных остатков. В настоящее время определено, что IRS-1 является характерным внутриклеточным партнером не только инсулинового рецептора, но и рецепторов цитокинового семейства: Ил-2, Ил-4, Ил-9, ИНФ- $\alpha/\beta$  и т. д.

Трансдукция сигнала при стимуляции инсулинового рецептора включает в себя как минимум два пути: ФИ-3-фосфатный путь и Ras/MAPK-путь.

IRS активируют фосфоинозитол-3-киназу, катализирующую фосфорилирование фосфоинозитола с образованием инозитол-3-фосфата. ФИ-3-киназа состоит из двух субъединиц: регуляторной и каталитической. Выявлено несколько изоформ регуляторной субъединицы: (p85  $\alpha$  и  $\beta$ , p55/AS53, p50). Каталитическая субъединица имеет молекулярную массу около 110 кДа и обеспечивает присоединения фосфатного остатка в положение D3 инозитолового кольца.

ФИ-3-фосфат является внутриклеточным вторичным мессенджером, активирующим ФИ-зависимые киназы и белки. Одним из эффектов повышения внутриклеточной концентрации ФИ-3-фосфата является экстернализация собственного переносчика глюкозы — белка семейства GLUT. Известно четыре гомологичных типа собственных переносчиков глюкозы: *GLUT-1* является преимущественно эритроцитарным белком, *GLUT-2* экспрессирован в гепатоцитах, *GLUT-3* — в нервной ткани, *GLUT-4* — мышечно-жировой тип. Экстернализация собственных переносчиков глюкозы является немедленным эффектом активации инсулиновых рецепторов. Существуют две теории регуляции GLUT-4 при активации инсулиновых рецепторов. Согласно первой теории, при повышении внутриклеточной концентрации ФИ-3-фосфата и последующей активации ФИ-зависимых киназ происходит экстернализация этого белка. Согласно другой теории, GLUT-4 связан с неким регуляторным ингибиторным механизмом, блокирующим его перемещение к плазматической мембране. Потенциальным белком, оказывающим такое ингибиторное влияние, может быть v-SNARE-белок (Vesicle SNA P Receptor) и неким образом связанным с другим белком — t-SNARE. GLUT-4 расположен внутри микрочастиц, в составе которых он и доставляется к плазматической мембране. Движение этих частиц обеспечивается компонентами цитоскелета клеток — синтаксин, который является основным регулятором движения GLUT-4-содержащих частиц. Синтаксин связан со своим ингибитором — Snip-белком, не позволяющим направлять GLUT-4 содержащие микрочастицы в сторону плазматической мембраны. Стимуляция инсулинового рецептора приводит к диссоциации комплекса Синтаксин—Snip и перемещению микрочастицы к плазматической мембране.

ФИ-зависимые протеинкиназы (ФИ-ПК) участвуют в регуляции метаболических внутриклеточных процессов. Одним из эффекторов ФИ-ПК является Акт — транскрипционный фактор, протоонкоген. При активации ФИ-ПК фосфорилирует Акт по остатку серин 473, что ведет к возможности транслокации Акт в ядро. Была показана роль Акт в фосфорилировании белков, регулирующих синтез липидов, гликогена, белков. Также Акт является антиапоптотическим фактором, обеспечивая выживание клетки.

Важным эффектором ФИ-3-фосфата является протеинкиназа С (ПКС). ПКС относится к семейству серин/треониновых киназ. Описано несколько форм ПКС. Классическая форма ПКС является кальций-зависимой, в то время как активность других трех изоформ ПКС зависит от внутриклеточной концентрации ФИ. Атипичные формы ПКС имеют множество субстратов. Наиболее важным субстратами является ядерный фактор kB (NF-kB) — транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию большого количества генов, в частности генов провоспалительных факторов. NF-kB находится в цитоплазме в связанном со своим ингибитором состоянии. Фосфорилирование IкВ приводит к распаду комплекса NF-kB/IкВ и возможности транслокации NF-kB в ядро.

Другим, не менее важным субстратом ПКС является митоген-активированная киназа, которая принимает участие в регуляции активности транскрипционных факторов, обеспечивающих регуляцию клеточного цикла.

Повышение внутриклеточной концентрации ФИ-3-фосфата не способно объяснить все эффекты стимуляции инсулиновых рецепторов. Вполне возможен ФИ-3-фосфат-независимый путь передачи сигнала. Одним из таких мессенджеров является Сb1-белок. Сb1-белок может быть фосфорилирован при активации  $\beta$ -субъединицы инсулинового рецептора, что также приводит к транслокации GLUT-4 и усилению внутриклеточного транспорта глюкозы.

#### 4.1.5.3. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНСУЛИНА

Содержание глюкозы в сыворотке крови является отражением состояния двух непрерывно меняющихся процессов, находящихся под постоянным контролем инсулина: утилизации глюкозы тканями и поступления глюкозы в кровоток. Утилизация глюкозы осуществляется в печени, мышцах и жировой ткани, образование ее происходит в основном в печени, откуда она поступает в кровоток. Через 1–2 ч после еды вследствие абсорбции глюкозы и других веществ в кишечнике концентрация их в крови повышается, что стимулирует синтез и высвобождение инсулина, повышение его уровня в сыворотке крови до 30–80 мЕД/мл. Создаются условия для синтеза гликогена в печени и мышцах, а жира — в жировых депо. Так, в работах Р. Felig и соавт. (1978) установлено, что из 100 г принятой с пищей глюкозы после ее абсорбции в желудочно-кишечном тракте 55–60 г утилизируются печенью, из них 10% — только за первый пассаж крови, а остальное количество — при рециркуляции; 15 г поглощается мышцами и жировой тканью (эти процессы происходят под влиянием инсулина); 25 г абсорбированной глюкозы утилизируются в инсулиннезависимых тканях (ЦНС, форменные элементы крови); около 5 г глюкозы поступает в так называемое глюкозное пространство.

В состоянии покоя натощак (через 10–14 ч после приема пищи) содержание инсулина в артериальной крови снижается до 6–16 мЕД/мл, вследствие чего инициируются гликогенолиз и глюконеогенез. Печень начинает продуцировать и высвобождать глюкозу со скоростью 2–3 мг/(кг-мин). Повышение секреции инсулина в 2 раза приводит к ингибированию образования глюкозы на 80% [почти на 1,5–2 мг/(кг-мин)], но при этом утилизация глюкозы увеличивается только на 20% [на 0,4–0,6 мг/(кг-мин)]. Уровень инсулина в портальной вене в 3 раза выше по сравнению с его уровнем в артериальной крови. Содержание инсулина в плазме крови из синусоидов печени, где 20% приходится на артериальную кровь, а 80% — на портальную кровь, составляет 15–40 мЕД/мл. Исследования последних лет показывают, что действие инсулина на печень складывается как из прямого, так и опосредованного его влияния.

Большая часть образующейся в печени глюкозы производится в процессе гликогенолиза и только 25% — в процессе глюконеогенеза. Более 75% поступающей из печени глюкозы утилизируется ЦНС, форменными элементами крови, и для этого не требуется инсулин. Небольшая часть глюкозы, продуцируемой печенью, утилизируется инсулинзависимыми тканями.

Печень наиболее чувствительна к действию инсулина и изменению уровня циркулирующей глюкозы. Угнетение образования глюкозы в печени происхо-

дит при количестве инсулина в крови 30–50 мЕД/мл, а стимуляция утилизации глюкозы — при 60–110 мЕД/мл. Печень, таким образом, играет уникальную роль в регуляции углеводного обмена путем поглощения глюкозы и складирования ее в виде гликогена или изменением скорости образования глюкозы. Кроме того, как показали экспериментальные исследования, печень *in vitro* способна непосредственно отвечать на изменения концентрации глюкозы в циркуляции соответствующим изменением скорости образования глюкозы печенью, т.е. печень способна к ауторегуляции образования глюкозы для поддержания нормогликемии. В условиях физиологической гипергликемии, т.е.  $< 12$  ммоль/л и базальных концентрациях инсулина и глюкагона, образование глюкозы печенью уменьшается на 60–90%. Угнетение скорости образования глюкозы печенью наблюдается уже через 15 мин от начала гипергликемии и достигает максимума снижения ее образования к 30-й минуте. Количество продукции глюкозы печенью определяется скоростью гликогенолиза, глюконеогенеза и ее рециклированием между глюкозой и Г-6-Ф, что обеспечивается несколькими ферментами: глюкокиназой, гликогенсинтазой и активностью транспортеров глюкозы — ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-2. Как показывают исследования *in vitro*, ауторегуляторный ответ печени на гипогликемию не требует наличия инсулина. Хотя основная роль в скорости образования глюкозы печенью принадлежит гормональной регуляции, печеночной ауторегуляции отводится роль «настройщика» в точном ответе печени на гипер- или гипогликемию.

Влияние инсулина на углеводный обмен можно схематически подразделить на следующие этапы:

- ◆ увеличение транспорта глюкозы в печень и мышцы, обусловленное транслокацией глюкозных транспортеров;
- ◆ увеличение синтеза гликогена печенью, мышцами и жировой тканью, опосредуемое дефосфорилированием гликогенсинтазы;
- ◆ уменьшение распада гликогена (гликогенолиз в печени, мышцах и жировой ткани) за счет дефосфорилирования фосфорилазы киназы;
- ◆ усиление гликолиза (в печени), опосредованное дефосфорилированием пируваткиназы и фруктозо-2,6-бисфосфаткиназы;
- ◆ уменьшение глюконеогенеза (в печени) с участием тех же ферментов;
- ◆ увеличение конверсии пирувата в ацетил-СоА (в жировой ткани и, возможно, в печени), опосредованное дефосфорилированием пируват дегидрогеназы.

Влияние инсулина на обмен глюкозы в печени регулируется изменением активности трех основных ферментов — глюкокиназы, фосфорилазы и гликогенсинтазы, а также пируваткиназы, фруктозо-2,6-бисфосфаткиназы и в меньшей степени пируват дегидрогеназы. Инсулин повышает активность гликогенсинтазы и снижает активность фосфорилазы, в результате чего создаются условия для синтеза гликогена.

Инсулин стимулирует транслокацию глюкозных транспортеров из цитозоля (область микросом низкой плотности) на плазматическую мембрану, которая энергозависима. Это наблюдается уже через 2–3 мин после начала его влияния. Как показали исследования, что транслокация более 75% глюкозных транспортеров, локализованных на мембране клеток белых и красных мышц, является следствием стимулирующего влияния инсулина. Было установлено, что ком-



плексирование инсулина только с 2000 рецепторов к инсулину, локализованных на жировых клетках, приводит к транслокации более чем 1 млн глюкозных транспортеров. Инсулин также оказывает влияние на транслокацию рецепторов к трансферрину и инсулиноподобному фактору роста 1 (ИФР-1) из цитозоля на мембрану клетки. Одновременно под влиянием инсулина совершается транслокация комплексов инсулин-инсулиновый рецептор от плазматической мембраны к субклеточным эндоцитотическим мембранным компонентам, т.е. осуществляется процесс интернализации инсулинорецепторного комплекса. Хотя структура глюкозных транспортеров отличается друг от друга, общим для них является наличие 12 трансмембранных  $\alpha$ -спиральных доменов; N- и C-терминальный концы локализованы внутриклеточно. Исследования последних лет позволили предположить, что глюкозные транспортеры имеют «пористую» структуру, через которую глюкоза транспортируется внутрь клетки. Основным транспортером глюкозы в эмбриональный период является ГЛЮТ-1, тогда как в постнатальном периоде во всех инсулинчувствительных тканях происходит экспрессия в основном гена ГЛЮТ-4, который и является почти единственным (более 90% всех глюкозных транспортеров) транспортером глюкозы, особенно в мышечной и жировой тканях. Механизм, регулирующий транслокацию ГЛЮТ-4 на мембрану клетки, значительно сложнее. Комплексование инсулина с рецептором приводит к активированию множества киназ, в том числе фосфатидилинозитол-3-киназы, которая регулирует домен SH2, содержащий регуляторную субъединицу p85 и каталитическую субъединицу p110, участвующие в фосфорилировании фосфатидилинозитола или его фосфорилированных производных. Одновременно с активированием фосфатидилинозитол-3-киназы происходит фосфорилирование СИР-1, что сопровождается транслокацией ГЛЮТ-4. Фосфорилирование указанных соединений наблюдается только под влиянием инсулина или ИФР-1, но не других факторов роста. Только инсулин и ИФР-1 способны активировать механизмы, приводящие к перемещению ГЛЮТ-4 из цитозоля к мембране клетки.

Влияние инсулина на обмен углеводов в первую очередь состоит в стимуляции процессов, направленных на синтез гликогена, который является главной формой запасов (складирования) углеводов в организме. Гликоген накапливается в печени, где его количество составляет около 6% массы печени, и в мышцах, где он содержится в количестве около 1%. Биосинтез гликогена, как установлено исследованиями последних лет, включает **три последовательные стадии**: 1) образование гликогенина, первичного гликогенина; 2) прогликогена; 3) гликогена. Для инициации образования гликогенина требуется наличие гликозилированной формы белкового гликогенина, который при участии гликогенсинтазы удлиняется, а затем конвертируется в высокомолекулярную форму молекулы гликогена. Гликогенин является тем акцепторным белком, к которому ковалентно присоединяется глюкоза через остатки тирозина. В гликогене мышц на долю гликогенина приходится 0,35%, а в гликогене печени — 0,0025%. Помимо того, что гликогенин ковалентно связан с гликогеном, он обладает ферментативной активностью, катализируя перенос глюкозы от уридиндифосфатглюкозы на олигосахаридную цепь первичного гликогенина, состоящую из 8 остатков глюкозы. Остаются неподтвержденными механизмы инкорпорации в молекулу гликогенина остатков глюкозы. Тем не менее, общепризнанным ос-

тается тот факт, что первым этапом синтеза гликогена является фосфорилирование глюкозы, которое осуществляется гексокиназой в мышцах и глюкокиназой в печени.

Влияние инсулина на обмен глюкозы в печени регулируется изменением активности трех основных ферментов: фосфорилазы, глюкокиназы и гликогенсинтазы. Инсулин повышает активность гликогенсинтазы и снижает активность фосфорилазы, в результате чего создаются условия для синтеза гликогена. Активность фосфорилазы А (активная форма) снижается под действием инсулина и глюкозы при участии фосфатазы, которая и переводит фосфорилазу А в фосфорилазу В (неактивная форма). Инактивация фосфорилазы А не только останавливает гликогенолиз, но и прекращает ингибирующее действие фосфорилазы А на гликогенсинтазу, благодаря чему фосфорилируется гликогенсинтаза и активируется процесс образования гликогена. Инсулин с глюкозой (через гуанозинтрифосфат) активируют синтез глюкокиназы; это действие проявляется лишь через 4–6 ч, т.е. позже, чем влияние на гликогенсинтазу и фосфорилазу. Наряду с угнетением гликогенолиза инсулин ингибирует глюконеогенез (образование глюкозы из неуглеводных компонентов), хотя этот процесс менее чувствителен к действию инсулина.

Инсулин активирует гликогенсинтазу и фосфофруктокиназу в жировой ткани и мышцах. В мышцах образуется гликоген, а в жировой ткани —  $\alpha$ -глицерофосфат и жирные кислоты, необходимые для синтеза триглицеридов. Инсулин оказывает анаболическое (синтез жирных кислот, образование триглицеридов) и антилиполитическое (угнетение распада триглицеридов и окисления жирных кислот) действие.

Стимулированное инсулином усиление синтеза жирных кислот происходит благодаря тому, что при этом в цикле трикарбоновых кислот образуется повышенное количество цитрата и изоцитрата, активирующих липолитические процессы и ацетил-СоА-карбоксилазу. Наряду с этим инсулин оказывает и прямое действие на ацетил-СоА-карбоксилазу.

Инсулин также повышает активность липопротеиновой липазы жировой ткани, а она способствует переходу из кровяного русла и накоплению в периферических жировых депо триглицеридов, необходимых для синтеза жира. Одновременно стимулируется поглощение глюкозы адипоцитами, использующими ее для образования  $\alpha$ -глицерофосфата и жирных кислот;

$\alpha$ -Глицерофосфат является обязательным компонентом, участвующим в эстерификации жирных кислот в триглицериды. Уменьшается образование кетоновых тел, скорость синтеза которых зависит от поступления жирных кислот в печень. В печени происходит их окисление до ацетил-СоА с последующей конверсией в кетоновые тела ( $\beta$ -оксимасляная, ацетоуксусная кислоты и ацетон) и снижением утилизации последних на периферии, главным образом в мышечных тканях. В присутствии же инсулина отмечается ускорение поглощения и окисления кетоновых тел.

Инсулин стимулирует синтез белка, что проявляется снижением уровня аминокислот, имеющих боковые цепи (изолейцин, валин), за счет их транспорта через клеточную мембрану в мышечные ткани. Установлено, что инсулин увеличивает накопление 8 из 20 природных аминокислот в мышцах интактных животных. Одновременно он ингибирует катаболизм белков. Стимуляция бел-

кового синтеза, наблюдаемая под влиянием инсулина, является следствием его влияния на транскрипцию определенных генов, трансляцию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), включая все ее стадии: инициацию, элонгацию и терминацию, процессинг, и формирование третичной структуры.

Обмен ДНК и РНК также находится под контролем инсулина. Стимулирующее действие инсулина на синтез ДНК отмечается в молочной железе и фибробластах. В жировой ткани крыс с аллоксановым диабетом синтез ДНК снижается и восстанавливается после введения инсулина, тогда как в печени биосинтез ядерных и митохондриальных ДНК при этом не нарушается. Такое же влияние инсулин оказывает на обмен РНК. Стимуляция синтеза РНК сопровождается повышением активности РНК-полимераз. Инсулин оказывает стимулирующее воздействие на ядерные, цитоплазматические и митохондриальные РНК (митохондриальные мРНК, рРНК, тРНК), синтезируемые митохондриальной РНК-полимеразой на митохондриальной ДНК, отличающейся от ядерной ДНК.

#### 4.1.5.4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Феномен инсулинорезистентности имеет прочную генетическую основу. Предрасположенность к ИР — это исторически сложившийся механизм адаптации организма человека к изменению внешних условий для поддержания энергетического баланса и нормального функционирования всех органов и систем. J. Neel в 1962 г. для объяснения этой генетической предрасположенности к ИР выдвинул теорию «бережливого генотипа». Согласно этой теории, организм человека во времена благополучия и достатка в питании накапливал жиры и углеводы, а в периоды дефицита пищи сохранял нормогликемию и более экономно расходовал энергию за счет снижения уровня утилизации глюкозы в мышечной ткани, усиления глюконеогенеза и липогенеза. Наличие ИР способствовало накоплению энергии в виде отложений жировой ткани. ИР в течение определенного времени поддерживает организм в состоянии между здоровьем и болезнью. Таким образом, ИР способствовала выживанию человека в периоды голода. Гипотеза подтверждалась в экспериментах на мышах, подвергшихся длительному голоданию.

Генетические основы ИР подтверждаются и генеалогическими методами, указывающими на наличие клинически не выраженной ИР у родственников 1-й степени родства с большими инсулиннезависимым сахарным диабетом.

В основе ИР лежит нарушение эффективности действия инсулина на уровне:

- а) *рецепторов* (уменьшение при гиперинсулинемии, — по механизму обратной связи, — количества синтезируемых инсулиновых рецепторов; синтез рецепторов с измененной структурой или пространственной конфигурацией, что нарушает прочность связи «гормон-рецептор»; снижение тирозинкиназной активности внутриклеточных  $\beta$ -субъединиц рецепторов с замедлением скорости синтеза фосфатидилинозитолкиназы, ответственной за транслокацию транспортеров глюкозы на плазматическую мембрану и резким снижением поступления глюкозы в клетку);
- б) *клеток-мишеней* (гипертрофия адипоцитов с уменьшением числа рецепторов на единице площади клеточной мембраны, нарушение транспорта, рециркуляции и встраивания рецепторов для инсулина в мембрану клеток);

- в) *внутриклеточных звеньев* (изменение активности ключевых энзимов внутриклеточного метаболизма глюкозы — гликогенсинтетазы и пируватдегидрогеназы).

Одним из возможных механизмов возникновения ИР является мутация гена инсулинового рецептора. Открытые в начале 90-х годов мутации инсулинового рецептора подразделили на 5 классов: 1) мутации, приводящие к снижению скорости биосинтеза рецепторов; 2) мутации, нарушающие посттрансляционные изменения инсулинового рецептора; 3) мутации, приводящие к дефектам связывания инсулина; 4) мутации, снижающие тирозинкиназную активность  $\beta$ -субъединицы рецептора инсулина; 5) мутации, приводящие к нарушению деградации и диссоциации комплекса инсулин/инсулиновый рецептор.

Описано несколько мутаций, нарушающих способность мышечной ткани к утилизации глюкозы, несмотря на стимуляцию инсулином. Мышечный тип гликогенсинтетазы является ключевым ферментом неокислительного обмена глюкозы. Множественные дефекты этого фермента приводят к снижению синтеза гликогена в мышцах, что часто наблюдается у больных с ИНСД. Также были обнаружены несколько мутаций гена IRS-1 и регуляторной субъединицы протеинфосфатазы, сопровождающиеся выраженным повышением концентрации инсулина в крови.

Следует отметить, что инсулинорезистентность, являясь генетически обусловленным состоянием, наблюдается практически у каждого пятого жителя Европы. Однако синдром инсулинорезистентности, характеризующийся декомпенсацией, развивается не во всех случаях. Основными негенетическими факторами развития синдрома ИР в настоящее время признаются ожирение, нарушение калорийности питания и низкая физическая активность. Механизм ИР в таких условиях становится патологическим и приводит к развитию СД 2-го типа, АГ, атеросклероза.

Многочисленные исследования, опубликованные к настоящему времени, позволяют считать, что основные дефекты, определяющие ИР, локализованы на пострецепторном уровне.

Более того, ИР лежит в основе многих других заболеваний, при которых могут и не проявляться метаболические нарушения: синдром поликистозных яичников, инфекционный процесс. Известен вариант физиологической ИР, наблюдаемый во II–III триместрах беременности. Исследования последних лет показали важность ИР в процессе старения.

#### **4.1.5.5. ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

##### **4.1.5.5.1. 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 — следствие инсулинорезистентности, вариант декомпенсации этого состояния. Более того, ряд состояний, таких как синдром поликистозных яичников, хроническая почечная недостаточность, беременность могут и не сопровождаться

метаболическим синдромом, однако в основе развития их непременно лежит инсулинорезистентность.

К предрасполагающим факторам, ведущим, отчасти, к декомпенсации состояния инсулинорезистентности, относят нарушение калорийности питания (нарушение баланса углеводов/жиров), низкая физическая нагрузка, ожирение. Необходимо отметить, что ожирение само по себе является состоянием, сопровождаемым ИР. Однако не у всех лиц с ИР наблюдается ожирение. Иными словами, ожирение может быть как причиной, так и его следствием.

Генетически обусловленная ИР может и не проявляться клинически. Основными факторами, ведущими к декомпенсации ИР и развитию СД 2-го типа и другим клиническим проявлениям ИР, являются гипергликемия и хроническое повышение концентрации жирных кислот в крови.

Длительная гипергликемия и повышение концентрации СЖК в плазме крови создает условия для нарушения активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Длительная гипергликемия приводит к десенситизации  $\beta$ -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 нарушение работы 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  $\beta$ -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 J. Randle (1963, 1994) 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 инсулинорезистентности. При ИР уровень внутриклеточного окисления ЖК резко повышен.

Работы последних лет убедительно доказали, что гиперлипидемия приводит к дисфункции  $\beta$ -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  $\beta$ -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 высоко калорийной 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.

#### 4.1.5.5.2. Инсулинорезистентность и ожирение

Ожирением страдает огромное количество людей во всем мире. В большинстве развитых стран от 10 до 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 сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, нарушениями функции гепатобилиарной системы, чаще всего — холелитиазом, холестаазом, 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 важное физиологическое значение и мало изучен.

Наиболее часто применяемым диагностическим критерием ожирения является избыток общей массы тела по отношению к норме, рассчитанной статистически. Однако величиной, во многом определяющей тяжесть течения заболевания, является не столько масса тела сама 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 избыток жировой ткани на 15% превышает идеальную массу тела или на 10% — максимально допустимую. Меньший избыток массы тела определяется как избыточная масса тела и рассматривается как предболезнь.

#### **Факторы, влияющие на массу тела**

##### **1. Демографические:**

- возраст
- пол
- национальность

2. *Социальные:*
  - уровень образования
  - уровень дохода
  - семейное положение
3. *Биологические:*
  - роды
4. *Поведенческие*
  - Характер питания
  - Курение
  - Потребление алкоголя
  - Физическая активность

#### **Детерминанты ожирения у человека**

1. Генетические.
2. Гормональные.
3. Метаболические.
4. Нервные.
5. Пищевые.
6. Психологические.
7. Социально-экономические.

#### *Классификация ожирения*

1. *Алиментарные формы:*
  - привычно гипералиментарные;
  - дисрегуляционные;
  - конституционально-наследственные;
  - смешанные.
2. *Эндокринные формы:*
  - гипотиреоидные;
  - гипогенитальные;
  - надпочечниковые (корково-надпочечниковые);
  - гипофизарные;
  - смешанные (полиэндокринные).
3. *Церебральные (нервные) формы:*

#### **По типу локальных нарушений:**

- ◆ корковые (психосоматические);
- ◆ гипоталамические (диффузные);
- ◆ гипоталамо-гипофизарные (синдром Пехкранца—Бабинского—Фрелиха).

#### **По этиологии:**

- ◆ посттравматические;
- ◆ постинфекционные.

*Также существует этиопатогенетическая классификация ожирения.*

Согласно данной классификации, ожирение подразделяется 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. Отличительным свойством вторичных форм ожирения является 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)
  - 1.1. Гиноидное (нижний тип, ягодично-бедренное)
  - 1.2. Андроидное (верхний тип, абдоминальное, висцеральное):
    - 1.2.1. С отдельными компонентами метаболического синдрома
    - 1.2.2. С развернутой симптоматикой метаболического синдрома.
  - 1.3. С выраженными нарушениями пищевого поведения:
    - 1.3.1. Синдром ночной еды
    - 1.3.2. Сезонные аффективные колебания
    - 1.3.3. С гиперфагической реакцией на стресс.
  - 1.4. С синдромом Пиквика
  - 1.5. С вторичным поликистозом яичников
  - 1.6. С синдромом апноэ во сне
  - 1.7. При пубертатно-юношеском диспитуитаризме
  - 1.8. Смешанное.

#### **Симптоматическое (вторичное) ожирение**

1. С установленным генетическим дефектом
  - 1.1. Составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением
  - 1.2. Генетические дефекты вовлеченных в регуляцию жирового обмена структур
2. Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, болезнь Бабинского—Фрелиха)
  - 2.1. Опухоли головного мозга, других церебральных структур
  - 2.2. Диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания
  - 2.3. Гормонально-неактивные опухоли гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла, синдром «псевдоопухоли»
  - 2.4. На фоне психических заболеваний.
3. Эндокринное
  - 3.1. Гипотиреоидное
  - 3.2. Гипоовариальное
  - 3.3. При заболеваниях гипоталамо-гипофизарной системы
  - 3.4. 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, сахарный диабет), могут наблюдаться симптомы гипоталамической дисфункции — головные боли, нарушения сна, вегетативные расстройства и др., отложение жира непропорциональное (выражено абдоминальное по типу синдрома Кушинга или глутеофemorальное 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 определяются 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 ожирение
- ◆ стабильное ожирение
- ◆ регрессирующее ожирение.

Однако до настоящего времени нет точных критериев, сколько килограммов и за какой период следует набрать или потерять, что бы данное ожирение было отнесено к прогрессирующему или регрессирующему. М.М. Гинзбург и соавт. полагают, что колебания массы тела порядка 2–3 кг в год можно отнести к стабильному ожирению, а вот если масса тела увеличивается на 5 кг в год и более, то такой случай есть все основания отнести к прогрессирующему ожирению.

#### **Классификация ожирения в зависимости от наличия или отсутствия осложнений:**

- ◆ осложненное
- ◆ неосложненное.

Наиболее типичные и частые осложнения ожирения — это гипертоническая болезнь, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, а так же ИНСД.

Имеется следующая классификация по степеням ожирения.

#### **Классификация массы тела**

<b>Международная группа по ожирению (IOFT)</b>	<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>
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 массы тела 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). При нормальной массе тела индекс Кеттле меньше 25,0. Если он больше 25,0, но меньше 27,0 — это избыточная масса тела, но еще не ожирение, если больше 27,0 — это ожирение. Причем, если индекс Кеттле меньше 28,5, говорят о легком ожирении, если меньше 35,0, то это ожирение средней степени тяжести, если индекс Кеттле меньше 40,0 — это тяжелое ожирение, наконец, если он больше 40,0 — это ожирение очень тяжелое.

Для метаболического синдрома важным компонентом ожирения является его форма. Форма ожирения определяет баланс между абдоминальным и глютеофemorальным 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 для мужчин — 0,9, для женщин — 0,8.

**Выделяют две формы ожирения:**

1. Андроидный или абдоминальный, или центральный, или типа яблока: ОТ/ОБ больше 0,9 для мужчин и больше 0,8 для женщин.
2. Гиноидный или илеофemorальный (глютеофemorальный), или периферический, или типа груши: ОТ/ОБ менее 0,9 для мужчин и менее 0,8 для женщин.

Форма распределения жира (абдоминальная или глютеофemorальная), как было установлено в недавних исследованиях, определяется генетическими и эндокринными механизмами. Для метаболического синдрома 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 АКГГ-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-гидроокортикостероидов-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, развивается гипертрофия жировых клеток и абдоминальный тип ожирения [Алмазов В.А., Благосклонная Я.В. 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 сахарного диабета, инфарктов миокарда, а также смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний была подтверждена результатами недавних исследований. Абдоминальное ожирение считается фактором риска развития НТГ и СД 2-го

типа у лиц европейского происхождения, испанцев, проживающих 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, т. к. при уменьшении массы тела, как правило, восстанавливается чувствительность к инсулину и нормализуется концентрация гормона в крови [Бутрова С.А., 1999].

Известно, что феномен инсулинорезистентности является облигатной составляющей ИНСД, однако, этот феномен является также важным компонентом метаболического ожирения. В настоящее время понятно, что ожирение может быть как причиной инсулинорезистентности, так и ее следствием. Однако необходимо отметить, что не во всех случаях инсулинорезистентность сопровождается ожирением. Исследования последних лет позволили сделать заключение о важнейшей роли метаболического ожирения в патогенезе инсулинорезистентности. Глубокие причины данного явления в настоящее время не установлены.

Жировая ткань является эффективным органом эндокринной системы, где синтезируется достаточное количество гормонов, цитокинов, модулирующих функцию всего организма, в том числе и реакцию тканей на инсулин.

Адиipoциты белой жировой ткани являются высокоспециализированными клетками и составляют 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. Одним из основных веществ, секретируемых жировой тканью является, лептин — гормон, воздействующий, преимущественно на центр потребления пищи в гипоталамической области. Другими гормонами и веществами, действующими на ауто/паракринном уровне, являются эстрогены, ангиотензиноген и ангиотензин II, простагландины, ФНО- $\alpha$ , другие цитокины — трансформирующий фактор роста, ИЛ-6, ИФР-1 и связывающие белки, наконец, РА1-1.

В настоящее время обнаружено, что адипоциты служат не только для депонирования и высвобождения триглицеридов 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 факторы пептидной и непептидной природы.

Подобно лептину, некоторые из них позволяют жировой ткани выполнять функцию эндокринного органа, могут влиять на развитие осложнений ожирения, таких как сердечно-сосудистые заболевания, гипертензия, ИР, сахарный диабет 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). Источником жирных кислот для адипоцитов являются хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). Для экстракции жирных кислот из этих образований необходимо присутствие в ади-

поцитах особого фермента — липопротеинлипазы. В адипоцитах жирные кислоты подвергаются реэтерификации с глицерином, формируя триглицериды.

Высвобождение жирных кислот из адипоцита является гормон-зависимым процессом: липолиз ингибируется инсулином и стимулируется катехоламинами; кортизол и гормон роста также стимулируют липолитические процессы, однако в меньшей степени по сравнению с катехоламинами.

#### 4.1.5.5.3. Развитие инсулинорезистентности при ожирении

В последние годы были получены убедительные данные о связи между избыточным накоплением жировой ткани и развитием инсулинорезистентности.

По данным R.A. De Fronzo 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. Так, по данным С. Bogardus и соавт., 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 триглицеридов приводит к их ИР. Это проявляется снижением сдерживающего влияния инсулина на процессы липолиза. Активизация липолиза ведет к увеличению концентрации свободных жирных кислот (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 инсулин-связывающих рецепторов и снижению внутриклеточной деградции инсулина. Этот феномен может быть связан со снижением 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 деградции 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 метаболического синдрома, 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 вероятной является следующая последовательность метаболических нарушений: развитие метаболического синдрома начинается с абдоминального ожирения с формированием ИР; затем возникает группа нарушений, которая состоит из гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии, гипоальфахолестеринемии, артериальной гипертензии 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 свободных жирных кислот в плазму крови. Это связано с тем, что в абдоминальной клетчатке больше количество и выше активность  $\beta$ -адренорецепторов, тогда как в адипоцитах других областей преобладают  $\alpha$ -адренорецепторы. Особенностью жировых клеток является наличие в них  $\beta_3$ -адренорецепторов, которые содержатся в белой жировой ткани, и в отличие от  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -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 свободных жирных кислот, которые могут являться причиной развития ИР в периферических тканях, адипоциты секретируют ряд пептидных гормонов, объединяемых под общим названием «адипоцитокينات»: лептин, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ингибитор активатора плазминогена типа 1 (РАI-1), протеин, стимулирующий ацилирование (ASP), интерлейкин-6, интерлейкин-8, ангиотензин II, резистин, адипонектин, адипсин, протеин agouti, трансформирующий фактор роста- $\beta$ , 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 том числе ИР.

Адипсин вырабатывается в процессе липолиза при отсутствии поступления пищи и стимулирует центр голода в гипоталамусе, где для него имеются спе-

циальные 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 являться 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 синдромом поликистозных яичников.

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 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. Т. к. ожирение является наиболее ранним проявлением метаболического синдрома, 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 выявляется 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 метаболическом синдроме подтверждена исследованиями функционального состояния системы аденокортикотропный гормон (АКТГ)—кортизол. Установлено, что у больных с андроидным ожирением содержание метаболитов кортизола 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 инсулинорезистентности 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 развитие ожирения является следствием нарушения механизмов этой регуляции.

В развитии ИР и связанных с ней метаболических нарушений наиболее широко изучена роль **лептина**.

Для сохранения нормального количества жира в организме важную роль играет сама жировая ткань, в которой вырабатываются два белковых гормона — адипсин и лептин. При этом адипсин вырабатывается в процессе липолиза и стимулирует центр голода, а лептин вырабатывается в процессе липогенеза и является стимулятором 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, секретлируемый почти исключительно адипоцитами, был идентифицирован в 1994 г. [Zhang Y. et al., 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 пульсовый 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-У в аркуатном ядре гипоталамуса. Было также выявлено прямое действие лептина на вкусовые клетки, приводящее к торможению пищевого поведения. Лептиновые рецепторы были также обнаружены 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 на 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. Другими причинами могут являться 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 была выявлена прямая зависимость между уровнем лептина и степенью ИР. Было высказано предположение, что лептин выполняет роль сигнала, посылаемого от адипоцитов к  $\beta$ -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, а именно, стимулирует ангиогенез, пролиферацию клеток гематопоэза и панкреатических  $\beta$ -клеток путем фосфорилирования митоген-активированной протеинкиназы, т.е. по тому же механизму, что и инсулин. Посредством подавления продукции нейропептида-У 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 экзогенно 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, вырабатывающих нейропептида-У 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 симпатической отдела нервной системы.

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 так называемой инсулиннезависимой 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 является более сложным процессом, чем представлялось раньше: в процесс вовлечены мышечные и другие ткани, потребляющие глюкозу. Связь ожирения и СД 2-го типа видится теперь еще более глубокой, и, вероятно, имеет 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 инсулинорезистентностью может быть сформулировано понятие лептинорезистентности, возможной причиной которой является дефект гипоталамических рецепторов.

Многочисленными исследованиями было показано, что достаточный уровень лептина является перmissive фактором 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, отмечается 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 может происходить, как на уровне гипоталамуса, так и на уровне половых желез. В гипоталамусе данный механизм может осуществляться через производные соединения проопиомеланокортина или через нейропептид-У. 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.

В настоящее время исследования ведутся в отношении возможной роли фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в патогенезе ИР при ожирении. Многие иссле-

дователи рассматривают ФНО- $\alpha$  как медиатор ИР при ожирении, учитывая резкое увеличение его продукции с нарастанием массы тела. Экспрессия ФНО- $\alpha$  более всего выражена в адипоцитах висцеральной жировой ткани. ФНО- $\alpha$  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 ФНО- $\alpha$  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, ФНО- $\alpha$  стал рассматриваться как фактор, связывающий ожирение и ИР: повышенная секреция ФНО- $\alpha$  вызывает эти состояния. Целенаправленное удаление гена ФНО- $\alpha$  или его рецепторов повышает чувствительность к инсулину и снижает уровень неэстерифицированных жирных кислот в крови животных (WHO, 1997). Было установлено, что адипоциты при ожирении секретируют избыточное количество ФНО- $\alpha$ . Повышенная экспрессия ФНО- $\alpha$  в жировой ткани приводит к различным метаболическим нарушениям. Во-первых, ФНО- $\alpha$  влияет на экспрессию генов в метаболически активных органах — жировой ткани и печени. Было установлено, что ФНО- $\alpha$  оказывает ингибиторный эффект на инсулин-зависимый захват глюкозы в результате повреждения сигнального каскада от рецептора инсулина на уровне IRS-1 и снижение активности ФИ-3-зависимых киназ. ФНО- $\alpha$  также приводит к снижению экспрессии GLUT-4 в мышечной и жировой ткани и липопротеинлипазы — ключевых звеньев накопления липидов. В жировой ткани ФНО- $\alpha$  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 ИЛ-6 [Despres J.P., 2003]. Наконец, длительное воздействие ФНО- $\alpha$  на жировую ткань в эксперименте приводит к стимуляции липолитических процессов и «делипидации» жировых клеток.

Метаболические эффекты ФНО- $\alpha$  обусловлены активностью второго типа рецепторов к ФНО- $\alpha$  с молекулярной массой 80 кДа. В настоящее время остаются неизученными факторы, приводящие к повышению экспрессии гена ФНО- $\alpha$  в адипоцитах, однако существует возможность повышения активности этого цитокина в жировой ткани в результате длительного избытка в потребляемой пище жирных кислот. С одной стороны, физиологический смысл повышения экспрессии ФНО- $\alpha$ , по-видимому, заключается в контроле функции жировой ткани и пролиферации адипоцитов. С другой стороны, повышение секреции жировой тканью ФНО- $\alpha$  может являться защитной функцией, останавливающей дальнейшее накопление жировых отложений в организме.

Было установлено, что *in vivo* ФНО- $\alpha$  может действовать в синергизме с другими адипоцитокинами — интерлейкином-1 и интерлейкином-6, а также стимулировать секрецию лептина. ФНО- $\alpha$ , интерлейкин-6 и С-реактивный протеин активируют коагуляционные пути и вместе с секретируемыми адипоцитами ингибитором активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) и фибриногеном увеличивают антифибринолитическую и прокоагуляционную активность, часто обнаруживаемую при метаболическом синдроме.

В регуляции размеров жировых отложений принимают участие и ряд других веществ, синтезируемых в жировой ткани. Например, **РАI-1**, который играет важную роль в регуляции фибринолиза, повышается под влиянием **ФНО- $\alpha$**  и, возможно, обеспечивает сохранность рыхлой соединительной ткани, от которой зависит ассоциация адипоцитов в жировой ткани. **РАI-1** первично тормозит фибринолиз и, кроме того, опосредованно участвует в других биологических процессах, включая ангиогенез и атерогенез. Синтез **РАI-1** в висцеральных жировых клетках превышает таковой в подкожной жировой ткани. Уровень **РАI-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 **РАI-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 **РАI-1** в крови. Мыши с дефектом секреции **РАI-1**, несмотря на высокожировую диету, имеют сниженный вес, повышенный энергетический расход, улучшенную толерантность к глюкозе и высокую чувствительность к инсулину. Следовательно, **РАI-1** может участвовать в развитии ожирения и **ИР** и быть связующим звеном, как между этими состояниями, так и **ССЗ**.

Другим потенциальным кандидатом в патогенезе **ИР** при ожирении является **интерлейкин-6 (ИЛ-6)**. **ИЛ-6** — известный провоспалительный белок, синтезируется активированными моноцитами/макрофагами, меньше фибробластами, адипоцитами, эндотелиальными клетками при воспалении, травмах, гипоксии, воздействии бактериальных эндотоксинов. Биологическая роль **ИЛ-6** заключается в индукции восстановительных механизмов и активации иммунной защиты (активация и дифференцировка **T**-клеток, вызревание **B**-клеток, синтез **C**-реактивного белка (**СРБ**) в печени, усиление гемопоэза). Кроме того, **ИЛ-6** ограничивает воспалительную реакцию путем торможения синтеза ряда провоспалительных субстанций, в том числе **ФНО- $\alpha$** .

**Интерлейкин-6** является полифункциональным цитокином, который секретируется различными клеточными популяциями, в том числе и адипоцитами. Помимо функциональной роли в регуляции активности иммунной системы, системы кроветворения и печеночных эффектов, **ИЛ-6** имеет и метаболические эффекты, оказывая модулирующее действие на гипоталамо-гипофизарную систему и снижение концентрации липидов в плазме крови. Было установлено, что **ИЛ-6** секретируется и в жировой ткани, причем количество секретируемого **ИЛ-6** зависит от массы жировой ткани и конкретного ее нахождения. Было установлено, что адипоциты сальника секретируют в 2–3 раза больше **ИЛ-6** по сравнению с подкожными адипоцитами.

**Интерлейкин-6**, как и ряд других адипокинов, претендует на роль индуктора **ИР**. Концентрация **ИЛ-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 **ИЛ-6** в крови. В культуре человеческих клеток печени под влиянием **ИЛ-6** развивается **ИР**.

Установлено, что концентрация **ИЛ-6** служит предикативной величиной развития **СД 2-го типа** и **ССЗ**: лица с высоким уровнем **ИЛ-6** имеют более высокую заболеваемость.

Но развитие ИР под действием ИЛ-6 показано лишь в отношении печеночных и жировых клеток. В нервной системе и мышечной ткани этот цитокин скорее повышает чувствительность к инсулину.

Метаболические эффекты ИЛ-6 заключаются в снижении генетической экспрессии липопротеинлипазы. Несмотря на то, что о других возможных метаболических эффектах ИЛ-6 известно мало, можно предположить, что метаболическое действие этого цитокина синергично ФНО- $\alpha$ .

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, с другой — являются следствием нарушения липолитических процессов и связанного с этим подъема концентрации СЖК, нарушение 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.

#### 4.1.5.5.4. Инсулинорезистентность и дислипидемия

По мнению G. Steiner (1981), дислипидемия при МС является фактором повышенного риска развития атеросклероза. По данным ряда исследователей, дислипидемия, развившаяся вследствие МС, характеризуется количественными и качественными изменениями липопротеидов крови.

Холестерин — 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 — липопротеидах, липопротеиновых комплексах.

Уровень общего холестерина (ОХС) в крови определяется наследственными факторами, синтетической активностью печени, характером пищи (ее калорийностью и, прежде всего за счет насыщенных жирных кислот), уровнем физической активности.

Основные липопротеиды, в которых переносится ХС, насчитывают 5 классов:

1. Хиломикроны. Представляют собой самые крупные частицы липопротеидов, 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. Липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), или ремнантные ЛПОНП, образуются в процессе превращения ЛПОНП в ЛПНП.

4. ЛПНП ( $\beta$ -липопротеиды) содержат 60–70% ОХС сыворотки. Они являются главными переносчиками 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 ( $\alpha$ -липопротеиды) 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 липопротеидов.

Для здорового человека, имеющего 1 фактор риска, нормальным допускается уровень холестерина не более 6,2 ммоль/л.

Здоровый человек, имеющий 2 фактора риска, должен иметь ХС не более 5,2 ммоль/л.

Из количественных изменений липопротеидов у лиц, страдающих МС, наиболее характерными являются 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. Наиболее выраженными в качественном и количественном отношении изменениями показателей липидтранспортной системы, выявляемых у пациентов, являлись гипертриглицеридемия, 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 типа 2 уровень ТГ был достоверно выше, чем у пациентов без СД. У 91% пациентов было отмечено увеличение уровня ХС ЛПНП. Уровень ХС ЛПВП был снижен у 63% пациентов. Индекс атерогенности был повышен 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 тощачовым и постпрандиальным уровнем инсулина.

В действительности гипертриглицеридемия и повышение ХС ЛПНП, по мнению G. Reaven и других ученых, являются наиболее характерными для МС нарушениями 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 более 5, является независимым фактором риска ИБС.

Менее часто определяется связь гиперинсулинемии с повышением общего ХС и ХС ЛПНП. Тем не менее, следует иметь в виду, 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 липопротеидов 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 липопротеидов белков. По данным ряда исследователей, эти процессы напрямую зависят от гипергликемии и приводят к образованию модифицированных гликозилированных липопротеидов; они обладают замедленной способностью удаляться из кровотока, в результате чего они быстрее и легче захватываются макрофагами с образованием пенных клеток, что является ключевым моментом в патогенезе атеросклероза. Перекисное окисление липидов, содержащихся в липопротеидах, 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, гликозилирования 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 аполипротеина 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 А. Grimaldi, А. Neurtier, (1999), дефект функции липопротеидов проявляется также понижением содержания ХС ЛПВП. Т.к. частицы ЛПВП образуются при трансформации липидов и аполипопротеидов, 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 А. Fontbonne и соавт. (1989), уровень ТГ и ХС ЛПВП имеет большую прогностическую значимость при МС, чем у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. В исследовании, проведенном Е. Widen и соавт. (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 ингибитора активатора плазминогена типа 1 (РАI-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.

Оксисленные липиды еще более ингибируют активность NO, стимулируют секрецию вазоконстрикторов — эндотелина I, тромбксана B<sub>2</sub>, которые не только вызывают вазоспазм, но и усиливают пролиферацию клеток сосудов, а возможно, и являются индукторами апоптоза эндотелиоцитов.

#### 4.1.5.5. Инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и ИНСД

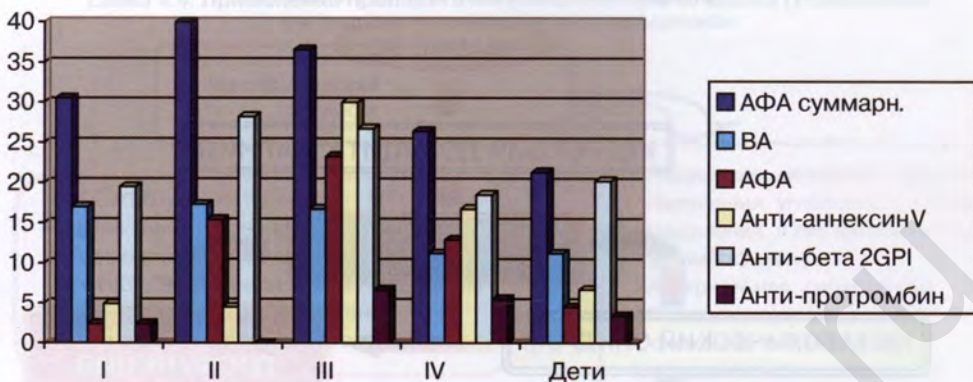
Под ИР следует понимать первичное, селективное и специфическое нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями (преимущественно скелетными мышцами) и приводящее к хронической ГИ. При этом клинические проявления ИР делятся на две категории: вызванные недостатком функциональных дефектов инсулина и обусловленные его избыточной концентрацией в плазме. К первым могут быть отнесены нарушения углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и СД, ко вторым — АГ, синдром поликистозных яичников у женщин с явлениями гиперандрогении и acanthosis nigricans. Селективный характер ИР означает, что отдельные эффекты инсулина сохраняются, например, реабсорбция натрия в почечных канальцах или влияние на симпатический отдел нервной системы.

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 метаболического синдрома, был в 2–3 раза выше в группе с НТГ или СД, чем у лиц с нормальными показателями углеводного обмена.

Следует отметить, что НТГ является нестабильным состоянием. Так НТГ может нормализоваться, оставаться без динамики и примерно в 25–30% случаев переходит 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





- I — пациентки с ранними преэмбрионическими потерями
- II — пациентки с ранними выкидышами (до 16 нед.)
- III — пациентки с поздними выкидышами (от 16 до 22 нед.)
- IV — пациентки с антенатальной гибелью плода (до 16 нед.)

Рис. 2.8. Спектр АФА у пациенток с СПП в анамнезе и у их детей

Схема 4.1. Взаимосвязь между метаболическим синдромом, тромбофилией и акушерской патологией





Схема 4.2. Коррекция витаминно-минерального дисбаланса у пациентов с метаболическим синдромом



Схема 4.3. Применение Магне-В6 в течение беременности у женщин с метаболическим синдромом



Схема 4.4. Применение препарата натурального прогестерона (Утрожестан) у женщин с метаболическим синдромом

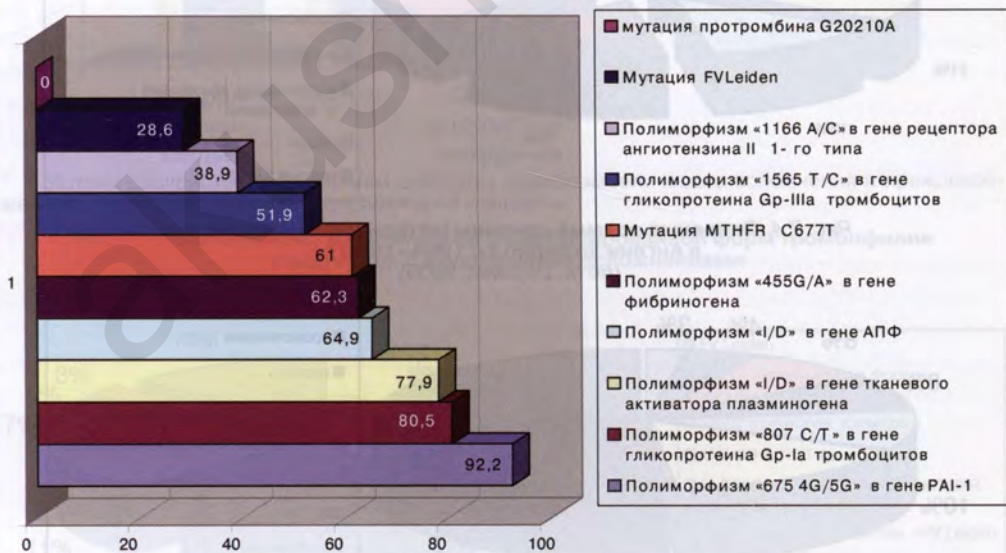


Диаграмма 4.1. Структура генетических форм тромбозии у пациенток с метаболическим синдромом



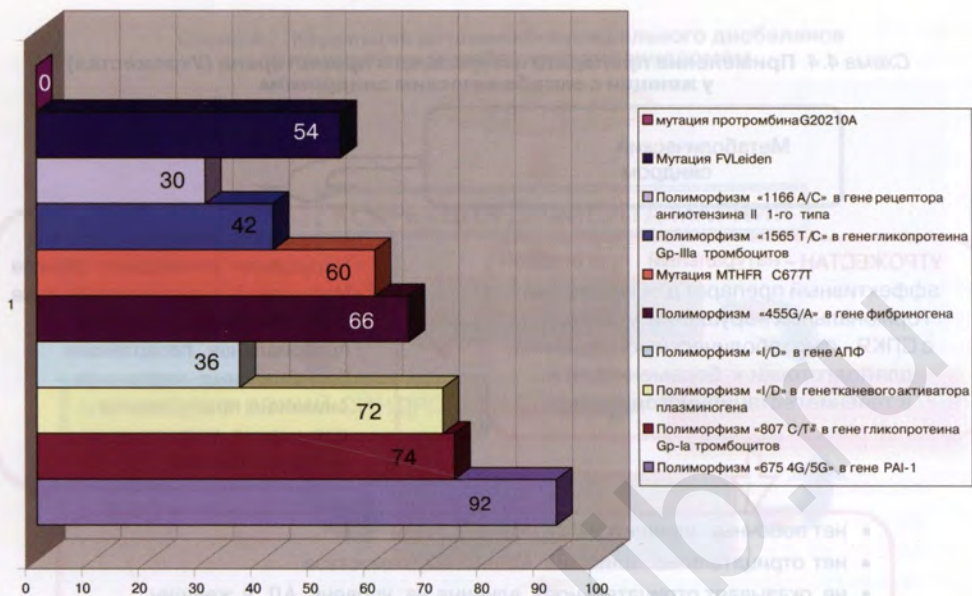


Диаграмма 4.2. Структура генетических форм тромбофилии у женщин с СПКЯ и метаболическим синдромом

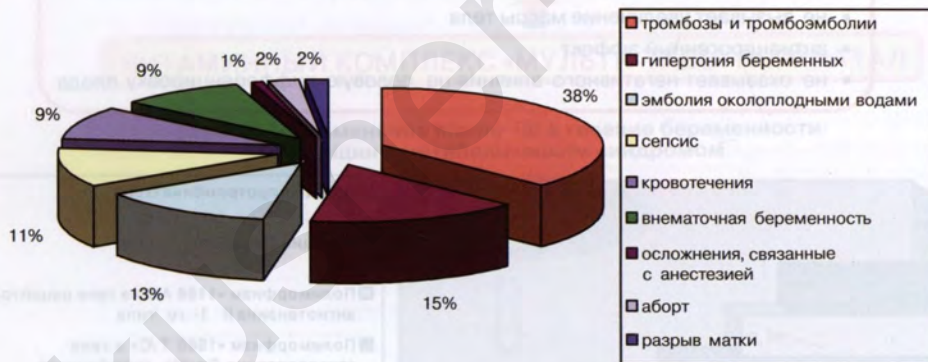


Рис. 7.4. Основные прямые причины материнской смертности в Англии за период с 1994–1996 г. (по M. De Swiet, 2000)

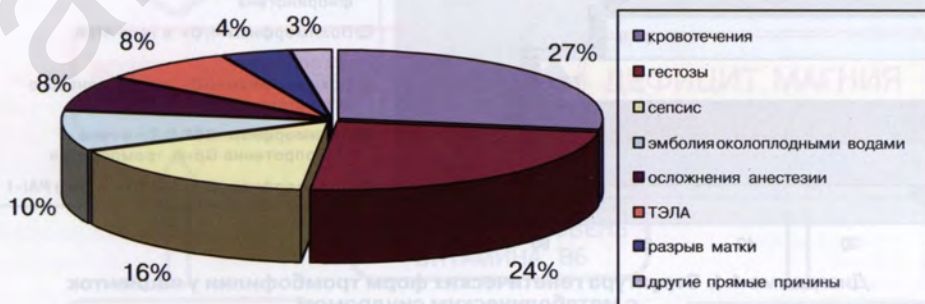


Рис. 7.5. Основные прямые причины материнской смертности в РФ по данным Письма о материнской смертности в Российской Федерации (2001)

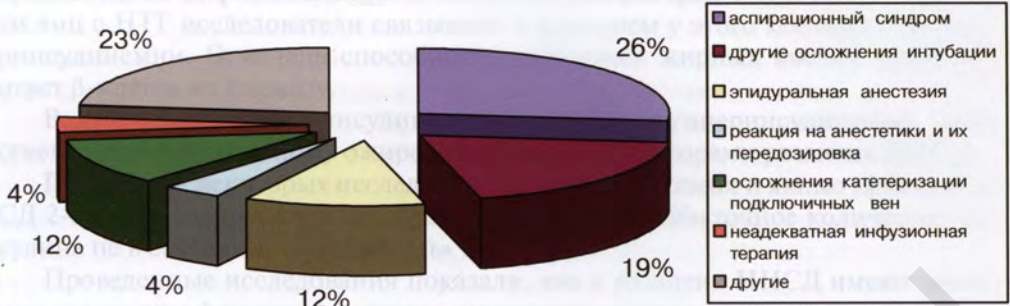


Рис. 7.6. Причины материнской смертности от анестезиолого-реанимационных осложнений (РФ, 2001)



\* К острым сосудистым нарушениям отнесены тромбоэмболические осложнения и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Рис. 7.7. Частота АФС, мультигенной и комбинированной форм тромбофилии у пациенток с акушерскими осложнениями

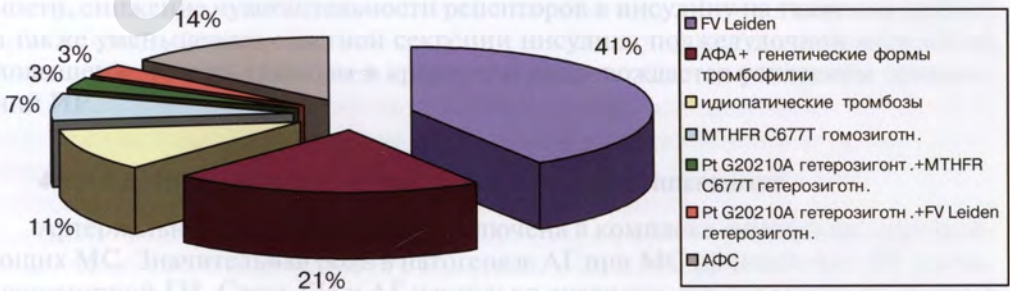


Рис. 7.8. Причины рецидивирующих тромбозов во время беременности

сравнению со здоровыми лицами. Большую распространенность ИБС, АГ среди лиц с НТГ исследователи связывают с наличием у этого контингента гиперинсулинемии. Отмечена способность свободных жирных кислот тормозить ответ  $\beta$ -клеток на глюкозу.

Важно отметить, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, свойственные абдоминальному ожирению, являются факторами развития ИНСД.

По данным некоторых исследователей, гипергликемия и явные проявления 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: факторы, снижающие чувствительность тканей к инсулину, и факторы, обеспечивающие ответ панкреатических  $\beta$ -клеток, которые можно рассматривать как компенсаторные. Показано, что наличие ИР на несколько лет опережает развитие ИНСД; за это время происходит постепенное истощение компенсаторных возможностей  $\beta$ -клеток и возникает нарушение толерантности к углеводам, которое становится стойким.

Предполагают, что компенсаторные возможности  $\beta$ -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, у других при той же степени выраженности ИР ИНСД не развивается.

До настоящего времени неясно, какие процессы лежат в основе «истощения»  $\beta$ -клеток. На некоторых патогенетических этапах, когда гипергликемия еще не резко выражена и непостоянна, она приобретает так называемую «глюкозотоксичность», т.е. состояние длительной хронической гипергликемии, которое приводит к снижению секреторного ответа  $\beta$ -клеток на стимуляцию повышенным уровнем глюкозы в крови. Это проявляется как снижением или полным отсутствием первой фазы секреции инсулина, так и нарушением пульсирующей секреции инсулина.

Следующей причиной нарушения функции  $\beta$ -клеток при СД 2-го типа является 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 уменьшению ответной секреции инсулина поджелудочной железой на повышение уровня глюкозы в крови, что сопровождается усилением проявлений ИР.

#### 4.1.5.5.6. Инсулинорезистентность и артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) 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. S. Haffner и соавт. (1988, 1992) высказали теории, что возникновения 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, т. к. 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 сердечно-сосудистую и симпатическую нервную систему. 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 сердечно-сосудистой: 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 симпатической нервной системы и сопровождается повышенным выбросом норадреналина из окончаний симпатических нервов. Снижение активности парасимпатической нервной системы и повышение влияния симпатической 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 возможна стимуляция активности симптоадреналовой 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  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -зависимой АТФазы. Это далее будет вести к накоплению ионов  $\text{Na}^+$  внутри клеток, в том числе и в гладкомышечных элементах сосудов, и в повышении их чувствительностью 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 обуславливать некоторые различия в клинике и данных лабораторных исследований.



Существенно еще и то, что один и тот же механизм развития АГ может быть обусловлен разными моментами. Так, например, задержка натрия может быть вызвана как прямым действием инсулина, так и опосредованно, через активацию симпатoadреналовой системы и, далее системы ренин-ангиотензин.

Также в условиях инсулинорезистентности страдает и извращается функция эндотелия сосудов, который является одним 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 так называемая 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, тромбксана В<sub>2</sub>, 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, нелеченная 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.

#### **4.1.5.5.7. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ — ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ, СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА**

Одним из первичных дефектов, лежащих в основе развития ИР, является 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., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А., 1997].

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, с окисленными ЛПНП, с гиперхолестеринемией, с высоким гидростатическим давлением внутри выстилаемых ими сосудов (при артериальной гипертензии), с гипергликемией (при сахарном диабете). Все эти факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов, к дисфункции эндотелия, как эндокринного органа и к 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 ак-

тивность 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 метаболическом синдроме приводит к усилению продукции эндотелина-1, тромбоксана А<sub>2</sub>, простагландина F1 и уменьшение 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, липопротеидов, белков клеточных мембран, в том числе гликопротеидной 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 эн-



дотелия, повышению их проницаемости для альбумина, усилению секреции суживающего 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 развиваться 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 метаболического синдрома.

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 метаболического синдрома. Связывают это 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, вероятным является тот факт, что дисфункция эндотелия является первым звеном в развитии атеросклероза, связанного с МС.

Большое 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, сахарный диабет, курение, гиперхолестеринемия. Также важно, что 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: комп-

лементы, лейкотриенов, простагландинов, простациклина, цитокинов: ФНО- $\alpha$ , интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8; гистамина, клеточных адгезивных молекул (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, С-реактивный белок, лейкоциты, t-PA антиген, Д-димер, FVIII, 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. Следует также отметить, что при наличии генетических форм тромбофилии, АФС, ГБ, 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.

Белками острой фазы являются СРБ,  $\alpha_2$ -макроглобулин, гаптоглобин, церулоплазмин и амилоиды А и Р, циркулирующие молекулы клеточной адгезии: молекулы адгезии сосудистых клеток 1-го типа, молекулы межклеточной адгезии 1-го типа, Е-селектин, фибриноген и протромбин. Белком острой фазы является и аполипопротеин (а), который в крови в ассоциации с холестерином ЛПНП формирует липопротеин (а).

Один из ключевых моментов процесса атерогенеза — миграция моноцитов через эндотелий. Активная роль эндотелиальной выстилки сосудов состоит в синтезе так называемых адгезивных молекул, которые, распознавая специфические места связывания на лейкоцитах, направляют их в субэндотелиальный слой. В настоящее время описаны так называемые 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 служить 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 секре-

цию интерлейкина-8, белка хемотаксиса моноцитов-1, экспрессию адгезивных молекул (P- и E-селектинов) и секрецию фактора Виллебранда.

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 холестеринаового обеспечения. Под действием свободных радикалов изменяется структура и функция аполипротеина В и образующиеся при этом окисленные формы ЛПНП повреждают эндотелий сосудов, как свободно-радикальные соединения. Изменения синтеза ЛПВП в печени способствуют уменьшению их антиоксидантных свойств и способности транспорта холестерина из сосудов в печень. Под влиянием свободных радикалов у липопротеидов 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 окисленных форм ЛПНП и ЛПОНП. Изменчивость соотношения про- и антиоксидантов (в том числе 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, глутатион-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 адге-

зию моноцитов к эндотелию сосудистой стенки, снижает перикисное 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.

#### **4.1.5.5.8. Метаболический синдром и витаминно-минеральный дисбаланс**

Установлено, что при МС имеет место оксидативный стресс, активизация ПОЛ. Изменения углеводного и липидного обменов при МС выступают основными факторами усиления процессов свободно-радикального окисления, что обуславливает большую потребность организма в биоантиоксидантах, в том числе 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 ( $B_1$ , РР,  $B_3$ ,  $B_6$ ), 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 сахарном диабете, как правило, отмечается выраженный дефицит магния. Для лиц с МС, особенно с гипертонией, сахарным диабетом, 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.

#### **4.1.5.5.9. Система гемостаза, инсулинорезистентность и ожирение**

Эпидемиологические данные, полученные в ходе нескольких проспективных исследований, позволили предположить о существовании 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 гемодинами-

ческими нарушениями. В самом деле, нарушение метаболизма липопротеинов, гомеостаза инсулина и глюкозы, гипертензия давно признаны основными факторами риска ССЗ. Нарушения в системе гемостаза и фибринолиза являются дополнительными предрасполагающими факторами, укладывающимися в понятие МС.

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 Sigolini 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 интерлейкина-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 на гемокоагуляцию.

В 1985 г. были получены 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 сердечно-сосудистой системы, осложнений атеросклероза у лиц с СД 2-го типа и ожирением.

Активность PAI-1 в плазме достоверно коррелирует со степенью ожирения по данным индекса массы тела и соотношению окружности талии и бедер, а также с концентрацией циркулирующего инсулина и С-пептида. Следует отметить, что наиболее выраженная связь отмечена между PAI-1 и концентрацией инсулина. Триглицеридемия также является важным фактором, соответствующим 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 ОБ/ОТ, нарушение толерантности к глюкозе, 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 триглицеридов у пациентов с ожирением, у пациентов с ИБС и у пациентов с 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 активаторов плазминогена — урокиназный и тканевой тип. 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. Ингибитором плазмина является  $\alpha$ -2-антиплазмин и  $\alpha$ -макроглобулин. Ингибиторами активаторов плазминогена являются четыре типа: PAI-1, PAI-2, PAI-3, протеаза-нексин. Кроме этого, регуляция фибринолитической системы может происходить посредством внешних факторов — тромбин-активированного ингибитора фибринолиза (TAFI). TAFI относится к семейству карбоксипептидазы В, 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 ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). Как упоминалось выше, к ним относятся PAI-1, PAI-2, PAI-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 ( $M_r = 50\ 000$ ) состоит из 379 аминокислот. Он циркулирует в плазме крови, а также присутствует в  $\alpha$ -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 является наиболее эффективным ингибитором одноцепочечной и двуцепочечной форм тканевого и урокиназного ингибиторов активатора плазминогена. Комплекс PAI-1 и протеина С взаимодействует с фибрином и блокирует выделение PAI-1 из эндотелия.

Синтез PAI-1 регулируется на уровне транскрипции. Индукторами синтеза являются ЛПС, ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , фактор роста тромбоцитов  $\beta$ , основной фактор роста фибробластов и ангиотензин II. Тромбоциты способствуют выделению и синтезу PAI-1 в эндотелии, секретируя фактор роста тромбоцитов  $\beta$ .

*In vitro* гепарин способен снижать синтез PAI-1 эндотелиальными клетками. В отличие от эндотелия, синтез PAI-1 гепатоцитами не зависит от ФНО- $\alpha$ . 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  $\beta$ , интерлейкином-1, ФНО- $\alpha$ , тромбином и др. Следует отметить, что в промоторе гена PAI-1 расположен глюкозочувствительный ЦАГА-бокс. Гипергликемия в эксперименте приводит к высвобождению репрессора белкового фактора транскрипции Sp1, приводя к активации транскрипции этого гена. Однако од-

ной 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 метаболическом синдроме, а значительное отложение жировой ткани способствует высокой степени ингибции фибринолитической активности.

### **PAI-2**

PAI-2, известный также как ингибитор активатора плазминогена плацентарного типа, присутствует в эпителии трофобласта. Ген PAI-2 локализован в 18-й хромосоме. 3' — 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. Тем не менее, известно, что степень ингибции 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 у небеременных и мужчин.

Повышение уровня ингибиторов активатора плазминогена является возможным механизмом снижения активности плазминовой системы. Эта гипотеза была подтверждена экспериментально на мышах.

В клинике 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 так называемому «фибринолитическому срыву».

В настоящее время считается, что повышение уровня PAI-1 является маркером высокого риска инфаркта миокарда (ИМ).

Повышение уровня PAI-1, кроме того, ассоциируется с сахарным диабетом. 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: ФНО- $\alpha$ , TGB- $\beta$ . 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 Hind III — полиморфизм (в рестрикционном участке гена), (CA)<sub>n</sub> — полиморфизм (полиморфизм, связанный с повторяющимся CA-динуклеотидом) и единичная нуклеотидная замена или делеция (полиморфизм 4G/5G) в промоторном участке гена.

Генотип 1/1 Hind III — полиморфизм ассоциируется с более высокой концентрацией PAI-1, чем генотип 2/2.

Уменьшение количества аллелей при полиморфизме повторяющихся динуклеотидных аллелей (меньше восьми) также сопровождается повышением концентраций PAI-1 в плазме.

Наиболее частый полиморфизм 4-гуаноидина (4G/5G) в промоторе PAI-1 ассоциируется с повышенной PAI-1 активностью. При гомозиготном носительстве 4G-аллеля отмечается более высокая активность PAI-1, чем у гетерозигот или гомозигот по 5G-аллелю. Иными словами, вариант 4G/4G ассоциируется с наибольшей активностью PAI-1, а вариант 5G/5G — с нормальной или низкой активностью PAI-1.

Недавно было обнаружена крайне интересная закономерность: от генотипа PAI-1 зависит его регуляция липопротеином (а) и триглицерид-содержащими ЛПНП на уровне транскрипции.

Мета-анализ 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 инфарктом миокарда, 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 (АФА), сахарный диабет, ожирение и пр.) риск как артериальных, так и венозных тромбозов увеличивается.

### **Регуляция концентрации PAI-1**

Механизмы, регулирующие секрецию PAI-1 различными клетками в плазме, до настоящего времени изучены не полностью. Помимо генетических факторов, ряд приобретенных факторов также влияют 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 является мощным индуктором секреции PAI-1 культурой клеток печени. Аполипопротеин В-содержащие липопротеиновые частицы (такие как «нагруженные» триглицеридами липопротеины очень низкой плотности и окисленные липопротеины низкой плотности) 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 триглицеридов, плазменный уровень



инсулина, индекс массы тела. Уровень PAI-1 также типично повышается при воспалении. Кроме того, отмечается обратная зависимость между уровнем тестостерона с 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.

Другой нозологией, также ассоциирующейся с повышением концентрации PAI-1 в плазме, является 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.

Основным объединяющим фактором для МС и СД 2-го типа является ИР и, соответственно, гиперинсулинемия, 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 инсулинорезистентности возможными индукторами PAI-1 являются инсулин, глюкокортикоиды, ЛПОНП, свободные жирные кислоты, глюкоза и ангиотензин II, а также воспалительные цитокины ФНО- $\alpha$  и TGF- $\beta$ . 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 сердечно-сосудистой системе. 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, в исследовании Eriksson (1998) было установлено, что степень секреции PAI-1 адипоцитами прямо зависит от липидного содержания и размеров адипоцита.

Помимо высвобождения PAI-1 адипоцитами при метаболическом синдроме наблюдается усиление высвобождения PAI-1 из эндотелиальных клеток — другого основного источника ингибитора. Было установлено, что экспрессия гена PAI-1 в эндотелиальной клетки прямо зависит от концентрации атерогенных липопротеинов низкой плотности. Эндцитоз 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 инсулинорезистентностью. В настоящее время стало известно, что подавление фибринолиза в условиях инсулинорезистентности 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 инфарктов миокарда, 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 инфаркта миокарда 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 инсулинорезистентностью 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, кроме того, является независимым фактором тромбофилии. Это повышает риск ранних и поздних выкидышей, развития тяжелых гестозов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП), не говоря о риске тромботических осложнений, который присутствует в течение всего гестационного процесса.

Исследования, проводимые нами в 2003–2005 г. у 77 пациенток с МС, показало наличие мультигенной тромбофилии в 100% случаев, особенностью которой явилось превалирование в общей структуре генетических форм тромбофилии полиморфизма гена PAI-1 (92,2%) — 71 человек. В 84,5% случаев выявлялась гомозиготная форма 4G/4G мутации гена PAI-1, гетерозиготная форма — в 15,5% случаев.

Следует отметить, что, по предварительным данным, у женщин с СПКЯ и инсулинорезистентностью отмечается достоверно чаще полиморфизм гена 4G/4G, что дополнительно обуславливает повышение уровня PAI-1 и риск как сосудистых заболеваний (в первую очередь атеросклероза), так и тромбозов и тромбоемболии.

В гинекологической практике высокий уровень PAI-1 важен с точки зрения назначения гормональных препаратов (ЗГТ и ОК).

Заместительная гормональная терапия, с одной стороны, 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 (SERMS), применяемые у онкологических больных, ассоциируются с повышенным риском тромбоемблических 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 том числе 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 в 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 плазмино-

гена 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 является своеобразным маркером подавления апоптоза и, следовательно, дальнейшего роста и распространения опухолевых клеток, а с другой стороны — повышения тромбоопасности (т.к. 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 является основной причиной 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 PAI-1 4G/4G 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 том числе обусловленных 4G/G-полиморфизмом) с другими генетическими и приобретенными факторами риска тромбоза.

#### 4.1.6. 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 требует 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 харак-

терному 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. Основные клинические критерии, на основании которых можно предположить наличие МС, — это инсулинорезистентность, 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.

**Схема обследования больных на стадии доклинических проявлений (Н.А. Беляков и соавт.)**

1. Семейный анамнез (выявление наследственной предрасположенности к ожирению, сахарному диабету, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца).
2. Социальный анамнез (особенности образа жизни, пищевые привычки, режим приема пищи, профессия и должность, стрессовые ситуации).
3. Антропометрические данные (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), отношение талия-бедро).
4. Определение липидного спектра сыворотки крови (общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности).
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.

До настоящего времени нет общепринятых и исчерпывающих критериев МС. Предпринимается множество попыток систематизировать и разработать единые диагностические критерии МС. Впервые такие критерии были сформулированы и предложены для использования Рабочей группой ВОЗ в 1998 г. Предложены следующие диагностические признаки: САД  $> 160$  мм рт.ст. и ДАД  $> 90$  мм рт.ст., общее ожирение с ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, или признаки абдоминального ожирения с показателем ОТ/ОБ  $> 0,9$  для мужчин и  $> 0,85$  для женщин, гипертриглицеридемия  $> 1,7$  ммоль/л отдельно или в сочетании со снижением ХС ЛПВП  $< 0,9$  ммоль/л для мужчин и  $< 1,0$  ммоль/л для женщин и микроальбуминурия со скоростью экскреции альбумина с мочой  $> 20$  мкг/мин. Нарушение углеводного обмена представлено в этих рекомендациях в виде нарушения толерантности к глюкозе либо 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 нарушения углеводного обмена рекомендуется оценить чувствительность тканей к инсулину.

Наиболее адаптированными к амбулаторной и эпидемиологической практике являются 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:

- 1) показателю окружности талии, который должен быть  $\geq 102$  см (для мужчин),  $\geq 88$  см (для женщин);
- 2) уровню триглицеридов  $\geq 150$  мг/дл или  $> 1,69$  ммоль/л;
- 3) снижению ХС ЛПВП  $< 40$  мг/дл или  $< 1,04$  ммоль/л (для мужчин),  $< 50$  мг/дл или  $< 1,29$  ммоль/л (для женщин);
- 4) уровню артериального давления 130/85 мм рт.ст.;
- 5) уровню глюкозы плазмы натощак  $\geq 110$  мг/дл или  $> 6,1$  ммоль/л.

Согласно этим рекомендациям, наличие у пациента МС можно предположить, если имеется 3 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 года Международная Федерация по диабету определила единые критерии постановки диагноза МС.

Согласно рекомендациям Международной Федерации по диабету обязательным критерием МС является центральный тип ожирения (окружность талии  $> 94$  см у мужчин,  $> 80$  см у женщин (европеоидная раса)). Плюс минимум 2 из 4 критериев:

- ♦ триглицериды  $\geq 150$  мг/дл ( $\geq 1,7$  ммоль/л) или специфическое лечение дислипидемии;
- ♦ ЛПВП  $< 40$  мг/дл ( $< 1,03$  ммоль/л) у мужчин,  $< 50$  мг/дл ( $< 1,29$  ммоль/л) у женщин или специфическое лечение;
- ♦ АД  $> 130/85$  мм рт.ст. или антигипертензивная терапия;
- ♦ глюкоза натощак  $\geq 100$  мг/дл ( $\geq 5,6$  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.

#### 4.1.7. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ МС

Терапевтические мероприятия при лечении пациентов с МС должны быть направлены на основные звенья патогенеза данного синдрома.

Учитывая, что в основе патогенеза метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, методы его терапии должны быть направлены на повышение чувствительности тканей к инсулину. С одной стороны, известно, что при нормализации режима, физических тренировках, снижении массы тела происходит увеличение чувствительности тканей к инсулину, снижение или нормализация артериального давления и улучшение липидных показателей крови. С другой стороны, необходимо учитывать, что помимо ИР и ГИ, данный синдром включает ожирение, нарушение углеводного обмена, дислипидемию, АГ, нарушения в системе гемостаза. При этом данный симптомокомплекс может протекать с преобладанием нарушения того или иного вида обмена, что в конечном счете определяет приоритетные направления его терапии в том или ином случае.

Главными целями лечения больных ожирением следует считать:

- ◆ снижение массы тела;
- ◆ достижение хорошего метаболического контроля;
- ◆ достижение оптимального уровня АД;
- ◆ предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Приоритет в лечении МС принадлежит немедикаментозным мероприятиям, которые направлены на формирование так называемого здорового образа жизни. Это снижение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек, таких как курение и злоупотребление алкоголем, повышение физической активности.

Следует отметить, что присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий, а должно проводиться параллельно. Немедикаментозное лечение является более физиологичным, доступным и не требует больших материальных затрат. Но немедикаментозные мероприятия требуют значительных усилий со стороны врачей и самого больного, т. к. проведение данного вида лечения связано с затратами дополнительного времени. Эти мероприятия должны проводиться пожизненно потому, что ожирение относится к хроническим заболеваниям.

Немедикаментозное лечение МС включает в себя диетические мероприятия и физические упражнения, результатом которых должно быть уменьшение выраженности ожирения. По данным целого ряда многоцентровых исследований, снижение массы тела и особенно массы висцерального жира способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению АД, значительно уменьшая и отдаляя риск осложнений. При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения или наличии определенных показаний возникает необходимость медикаментозной или даже хирургической коррекции массы тела, но эти мероприятия должны осуществляться только на фоне продолжающихся немедикаментозных мероприятий. При проведении медикаментозного лечения необходимо учитывать наличие метаболических нарушений и влияние лекарственных препаратов на них.

Иногда МС протекает с преобладанием нарушения либо углеводного, либо липидного обмена, но чаще всего бывает их сочетание.

В случае преобладания в клинической картине МС дислипидемии показано назначение гиполипидемической терапии. Показания к назначению данного вида терапии определяются степенью сердечно-сосудистого риска и критическим уровнем основных показателей липидтранспортной системы.

Если у пациента преобладают изменения углеводного обмена, заключающиеся в нарушении толерантности к углеводам, отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД или атеросклероза, показано присоединение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен периферического действия. Наличие декомпенсированного СД 2-го типа служит показанием для назначения сахаропонижающих препаратов (СПп), стимулирующих повышение секреции инсулина.

Важным условием терапии, направленной на улучшение углеводного и липидного обмена, является достижение целевых уровней глюкозы и показателей

липидтранспортной системы, что снижает степень риска развития СД, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний и повышает продолжительность жизни больных МС.

Лечение АГ относится к патогенетической терапии МС, поскольку АГ может вносить определенный вклад в формирование и прогрессирование данного синдрома. Наиболее широко в терапии метаболического синдрома, сочетающегося с артериальной гипертензией, используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), кальциевые антагонисты,  $\alpha$ -адреноблокаторы, и значительно реже  $\beta$ -адреноблокаторы и диуретики.

При этом необходимо учитывать влияние гипотензивных препаратов на углеводный и липидный обмен. Недопустимо применение препаратов с заведомо известным негативным влиянием на ИР и метаболические процессы. Еще одним из важных условий антигипертензивной терапии является достижение целевых уровней АД < 140/90 мм рт.ст. (и для больных СД < 130/85 мм рт.ст.), т. к. именно при условии достижения этих уровней наблюдается наименьшее число сердечно-сосудистых осложнений.

Влияя только на один из компонентов МС, можно добиться заметного улучшения за счет компенсации изменений в других звеньях его патогенеза.

**Изменение режима питания.** Диета больного метаболическим синдромом должна не только обеспечивать снижение массы тела, но и не вызывать обменных нарушений не провоцировать повышения артериального давления. Голодание при синдроме X противопоказано, т. к. является тяжелым стрессом и при имеющихся метаболических нарушениях может привести к острым сосудистым осложнениям, депрессии, срыву в «пищевой запой». Питание должно быть частым, пищу следует принимать малыми порциями (обычно три основных приема пищи и два-три промежуточных) при суточной калорийности пищи не более 1500 ккал. Последний прием пищи — за 1,5 ч до сна. Основа питания — сложные углеводы с низким гликемическим индексом, они должны составлять до 50–60% пищевой ценности. Единица гликемического индекса пищи — это изменение гликемии после еды, равное изменению гликемии после потребления 100 г белого хлеба. Высоким гликемическим индексом обладают большинство кондитерских изделий, сладкие напитки, сдоба, мелкие крупы; их потребление следует исключить или свести до минимума. Низкий гликемический индекс у цельнозерновых продуктов, овощей, фруктов, богатых пищевыми волокнами. Общее количество жиров не должно превышать 30% от общей калорийности, сатурированных жиров — 10%. Каждый прием пищи должен включать адекватное количество белка для стабилизации гликемии и обеспечения насыщения. Не менее 2 раз в неделю следует употреблять рыбу. Овощи и фрукты должны присутствовать в рационе не менее 5 раз в день. Допустимое количество сладких фруктов зависит от степени нарушения углеводного обмена; при наличии сахарного диабета 2-го типа их следует резко ограничить.

*Пищевой соли — не более 6 г в день (одна чайная ложка).*

Алкоголь, как источник «пустых калорий», стимулятор аппетита, дестабилизатор гликемии, следует исключить из рациона или свести до минимума. В случае невозможности отказа от алкоголя предпочтение следует отдавать красному сухому вину, не более 200 мл в день.

Пациентам рекомендуется ведение пищевого дневника, где они записывают, что, в каком количестве и в какое время было съедено и выпито.

Необходим отказ от табакокурения, это значительно снижает риск сердечно-сосудистых и онкологических осложнений.

**Физическая активность.** По оценкам G. Reaven, у 25% лиц, ведущих мало-подвижный образ жизни, можно обнаружить инсулинорезистентность. Сама по себе регулярная мышечная активность приводит к метаболическим изменениям, снижающим инсулинорезистентность. Для достижения терапевтического эффекта достаточно ежедневно практиковать 30-минутную интенсивную ходьбу или 3–4 раза в неделю проводить 20–30-минутные пробежки.

### **Лечение ожирения**

При лечении метаболического синдрома удовлетворительным результатом может считаться снижение массы тела на 10–15% в первый год лечения, на 5–7% — на второй год и отсутствие рецидивов прибавки массы тела в дальнейшем.

Соблюдение низкокалорийной диеты и режима физической активности не всегда выполнимо для пациентов. В этих случаях показана лекарственная терапия ожирения.

В настоящее время в России зарегистрированы и рекомендованы для длительного лечения ожирения препараты орлистат и сибутрамин. Механизм их действия принципиально различен, что позволяет в каждом конкретном случае подбирать оптимальное лекарственное средство, а при тяжелых случаях ожирения, резистентных к монотерапии, назначать эти препараты комплексно.

### **Лечение нарушений углеводного обмена**

Степень выраженности нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме колеблется от минимальной (нарушенные гликемия натощак и толерантность к глюкозе (НТГ)) до развития сахарного диабета 2-го типа.

Лекарственные препараты, влияющие на углеводный обмен, в случае метаболического синдрома должны назначаться не только при наличии ИНСД, но и при менее тяжелых (обратимых!) нарушениях углеводного обмена. Гиперинсулинемия требует агрессивной терапевтической тактики. Имеются данные о наличии осложнений, характерных для сахарного диабета, уже на стадии нарушенной толерантности к глюкозе. Полагают, что это связано с частыми эпизодами постпрандиальной гипергликемии.

Мощный арсенал современных сахароснижающих средств позволяет выбрать в каждом конкретном случае оптимальную терапию.

#### **1. Препараты, снижающие инсулинорезистентность**

При метаболическом синдроме — препараты выбора.

##### ***А. Бигуаниды***

В настоящее время единственным бигуанидом, снижающим инсулинорезистентность, является метформин. По результатам проведенных исследований, лечение метформином при ИНСД снижает риск смерти от сахарного диабета на 42%, инфаркта миокарда — на 39%, инсульта — на 41%.

Может считаться препаратом первого ряда в лечении метаболического синдрома.

**Механизм действия:** повышение чувствительности тканей к инсулину; подавление глюконеогенеза в печени; изменение фармакодинамики инсулина за счет снижения соотношения связанного инсулина к свободному и повышения соотношения инсулина к проинсулину; подавление окисления жиров и образования свободных жирных кислот, снижение уровня триглицеридов и ЛПНП,



повышение ЛПВП; по некоторым данным — гипотензивный эффект; стабилизация или снижение массы тела. Снижает гипергликемию натощак и постпрандиальную гипергликемию. Гипогликемий не вызывает.

Может назначаться при НТГ, что особенно важно с точки зрения профилактики развития ИНСД.

### **Б. Тиазолидинионы («глитазоны», инсулин-сенситайзеры)**

К клиническому применению разрешены пиоглитазон и розиглитазон.

В России — мало применяемая группа препаратов, вероятно, из-за относительной новизны, известного риска острой печеночной недостаточности и высокой стоимости.

**Механизм действия:** повышают захват глюкозы периферическими тканями (активируют GLUT-1 и GLUT-4, подавляют экспрессию фактора некроза опухолей, усиливающего инсулинорезистентность); уменьшают продукцию глюкозы печенью; снижают концентрацию свободных жирных кислот и триглицеридов в плазме за счет подавления липолиза (через повышение активности фосфодиэстеразы и липопроteinлипазы). Действуют только в присутствии эндогенного инсулина.

## **2. Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидаз**

### **Препарат акарбоза**

**Механизм действия:** конкурентно ингибирует интестинальные  $\alpha$ -глюкозидазы (сахаразу, мальтазу, глюкоамилазу) — ферменты, расщепляющие сложные сахара. Препятствует всасыванию простых углеводов в тонком кишечнике, что приводит к снижению постпрандиальной гипергликемии. Снижает массу тела и, как следствие, оказывает гипотензивное действие.

## **3. Секретогены инсулина**

Препараты этого класса назначаются при метаболическом синдроме в случаях, когда не удается добиться удовлетворительного гликемического контроля с помощью средств, снижающих инсулинорезистентность, и/или акарбозы, а также при наличии противопоказаний к ним. Риск развития гипогликемий и увеличения массы тела при длительном применении требует строго дифференцированного подхода при выборе препарата. Назначение при НТГ не практикуется. Весьма эффективно сочетание секретогенов инсулина с бигуанидами.

### **А. Препараты сульфонилмочевины**

Клинический опыт показывает, что монотерапия некоторыми секретогенами инсулина (в частности, глибенкламидом) у больных с метаболическим синдромом обычно оказывается неэффективной даже в максимальных дозах из-за нарастающей инсулинорезистентности — наступает истощение секреторной способности  $\beta$ -клеток и формируется инсулинопотребный вариант ИНСД. Предпочтение следует отдавать высокоселективным лекарственным формам, не вызывающим гипогликемий. Желательно, чтобы препарат можно было принимать 1 раз в день — для повышения комплаентности лечения.

Этим требованиям удовлетворяют препарат второй генерации гликлазид в фармакологической форме МВ (модифицированного высвобождения) и препарат третьей генерации глимепирид.

**Гликлазид** — высокоселективный препарат (специфичный к SUR1 субъединице АТФ-чувствительных калиевых каналов  $\beta$ -клетки), восстанавливает фи-

зиологический профиль секреции инсулина; повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, вызывая посттранскрипционные изменения GLUT-4 и активируя действие инсулина на мышечную гликоген-синтазу; снижает риск развития тромбозов, ингибируя агрегацию и адгезию тромбоцитов и повышая активность тканевого плазминогена; снижает уровень липидных пероксидов в плазме.

**Глимепирид** комплексируется с SURX рецептора сульфонилмочевины. Обладает выраженным периферическим действием: увеличивает синтез гликогена и жира за счет активации транслокации GLUT-1 и GLUT-4; снижает скорость глюконеогенеза в печени, повышая содержание фруктозо-6-бифосфата. Обладает более низкой, чем другие препараты сульфонилмочевины, глюкагонотропной активностью. Обеспечивает низкий риск гипогликемий — вызывает при минимальной секреции инсулина максимальное снижение глюкозы в крови. Обладает антиагрегационным и антиатерогенным эффектами, избирательно ингибируя циклооксигеназу и снижая превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан  $A_2$ . Комплексируется с кавеолином жировых клеток, что, вероятно, обуславливает специфичность влияния глимепирида на активизацию утилизации глюкозы в жировой ткани.

#### ***Б. Прандиальные регуляторы гликемии (секретогены короткого действия)***

Быстродействующие гипогликемические препараты, производные аминокислот. В России представлены репаглинидом и натеглинидом.

**Механизм действия** — быстрая, кратковременная стимуляция секреции инсулина  $\beta$ -клеткой за счет быстрого обратимого взаимодействия со специфическими рецепторами АТФ-чувствительных калиевых каналов.

Считается, что натеглинид безопаснее в отношении развития гипогликемий: секреция инсулина, вызванная натеглинидом, зависит от уровня гликемии и снижается по мере уменьшения уровня глюкозы в крови. Исследуется возможность применения низких дозировок натеглинида при НТГ у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

#### **4. Инсулинотерапия**

Раннее начало инсулинотерапии при метаболическом синдроме (за исключением случаев декомпенсации диабета) представляется нежелательным, т.к. скорее всего, будет усугублять клинические проявления гиперинсулинизма. Однако следует отметить, что, во избежание осложнений сахарного диабета, компенсация углеводного обмена должна быть достигнута любой ценой. При неудовлетворительном эффекте от ранее перечисленных видов лечения должна быть назначена инсулинотерапия, возможно, в допустимых комбинациях с пероральными сахароснижающими препаратами. В отсутствии противопоказаний предпочтительна комбинация с бигуанидами.

#### **Лечение артериальной гипертонии**

Целевой уровень АД при развитии СД 2-го типа —  $< 130/85$  мм рт.ст.; при нарушении функции почек —  $< 125/75$  мм рт.ст.

Идеальный антигипертензивный препарат в данной клинической ситуации должен обладать доказанным влиянием на конечные сердечно-сосудистые точки, не иметь отрицательных метаболических эффектов, воздействовать на патогенетические звенья АГ при инсулинорезистентности и обладать целым рядом протективных эффектов (кардио-, нефро-, вазопротекция) с благоприятным

воздействием на эндотелиальную функцию, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и фибринолиз.

### **Ингибиторы АПФ**

Ингибиторы АПФ являются препаратами выбора в обсуждаемой клинической группе. Это связано, во-первых, с патогенетической обоснованностью их применения (активация ренин — альдестерон — ангиотензиновой системы (РААС) при ИР) и, во-вторых, с целым рядом преимуществ препаратов этого класса:

- ◆ снижение инсулинорезистентности и улучшение гликемического контроля;
- ◆ отсутствие отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмены;
- ◆ вазопротективное действие — регресс сосудистого ремоделирования; антиатеросклеротическое действие;
- ◆ нефропротективное действие при диабетической и недиабетической формах нефропатии;
- ◆ коррекция эндотелиальной дисфункции, благоприятное воздействие на тромбоцитарный гемостаз и фибринолиз: ↑NO, ↑простациклина, ↓эндотелина, ↑эндотелийзависимого фактора гиперполяризации, ↓прокоагулянтного потенциала, ↑тканевого активатора плазминогена, ↓агрегации тромбоцитов.

Таким образом, ингибиторы АПФ отвечают всем требованиям, предъявляемым к антигипертензивному препарату для пациентов с метаболическим синдромом.

### **β-адреноблокаторы**

Назначение β-адреноблокаторов больным с метаболическим синдромом имеет неоспоримое патогенетическое преимущество ввиду наличия у них гиперсимпатикотонии. Однако долгое время в этой клинической группе данные препараты назначались с учетом целого ряда ограничений, считалось также, что пациентам с сахарным диабетом они противопоказаны ввиду их отрицательно-го влияния на углеводный и липидный обмен.

Однако результаты многих исследований доказали эффективность и безопасность применения селективных β-блокаторов у пациентов с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Все неблагоприятные побочные эффекты в основном оказались связаны с применением неселективных и низкоселективных β-адреноблокаторов.

Таким образом, у пациентов с метаболическим синдромом возможно применение высокоселективных β-адреноблокаторов (бетаксоллол, бисопролол, небиволол и др.) в составе комбинированной терапии в малых дозах.

### **Диуретики**

Наряду с β-адреноблокаторами, тиазидные и тиазидоподобные диуретики считаются препаратами первого ряда для длительной терапии больных неосложненной АГ. Однако, как и в случае с β-блокаторами, применение препаратов этой группы имеет целый ряд ограничений из-за развития побочных эффектов: снижение чувствительности периферических тканей к инсулину с компенсаторной гиперинсулинемией, повышение гликемии, неблагоприятное влияние на липидный профиль (повышение содержания в крови триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности), нарушение обмена мочевиной кислоты (гиперурикемия).

Во многих многоцентровых проспективных исследованиях отмечалась высокая частота развития сахарного диабета у больных АГ при лечении тиазидными и тиазидоподобными диуретиками. Тиазидоподобный диуретик индапамид, сочетающий в себе свойства диуретика и вазодилатора, в меньшей степени влияет на метаболические факторы риска. По данным литературы, при длительной терапии индапамид не оказывает отрицательного влияния на углеводный и липидный обмен, не ухудшает почечной гемодинамики, что делает его препаратом выбора в данной клинической группе.

#### **Антагонисты кальция**

В настоящее время подведен итог многолетней дискуссии об эффективности и безопасности антагонистов кальция.

В многочисленных многоцентровых исследованиях доказано снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии этими препаратами. Кроме того, антагонисты кальция обладают целым рядом преимуществ, обосновывающих возможность их применения у пациентов с метаболическим синдромом:

- ◆ снижение инсулинорезистентности, уменьшение базального и стимулированного глюкозой уровня инсулина;
- ◆ отсутствие отрицательного воздействия на углеводный, липидный пуриновый обмены;
- ◆ вазопротективное действие — регресс сосудистого ремоделирования, антиатеросклеротическое действие;
- ◆ нефропротективное действие (доказано для негидропиридиновых препаратов);
- ◆ коррекция эндотелиальной дисфункции — увеличение NO за счет антиоксидантных механизмов (↑активности супероксиддисмутазы, ↓разрушения NO), улучшение показателей тромбоцитарно-сосудистого и фибринолитического звеньев гемостаза (↓агрегации тромбоцитов, ↓тромбомодулина).

Предпочтение необходимо отдавать негидропиридиновым и дигидропиридиновым препаратам длительного действия ввиду способности короткодействующих антагонистов кальция, назначаемых в больших дозах, увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений.

#### **Блокаторы АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов**

На современном этапе эта группа препаратов является одной из наиболее активно изучаемых.

Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ на фоне лечения лосартаном было показано в исследовании LIFE. Доказано нефропротективное действие для диабетической нефропатии при ИНСД. Кроме того, показана способность блокаторов АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов снижать уровень мочевой кислоты (лосартан).

Влияние блокаторов АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов на патогенетические звенья АГ при метаболическом синдроме и отсутствие негативного воздействия на углеводный и липидный обмены делают эти препараты перспективными в данной клинической группе. В настоящее время проводится многоцентровое исследование по оценке влияния валсартана на сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с нарушением толерантности к углеводам. Дальнейшее изу-

чение этой группы препаратов может поставить их в один ряд с ингибиторами АПФ, когда речь идет о терапии метаболического синдрома.

### **$\alpha_1$ -адреноблокаторы**

До промежуточного анализа результатов исследования ALLHAT, в ходе которого было выявлено увеличение количества сердечно-сосудистых событий, в частности новых случаев сердечной недостаточности на фоне применения доксазозина, препараты этой группы рассматривались среди наиболее перспективных средств, используемых для лечения пациентов с метаболическим синдромом. Это связано со способностью  $\alpha$ -адреноблокаторов повышать чувствительность тканей к инсулину и вследствие этого улучшать гликемический контроль, корректировать липидный профиль, благоприятно воздействовать на гемостаз и эндотелиальную функцию.

Однако на данном этапе  $\alpha_1$ -адреноблокаторы могут быть использованы лишь как дополнительные препараты в комбинированной терапии АГ, в том числе и при метаболическом синдроме.

### **Агонисты $I_1$ -имидазолиновых рецепторов**

Препараты этой группы занимают особое место в терапии метаболического синдрома из-за коррекции одного из основных звеньев патогенеза АГ — центральной гиперсимпатикотонии. Эти препараты, уменьшая центральную симпатическую импульсацию, позволяют повышать чувствительность периферических тканей к инсулину, улучшать гликемический контроль и снижать активность РААС.

К сожалению, нет данных о влиянии агонистов  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов на прогноз у больных АГ, что не позволяет рекомендовать препараты указанного класса в качестве средств первой линии в терапии АГ. Однако они с успехом могут быть использованы в комбинированной терапии.

### **Лечение дислипидемии**

Гиполипидемическая терапия должна обязательно проводиться у пациентов с МС и сочетаться с лечебными воздействиями на ИР и гликемию.

Препаратами первого ряда в лечении дислипидемии у пациентов с метаболическим синдромом бесспорно являются статины благодаря хорошей клинической эффективности (снижение ЛПНП на 25–61%, снижение триглицеридов) и хорошей переносимости.

При изолированной гипертриглицеридемии или гипертриглицеридемии тяжелой степени препаратами выбора являются фибраты, которые уступают статинам по влиянию на ЛПНП, хуже переносятся и взаимодействуют с большим числом лекарственных средств. Проведенные исследования также доказали положительное влияние фибратов на сердечно-сосудистый риск при ИНСД.

**Контроль свертываемости и фибринолитической активности крови.** Многие авторы рекомендуют применение аспирина в дозе 81 мг в сутки для профилактики тромбообразования у лиц с МС, особенно имеющих высокий риск по развитию ССЗ. Помимо этого, как считают, аспирин может уменьшать в  $2/3$  раза частоту возникновения рака предстательной железы у мужчин с МС старше 60 лет, а также, возможно, аспирин снижает риск рака поджелудочной железы.

**Коррекция витаминного дисбаланса.** В исследованиях было показано, что использование в комплексной терапии МС витаминных и минеральных комплексов

сов, антиоксидантов приводит к снижению содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме и эритроцитах, способствует более быстрой и полной компенсации заболевания без усиления традиционной медикаментозной терапии. При этом происходит нормализация не только нарушений углеводного обмена, но и липидного обмена, витаминного статуса, а также АД и функциональной активности миокарда, а также уменьшение степени выраженности клинической симптоматики.

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) омега-3 не вырабатываются в организме, и их также необходимо потреблять извне как и витамины.

Наибольшую ценность представляют эйкозопентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), содержащиеся в рыбе и жире. ЭПК и ДГК входят в состав клеточных мембран, а также регулируют процессы тромбообразования и воспаления. Они крайне необходимы для предотвращения проявлений метаболического синдрома — высокого уровня триглицеридов, склонности к тромбообразованию, воспалительных процессов в сосудистой стенке. В исследованиях показано, что прием только полиненасыщенных жирных кислот омега-3 способен снизить уровень триглицеридов в крови на 25–35%. Особенно интересен факт, что ПНЖК омега-3 улучшают переносимость глюкозы у практически здоровых людей, что означает профилактику метаболического синдрома.

При метаболическом синдроме и сахарном диабете, как правило, отмечается выраженный дефицит магния. Для лиц с метаболическим синдромом, особенно с гипертонией, сахарным диабетом, по-видимому, требуется ежедневный прием дополнительных количеств магния.

### **Основные подходы к лечению МС**

*Немедикаментозные методы, мероприятия, направленные на снижение массы тела:*

- ◆ диета низкой энергетической ценности
- ◆ повышение физической активности
- ◆ пищевые добавки, энтеросорбенты

*Медикаментозные методы лечения основных проявлений метаболического синдрома:*

*сахароснижающие препараты:*

- бигуаниды (метформин)
- акарбоза (глюкобай)

*гипотензивная терапия:*

- ингибиторы АПФ
- антагонисты кальция
- $\alpha$ -адреноблокаторы,
- $\beta$ -адреноблокаторы,
- АТ<sub>1</sub>-блокаторы

*гиполипидемическая терапия:*

- холестирамин, статины (симвастатин, провастатин)
- препараты никотиновой кислоты (аципимокс, индурацин)
- фибраты (безафибрат)

*цитопротекторная терапия:*

- триметазидин (предуктал)

*контроль свертываемости и фибринолитической активности крови*

- аспирин

*Коррекция витаминно-минерального дисбаланса*

- ◆ поливитаминные комплексы
- ◆ препараты магния (Магне-В<sub>6</sub>)
- ◆ антиоксиданты (витамин А, С, Е), Омега-3

## **4.2. ОЖИРЕНИЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА**

Комплекс гормонально-метаболических и клинических нарушений, развивающийся в результате снижения чувствительности периферических тканей к инсулину, является одним из ведущих факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний, 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,



**В.Н. Серов**, Академик РАМН.  
Впервые в мире описал послеродовой нейроэндокринный синдром

либо раннее менархе. Более раннее менархе обусловлено акселерацией, т. к. 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 многие синдромы ассоциированы с ожирением. Примером этого является послеродовой нейрообменно-эндокринный синдром, одним из симптомов которого является увеличение, иногда очень значительное, массы тела; синдром поликистозных яичников, почти у всех пациенток сопровождающийся повышением массы тела или обменными нарушениями, которые связаны с ожирением. Это климактерический синдром, наконец, нейроэндокринный синдром периода полового созревания или так называемый юношеский базофилизм. Таким образом, нарушения эндокринной системы с периода полового созревания и до менопаузы тесно связаны с ожирением.

Одним из первых в мире в 1970 г. В.Н. Серовым было проведено фундаментальное исследование на большом клиническом материале и была описана особая форма нарушения менструальной репродуктивной функции на фоне увеличения массы тела после беременности или родов. Эта патология была названа автором послеродовым нейроэндокринным синдромом (ПНЭС), хотя сам автор относит к нему нарушения, развившиеся не только после родов, но и после беременности, закончившейся искусственным 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.

Нарушения репродуктивной и менструальной функции в сочетании с вегетативно-обменными нарушениями, ведущим среди которых является прогрессирующее нарастание массы тела, развиваются в течение 3–12 мес. после родов или прервавшейся беременности.

Нарушения репродуктивной и менструальной функции в сочетании с вегетативно-обменными нарушениями, ведущим среди которых является 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 андронидным типом ожирения, имеет место ИР, ГИ, гиперандрогения, повышены процессы ароматизации андрогенов в эстрогены на периферии, нарушена секреция гонадотропина, уменьшена



концентрация глобулина, связывающего половые гормоны, уменьшена концентрация гормона роста, уменьшена концентрация ИФР-связывающих протеинов, повышен уровень лептина, нарушена нейрорегуляция гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Полагают, что все эти особенности могут являться звеньями патогенеза процессов, приводящих к нарушению овуляции.

Связь между количеством жировой ткани и содержанием эстрогенов была выявлена в ряде исследований. П. Синтери и П. Макдональд (1978) обнаружили, что в жировой ткани происходит ароматизация андрогенов и таким путем образуется  $\frac{1}{3}$  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 снижается. 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 выявлено 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 является не только репродуктивным фактором, но и независимым прогностическим фактором нарастания индекса массы тела и других осложнений ожирения. Наиболее неблагоприятным для последующего нарушения репродуктивной функции является 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 андроида (висцерального) типа ожирения в патогенезе хронической ановуляции при синдроме поликистозных яичников и гиперплазии эндометрия. Выявлены основные метаболические и гормональные нарушения, сопровождающие наличие андроида ожирения и приводящие к нарушениям репродуктивной функции.

Гормональные нарушения, сопутствующие висцерально-абдоминальному ожирению:

- ◆ повышение кортизола;
- ◆ повышение тестостерона и андростендиона у женщин;
- ◆ снижение прогестерона;
- ◆ снижение соматотропного гормона;
- ◆ повышение инсулина;
- ◆ повышение 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 адренокортикотропного гормона (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 последнего, 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 метаболическим синдромом наиболее распространенным вариантом является нормогонадотропная недостаточность яичников (более 40%). При этом гормональная недостаточность яичников у женщин с метаболическим синдромом сопровождается односторонними 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 было показано в исследованиях, 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, желч-

ного пузыря, поджелудочной железы и печени), но и гормональнозависимых опухолей эндометрия, шейки матки, яичников, молочной железы. По данным А. Astrup (1999), около 10% популяции составляют женщины менопаузального возраста и ежегодно к их числу присоединяется 25 млн.; к концу XX века 90% женщин в мире переступили рубеж менопаузы и 55% достигли возраста 75 лет.

В развитии МС у женщин в перименопаузе важную роль играют нарушение баланса половых гормонов. Работами F. Paul, V. D. Brenner (1988) и других исследователей показано, 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:

а) *дефицит эстрадиола* определяет

- прогрессирование инсулинорезистентности;
- снижение уровня соматотропина и активности  $\alpha_2$ -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;

б) *дефицит прогестерона* приводит к нарушению

- конкурентных отношений с 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 гипоестрогенемия.

Имеются сведения, что у больных ожирением имеется достоверное увеличение суточной экскреции 17-гидроксикортикостероидов (17-НОС) — 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-НОС 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 редкое 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  $\beta$ -эндорфина подвержен значительным влияниям не только массы тела, но и эстрогенов. У женщин в пременопаузе с избыточной массой тела базальный уровень  $\beta$ -эндорфина выше при наличии избыточной массы тела; с наступлением менопаузы реакция  $\beta$ -эндорфина на оральный глюкозотолерантный тест исчезает. Это свидетельствует о большей зависимости уровня  $\beta$ -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 (ГР), 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 общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, снижению уровней ЛПВП, повышению инсулинорезистентности, снижению секреции инсулина и его элиминации, способствует андройдному 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 инсулинорезистентность являются также одним из звеньев патогенеза при СПКЯ, который является одной из причин бесплодия у 5–15% женщин репродуктивного возраста.

#### **4.2.1. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (СПКЯ), ИЛИ ОВАРИАЛЬНАЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ НЕОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА, И ТРОМБОФИЛИЯ**

Синдром гиперандрогении (ГА) представляет одну из ведущих проблем эндокринной гинекологии. Учитывая этиологические факторы, способствующие развитию указанного состояния, с клинической точки зрения можно подразделить данный синдром на две подгруппы: функциональную гиперандрогению и гиперандрогению опухолевого генеза. Среди основных причин, приводящих к развитию функциональной ГА, можно выделить врожденную и приобретенную гиперплазию коры надпочечников, болезнь Иценко—Кушинга (БИК), гиперпролактинемия и акромегалию. Однако в большинстве случаев «специфические» факторы ГА у женщин не выявляют, и это состояние обычно диагностируется как СПКЯ.

Наиболее широко распространены следующие гиперандрогенные состояния:

1. Синдром поликистозных яичников:
  - а) первичный (синдром Штейна—Левенталя);
  - б) вторичный (в рамках нейроэндокринной формы так называемого гипоталамического синдрома, при синдроме гиперпролактинемии, на фоне первичного гипотиреоза).
2. Идиопатический гирсутизм.
3. Врожденная дисфункция коры надпочечников.
4. Стромальный текоматоз яичников.
5. Вирилизирующие опухоли.
6. Другие, более редкие варианты.

В большинстве случаев причины формирования этих заболеваний достаточно подробно изучены, эффективно используются специфические методы их коррекции. Тем не менее не иссякает интерес ученых и клиницистов самых различных специальностей к проблеме гиперандрогении. Причем объектом неуклонного и наиболее пристального внимания, особенно на протяжении последнего десятилетия, служит СПКЯ; (синонимы: синдром гиперандрогенной дисфункции поликистозных яичников, склерокистоз яичников, синдром Штейна—Левенталя). Столь увлеченное слежение врачей-практиков за прогрессом науки в этой области вполне оправданно и понятно, поскольку существуют как минимум две основные причины для подобного интереса.

Во-первых, только в 90-х годах XX в. получены неопровержимые доказательства того, что СПКЯ является не только самым частым вариантом в структуре гиперандрогенных состояний (имея среди них удельный вес порядка 70—80% случаев), но и одним из самых распространенных заболеваний эндокринной сферы у девушек и женщин детородной фазы жизни. Судя по многочисленным публикациям последних лет, чрезвычайно высок уровень именно популяционной частоты СПКЯ, которая составляет от 4 до 7% (в среднем около 5%). Иными словами, примерно каждая двадцатая жительница планеты на различных этапах своей жизни — от младенчества до старости — последовательно сталкивается с разнообразными проявлениями данной патологии, причем со стороны не только репродуктивной сферы, но и множества других функциональных систем и органов.

Во-вторых, на протяжении последнего десятилетия произошла серия знаменательных событий и открытий, проложивших дорогу к новому пониманию многих вопросов патогенеза СПКЯ. А это, в свою очередь, послужило мощным толчком к стремительной разработке весьма оригинальных, эффективных и перспективных методик не только лечения и реабилитации уже сформировавшейся патологии, но и ее отдаленных гормонально-метаболических последствий, а также явилось основой для попытки создания превентивной программы действий, направленной на предупреждение развития болезни и ее многочисленных соматических осложнений.

Синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза, или гиперандрогенная дисфункция яичников, называемый ранее синдромом Штейна—Левенталя, в настоящее время, согласно классификации ВОЗ, больше известен в мировой литературе, как **синдром поликистозных яичников**.

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. Более 60 лет продолжают дискуссии по вопросам этиопатогенеза, диагностики и лечения данной патологии. Подавляющее большинство исследователей считают, что СПКЯ — гетерогенная патология, характеризующаяся ожирением, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, нарушением гонадотропной функции, увеличением размеров яичников и особенностями их морфологической структуры.

По определению И.Б. Манухина и М.А. Геворкяна, «СПКЯ — патология структуры и функции яичников, основными критериями которой являются хроническая ановуляция и гиперандрогения».

Основополагающая публикация о гиперандрогенной дисфункции яичников принадлежит С.К. Лесному (1928), который сообщил об успешном лечении больных с олиго- и аменореей путем клиновидной резекции яичников. Однако еще в 1915 г. Я.К. Хачкарузов опубликовал описание двустороннего увеличения яичников (в 2–3 раза) у пяти женщин с нарушениями менструального цикла, прооперированных по поводу подозрения на внематочную беременность. И только в 1935 г. Штейн и Левенталь описали семь гирсутных женщин, страдавших бесплодием, аменореей или ановуляторной олигоменореей на фоне ожирения, у которых было выявлено увеличение яичников поликистозного характера. В течение длительного времени диагностическими критериями синдрома Штейна—Левенталя служили перечисленные выше клинические признаки, которые не утратили своего значения и сегодня. Однако как Левенталь (1938), так и Goldzicher (1962) обращали внимание на то, что у женщин с интраоперационно «подтвержденным» СПКЯ примерно в 20% отсутствуют нарушения менструальной функции, в 59% нет ожирения, в 31% нет гирсутизма.

Сегодня синдром Штейна—Левенталя как нозологическая форма представляет больше исторический интерес, т. к. комбинация только одних симптомов не может лежать в основе клинического определения СПКЯ.

Рассматривая патоморфологические изменения яичников при СПКЯ, следует отметить, что классическое описание этих изменений не всегда укладывается в установленные ранее рамки: увеличение яичников, склероз и утолщение белочной оболочки, отсутствие желтого тела, увеличение числа кистозно-атрезированных антральных фолликулов, диффузная гиперплазия стромы. Так, примерно в 40% случаев при интраоперационно «доказанном» СПКЯ размеры яичников не увеличены и в 46% нет утолщения овариальной капсулы. Кроме того, Гейст и Гейнес (1942) опубликовали не совсем обычные результаты гистологического исследования овариальной ткани при синдроме Штейна—Левенталя. Было обнаружено, что очаги текальных клеток с проявлениями лютеинизации, аналогичные клеткам theca interna, располагаются в строме яичника отдельно от фолликулов. Данные гистологические проявления Френкел (1943) охарактеризовал как гипертекоз яичников.

В 1962 г. М.Э. Бронштейн выделила стромальный текоматоз в самостоятельную морфологическую форму на основании гиперплазии межучочной ткани и появления в ней очагов гипертрофированных эпителиоидных клеток вне связи с фолликулами. В настоящее время большинство морфологов и клиницистов

придерживаются этих гистологических критериев, наиболее достоверных при дифференциальной диагностике СПКЯ и стромального текоматоза яичников (СТЯ). С другой стороны, было отмечено, что при «типичных» поликистозных изменениях яичников, как правило, главным источником избыточной продукции андрогенов является текальный компонент фолликулов. Если же основным источником избыточной продукции андрогенов является строма, то имеет место «стромальный гипертекоз». Однако тщательный гистологический анализ «типичных» поликистозных яичников, проведенный Hughesdon (1982), показал наличие активированной стромы в каждом случае.

Таким образом, морфологическое, функциональное и клиническое разнообразие проявлений синдрома овариальной гиперандрогении послужило поводом для дальнейшего поиска маркеров поликистозных яичников и стромального текоматоза.

#### 4.2.1.1. ПАТОГЕНЕЗ СПКЯ

Патогенез СПКЯ до настоящего времени окончательно не изучен, несмотря на многочисленные клинические и экспериментальные исследования.

В 60-х годах патогенез СПКЯ связывали с первичным ферментативным дефектом овариальной 19-гидроксилазы и/или 3 $\beta$ -дегидрогеназы, объединяя эти нарушения в понятие первичного поликистоза яичников. Однако в работах последующих лет было показано, что ароматазная активность клеток гранулезы является ФСГ-зависимой функцией.

Выявленный при СПКЯ повышенный уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), отсутствие его овуляторного пика, нормальный или сниженный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) при нарушенном соотношении ЛГ/ФСГ (2,5–3) предполагал первичное нарушение гонадотропной регуляции стероидогенеза в овариальной ткани с развитием вторичного поликистоза яичников.

До середины 80-х годов считалось (теория S.S.C. Yen), что пусковым механизмом в патогенезе СПКЯ является избыточный синтез андрогенов надпочечниками в период адrenaрхе в результате измененной чувствительности надпочечников к АКТГ или чрезмерной стимуляции сетчатой зоны коры надпочечников АКТГ-подобным фактором или под влиянием b-эндорфинов, нейротрансмиттеров, например дофамина. При достижении критической массы тела (особенно при превышении ее нормы) увеличивается периферическая конверсия андрогенов в эстрогены, прежде всего в печени и жировой ткани. Повышение уровня эстрогенов, в первую очередь эстрона, приводит к гиперсенситивизации гонадотрофов по отношению к люлиберину (ГнРГ). Одновременно под действием эстрона увеличивается продукция гипоталамусом ГнРГ, повышается амплитуда и частота импульсов его секреции, в результате чего увеличивается продукция аденогипофизом ЛГ, нарушается соотношение ЛГ/ФСГ, возникает относительная недостаточность ФСГ. Согласно двухклеточной теории Falk, синтез эстрогенов осуществляется в два этапа в двух группах клеток: в theca interna folliculi синтез осуществляется в основном до уровня тестостерона (Т) и андростендиона (А), а ароматизация их в эстрогены (эстрадиол (Э2) и эстрон (Э1)) происходит в клетках гранулезы. Текаклетки являются мишенью для ЛГ и ос-

новым источником андростендиона и тестостерона, а ароматазная активность клеток гранулезы находится под контролем гипофизарного ФСГ.

Согласно двухклеточной теории продукции фолликулом эстрогенов, ЛГ связывается со специфическими рецепторами мембраны текаклеток и стимулирует образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который активирует превращение холестерина в андростендион. Последний диффундирует в кровяное русло, а оттуда через базальную мембрану в гранулезные клетки фолликула. ФСГ связывается со специфическими рецепторами гранулезных клеток и также стимулирует образование цАМФ, что ведет к активации ароматазы и конверсии андрогенов теки в эстрогены. В недоминантных фолликулах повышение концентрации андрогенов приводит к их превращению в более сильные  $5\alpha$ -редуцированные андрогены, которые не могут быть преобразованы в эстрогены и, кроме того, подавляют ароматазную активность. Такое увеличение локальной концентрации андрогенов выше критического уровня ведет к фолликулярной атрезии. В нормальном цикле этот феномен важен для созревания и овуляции единственного фолликула, а повышенная концентрация андрогенов (не важно, из какого источника) может приводить к нарушению нормального циклического процесса и вызывать хроническую ановуляцию.

Усиление влияния ЛГ на яичники способствует повышению продукции андрогенов текальными клетками и их гиперплазии. Относительно низкий уровень ФСГ приводит к снижению активности ФСГ-зависимой ароматазы, и клетки гранулезы теряют способность ароматизировать андрогены в эстрогены. Гиперандрогения препятствует нормальному росту фолликулов и способствует формированию их кистозной атрезии. Отсутствие роста и созревания фолликулов еще более ингибирует секрецию ФСГ. Возросший пул андрогенов в периферических тканях конвертируется в эстрон. Замыкается порочный круг.

Таким образом, результатом нарушения центральных и периферических механизмов регуляции стероидогенеза является развитие у больных с СПКЯ функциональной овариальной гиперандрогении.

В начале 80-х годов ряд авторов предложили новую теорию патогенеза синдрома поликистозных яичников, отличную от теории S.S.C. Yen. Было обнаружено, что СПКЯ связан с гиперинсулинемией, и этому синдрому свойственны как нарушение репродуктивной функции, так и метаболических процессов.

Длительное время изучение СПКЯ ограничивалось вопросами терапии бесплодия, сопровождающего эту патологию. В 70-х годах интерес клиницистов и исследователей привлекли онкологические аспекты СПКЯ. Было установлено, что при СПКЯ высок риск развития гиперпластических процессов и аденокарциномы эндометрия. Позднее, в начале 80-х годов появились данные о метаболических нарушениях у женщин, страдающих СПКЯ. И эта проблема в настоящее время все больше привлекает внимание клиницистов и исследователей, поскольку речь идет о развитии гипергликемии, дислипидемии, гипертензии и связанных с ними таких заболеваний, как инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Причем эти заболевания у женщин с СПКЯ манифестируют в относительно молодом возрасте — 3–4-десятилетия жизни. В частности, было показано, что СПКЯ часто сопутствует инсулинорезистентность (ИР) и как следствие компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). Причем эти метаболические нарушения не зависят от



массы тела и встречаются примерно у 30–45% пациенток с нормальной массой тела и у большинства — с ожирением (до 80%).

На наличие взаимосвязи между гиперинсулинемией и гиперандрогенией указывали еще в 1921 г. Achard и Thieris. Они описали гиперандрогению у женщины, страдавшей ожирением и сахарным диабетом 2-го типа и назвали это состояние «диабет бородатых женщин».

В дальнейшем Д. Барген обнаружил, что у женщин с СПКЯ и гиперандрогенией отмечалась базальная и глюкозостимулированная гиперинсулинемия по сравнению с контрольной группой женщин одинаковой массой тела, что предполагало наличие ИР. Выявилась прямая зависимость между уровнями инсулина и андрогенов, и было высказано предположение, что причиной гиперандрогении может быть гиперинсулинемия.

В 1988 г. G. Reaven впервые высказал предположение о том, что ИР и компенсаторная ГИ играют основную роль в развитии синдрома метаболических нарушений. Он назвал его «*синдромом X*». В настоящее время наиболее часто употребляют термин «метаболический синдром» или «синдром инсулинорезистентности».

### **Гипотезы патогенеза гиперинсулинемии и гиперандрогении**

Механизм возникновения гиперандрогении и гиперинсулинемии окончательно не изучен. Теоретически возможны три варианта взаимодействия: гиперандрогения (ГА) вызывает ГИ; ГИ приводит к ГА; имеется какой-то третий фактор, ответственный за оба феномена.

1. Предположение о том, что ГА вызывает ГИ основано на следующих фактах. У женщин, которые принимают оральные контрацептивы, содержащие прогестины с «андрогенными свойствами», выявляется нарушение толерантности к глюкозе. Длительное назначение тестостерона транссексуалам сопровождается возникновением ИР. Показано, что андрогены влияют на состав мышечной ткани, увеличивая количество мышечных волокон второго типа, менее чувствительных к инсулину по сравнению с волокнами первого типа.

2. Большинство факторов свидетельствуют в пользу того, что ГИ приводит к ГА. Было показано, что ИР сохраняется у пациенток, подвергшихся субтотальному или тотальному удалению яичников, а также у женщин, длительно применявших агонисты — ГнРГ, когда отмечалась выраженная супрессия уровня андрогенов. Назначение диазоксиды — препарата, подавляющего выделение инсулина поджелудочной железой, вызвало снижение уровня тестостерона и повышение уровня сексстероидсвязывающего глобулина (СССГ) у пациенток с СПКЯ, ожирением и гиперинсулинемией. Внутривенное введение инсулина женщинам с СПКЯ приводило к повышению уровня циркулирующих андростендиона (А) и тестостерона (Т). Мероприятия, направленные на повышение чувствительности к инсулину (снижение массы тела, голодание и низкокалорийная диета), сопровождалось понижением уровня андрогенов. Есть данные, что инсулин напрямую может подавлять продукцию СССРГ печенью, а в условиях гиперинсулинемии этот эффект усиливается. При этом полагают, что инсулин, а не половые гормоны, является основным регулятором синтеза СССРГ. Понижение уровня СССРГ приводит к возрастанию концентрации свободного и, следовательно, биологически активного Т (в норме 98% Т находится в связанном состоянии).

Гипотеза, связывающая ГА с гиперинсулинемией, не дает ответа на вопрос, каким образом яичник сохраняет чувствительность к инсулину при инсулино-резистентном состоянии организма. Было предложено несколько возможных объяснений. Т.к. инсулин обладает множеством функций, можно предположить селективный дефект некоторых из них. Может наблюдаться органоспецифичность чувствительности к инсулину. Но более вероятно предположение о том, что инсулин действует на яичник не только через рецепторы инсулина, но также через рецепторы инсулиноподобных факторов роста (ИФР).

Инсулиновые рецепторы и рецепторы ИФР-1 были идентифицированы в яичниках человека (в стромальной ткани яичников здоровых женщин, женщин с СПКЯ, в фолликулярной ткани и клетках гранулезы). Инсулин может связываться с рецепторами ИФР-1, хотя с меньшим сродством, чем с собственными рецепторами. Однако при ГИ, а также в ситуации, когда рецепторы инсулина блокированы или имеется их дефицит, можно ожидать, что инсулин будет связываться с рецепторами ИФР-1 в большей степени.

Возможно, механизмы стимуляции инсулином/ИФР-1 стероидогенеза в яичнике могут быть разделены на неспецифические и специфические. Неспецифические заключаются в классическом действии инсулина на метаболизм глюкозы, аминокислот и синтез ДНК. В результате повышается жизнеспособность клетки и, следовательно, усиливается синтез гормонов. Специфические механизмы включают прямое действие инсулина/ИФР-1 на стероидогенные ферменты, синергизм между инсулином и ЛГ/ФСГ и влияние на количество рецепторов к ЛГ.

Инсулин/ИФР-1, действуя синергично с ФСГ, стимулируют ароматазную активность в культуре клеток гранулезы и тем самым увеличивают синтез эстрадиола. Кроме того, они приводят к повышению концентрации рецепторов ЛГ, усиливая ЛГ-зависимый синтез андростендиона тека- и стромальными клетками.

Возрастающая концентрация андрогенов в яичнике под действием инсулина/ИФР-1 вызывает атрезию фолликулов, что приводит к постепенной элиминации эстроген- и прогестеронпродуцирующих клеток гранулезы, с последующей гиперплазией текальных клеток и лютеинизацией межтучной ткани яичника, которые являются местом продукции андрогенов. Этим объясняется тот факт, что стимуляция яичникового стероидогенеза инсулином проявляется преимущественно в виде гиперандрогении.

Было высказано предположение, что инсулин/ИФР-1 могут стимулировать как ЛГ-зависимую активность цитохрома P450c17 $\alpha$  в яичниках, так и АКТГ-зависимую активность P450c17 $\alpha$  в надпочечниках. Этим, по-видимому, объясняется частое сочетание яичниковой и надпочечниковой форм гиперандрогении у пациенток с СПКЯ. Возможна также взаимосвязь с теорией S.S.C. Yen об участии надпочечникового стероидогенеза в патогенезе СПКЯ.

V. Insler (1993), проведя исследование уровней инсулина, ИФР-1, гормона роста и их корреляции с уровнями гонадотропинов и андрогенов у женщин с СПКЯ, предложил две модели развития данного синдрома. У пациенток с ожирением ГИ вызывает избыточную продукцию андрогенов через рецепторы ИФР-1, которые, действуя в синергизме с ЛГ, вызывают повышение активности цитохрома P450c17 $\alpha$ , основного контролирующего фермента в синтезе андрогенов. У пациенток с нормальной массой тела относительное повышение кон-

центрации гормона роста стимулирует избыточную продукцию ИФР-1. С этого момента синергизм с ЛГ приводит к гиперпродукции андрогенов по тому механизму, что и у пациенток с ожирением. Повышение уровня андрогенов вызывает изменение функции гипоталамических центров, приводя к нарушению секреции гонадотропинов и типичным для СПКЯ изменениям.

3. Однако имеется ряд хорошо известных состояний ИР, которые не связаны с ГА, например, простое ожирение и СД 2-го типа. Для объяснения, почему не у всех пациенток с ожирением и ГИ развивается гиперандрогения и СПКЯ, **выдвинута гипотеза о существовании генетической предрасположенности к стимулирующему действию инсулина на синтез андрогенов в яичнике.** Очевидно, существует ген или группа генов, которые делают яичники женщины с СПКЯ более чувствительными к стимуляции инсулином продукции андрогенов.

Молекулярные механизмы, приводящие к развитию инсулинорезистентности, до конца не изучены. Однако последние достижения в области молекулярной биологии позволили определить структуру гена, кодирующего рецептор к инсулину у женщин с овариальной гиперандрогенией.

Moller и Flier изучали последовательность аминокислот в структуре ДНК-цепей у больных с овариальной гиперандрогенией. Они обнаружили замещение триптофана на серозин в кодоне 1200. Исследователи предположили, что такое изменение нарушает процесс активации тирозинкиназной системы в рецепторе к инсулину. Низкая активность инсулиновых рецепторов приводит к развитию ИР и компенсаторной ГИ.

Yoshimasa и соавт. описали другой вариант точечной мутации у больной с гиперандрогенией, инсулинорезистентностью и черным акантозом. Они обнаружили замещение серина на аргинин в тетрамерной структуре инсулинового рецептора. Данная мутация в активном локусе приводила к невозможности соединения  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц, в результате чего функционально активный рецептор не синтезировался. Приведенные исследования — лишь первые попытки выявления специфической генетической этиологии стромального текоматоza яичников.

Позднее A. Dunaif отмечает, что при синдроме поликистозных яичников ИР может быть обусловлена нарушением аутофосфорилирования  $\beta$ -субъединиц инсулинового рецептора (иР), цитоплазматическая часть которых обладает тирозинкиназной активностью. При этом повышается инсулиннезависимое фосфорилирование остатков серина (СПКЯ-ser) с подавлением активности тирозинкиназы (вторичный передатчик сигнала, определяющий чувствительность инсулина к одноименным рецепторам). Данный дефект характерен только для СПКЯ-зависимой ИР, при других инсулинорезистентных состояниях (ожирение, ИНСД) эти изменения не выявляются.

Нельзя исключить, что при СПКЯ-ser существует некий серинфосфорилирующий фактор. Так, например, выделяют ингибитор серин/треонинфосфатазы, который, по-видимому, и нарушает фосфорилирование инсулинового рецептора при СПКЯ-ser. Данное соединение схоже с недавно выделенным мембранным гликопротеидом PC-1 (ингибитор тирозинкиназы инсулинового рецептора), но последний не увеличивает инсулиннезависимое фосфорилирование серина инсулинового рецептора.

Подобными свойствами обладает и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ): фосфорилирование остатков серина IRS-1 (один из вторичных передатчиков

сигнала иР) под влиянием ФНО- $\alpha$  влечет за собой подавление тирозинкиназной активности инсулинового рецептора (иР).

Moller и соавт. обнаружили, что фосфорилирование серина P450c17 $\alpha$  человека, ключевого фермента, регулирующего биосинтез надпочечниковых и овариальных андрогенов, повышает 17,20-лиазную активность. Модулирование энзимной активности стероидогенеза за счет фосфорилирования серина было описано для 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы. Если предположить, что один и тот же фактор (энзим) фосфорилирует серин инсулинового рецептора, вызывая ИР, и серин P450c17 $\alpha$ , вызывая гиперандрогению, то тогда можно объяснить взаимосвязь СПКЯ и ИР. В экспериментах *in vitro* было показано, что протеинкиназа А (серин/треонинкиназа) катализирует фосфорилирование серина инсулиновых рецепторов.

### Роль лептина при СПКЯ

Открытие в 1995 г. гена ожирения (*ob gene*) и его продукта лептина позволило рассматривать жировую ткань не только как энергодепо, но и в качестве важного эндокринного органа.

Лептин — один из множества специфических белков, секретируемых белой жировой тканью, таких как ангиотензиноген, адипсин, адипонектин, ингибитор активации плазминогена типа 1 (PAI-1), интерлейкин-6, металлоионеин, резистин, ретинолсвязывающий белок, фактор некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), фибриноген-ангиопоэтинсвязывающий белок и др. Часть этих белков является воспалительными цитокинами, часть принимает участие в метаболизме липидов, в то время как другие вовлечены в работу системы комплимента и сосудистый гемостаз.

Основные действия лептина сводятся к следующему:

- ◆ Повышение печеночного глюконеолиза и захвата глюкозы скелетными мышцами.
- ◆ Повышение скорости липолиза и уменьшение содержания триглицеридов (ТГ) в белой жировой ткани.
- ◆ Усиление термогенеза.
- ◆ Стимуляция ЦНС.
- ◆ Снижение содержания ТГ в печени, скелетных мышцах и поджелудочной железе без повышения уровня неэстерифицированных жирных кислот в плазме.

В последнее время проводился ряд исследований, посвященных биологической роли лептина, результаты которых обнадеживают. Являясь протеиновым гормоном, лептин влияет на пищевое поведение и оказывает перmissive действие в отношении инициации полового созревания у животных. Роль данного гормона в регуляции метаболизма и репродуктивной функции у человека, к сожалению, окончательно не выяснена. По этой причине данные об уровне лептина при овариальной гиперандрогении в сочетании с инсулинорезистентностью и представления о его роли в развитии этих изменений весьма противоречивы.

Большинство исследователей отводят лептину ведущую роль в развитии ожирения. Однако последние исследования позволяют предположить участие лептина в метаболических и нейроэндокринных процессах, характерных для кахексии, нервной анорексии и неспецифических расстройств аппетита.

Уровень лептина в сыворотке повышается при увеличении массы жировой ткани, причем его продукция в подкожной жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо. Уровень лептина отражает не только количество накопленного жира, но также нарушения энергетического обмена: при голодании он значительно снижается, при переедании — повышается.

Eliman и Marcus из Huddinge University Hospital (Швеция, Стокгольм) на группе здоровых добровольцев показали, что время приема пищи и промежутки между этими приемами являются важным фактором, определяющим дневной ритм выработки лептина. Так, уровень лептина в сыворотке крови достоверно повышался перед каждым приемом пищи. Причем повышение выработки гормона в ответ на стандартную пищу был больше в вечернее время или после продолжительного (48 ч) голодания. Во время 48-часового голодания уровень лептина снижался на 60% от исходного и суточных (в течение дня) различий не наблюдалось.

Согласно результатам исследования, проведенного Brzechffa и соавт. (1996), значительная часть женщин в популяции с СПКЯ имеет уровень лептина выше, чем ожидалось с учетом их ИМТ, свободного тестостерона, чувствительности к инсулину. С другой стороны, последние работы в этой области не показали существенных различий уровней лептина в исследуемых группах при СПКЯ и в группах контроля. Кроме того, было установлено, что на содержание лептина не оказывают влияние базальный уровень инсулина, содержание гонадотропинов и половых стероидов. Однако Zachow и Magffin (1997), принимая во внимание данные о наличии мРНК рецепторов лептина в овариальной ткани, продемонстрировали прямое действие указанного гормона на стероидогенез клеток гранулы крыс *in vitro*. При этом было показано дозозависимое подавляющее действие лептина на ИФР-1, потенцированное увеличением ФСГ-стимулированного синтеза эстрадиола клетками гранулы. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что повышение уровня лептина у лиц с ожирением может противодействовать созреванию доминантного фолликула и овуляции. Весьма интересными являются данные Spicer и Franciso (1997), свидетельствующие о том, что лептин в нарастающих концентрациях (10–300 нг/мл) ингибирует инсулинзависимую продукцию эстрадиола и прогестерона в культуре клеток гранулы. Этот эффект обусловлен наличием специфических сайтов связывания для лептина. По аналогии с этим можно предположить, что высокий уровень лептина может снижать чувствительность у других тканей-мишеней к действию эндогенного инсулина, приводя к развитию ИР при ожирении.

Благодаря исследованиям последних лет стало ясно, что лептин играет важную роль не только в развитии ожирения, но и в других сложных метаболических и нейроэндокринных процессах.

Сейчас внимание ученых направлено на изучение таких сложных процессов, как адаптация организма к голоданию и регуляция центров голода и насыщения, развитие резистентности к лептину при ожирении, взаимодействие с периферическими эндокринными органами.

Совсем недавно группой японских и американских ученых был открыт еще один, не менее интересный гормон, синтезируемый адипоцитами, — *адипонектин* (GPR28). Это коллаген — подобный белок, дающий противовоспалительный и антиатерогенный эффект. Адипонектин является продуктом другого гена ожирения — *apM1*, который локализуется на хромосоме 3q27.

Известно, что концентрация адипонектина в плазме крови ниже у женщин с высоким ИМТ ( $> 30$ ), гипертриглицеридемией и гиперинсулинемией. Иными словами, уровень этого гормона снижен у лиц с метаболическим синдромом, а также у больных сахарным диабетом 2-го типа.

В эксперименте на мышах показано важное протективное действие адипонектина на развитие инсулинорезистентности. Адипонектин повышает чувствительность к инсулину, возможно, путем активации липолиза, приводящей к снижению уровня циркулирующих жирных кислот и уменьшению содержания ТГ в печени и мышцах.

Введение адипонектина и лептина нормализует функцию инсулина у абсолютно инсулинорезистентных животных с липоатрофией. Лептин также улучшает инсулинорезистентность и уменьшает гиперлипидемию у людей с этим заболеванием.

Синтез и метаболизм рассмотренных гормонов находятся под влиянием пищевого поведения и его соотношения с физическими нагрузками. С возрастом толерантность к физическим нагрузкам снижается, а объем потребляемой пищи, как правило, остается прежним. Это приводит к накоплению избыточного жира, как следствие — к гиперинсулинемии и развитию сахарного диабета 2-го типа. Учитывая патогенетически обусловленный повышенный риск наличия инсулинорезистентности и ожирения у женщин с СПКЯ, эта группа пациенток нуждается в регулярном контроле показателей углеводного обмена, особенно в старшей возрастной группе.

#### **Современная концепция этиопатогенеза гиперандрогении и инсулинорезистентности**

Сравнительно недавно, в конце прошлого века, была предложена и обстоятельно аргументирована новейшая научная концепция о том, что в патогенезе СПКЯ принимают участие две взаимосвязанные составляющие: 1) *повышенная активность цитохрома P450c17 $\alpha$* , определяющая избыточную продукцию андрогенов в яичниках/надпочечниках; 2) *гиперинсулинемическая инсулинорезистентность*, ведущая к множественным дефектам в регуляции углеводного, жирового, пуринового и других видов обмена веществ. Причем оба этих компонента сопряжены у одной и той же пациентки не случайным образом, а вполне закономерно через единый первичный механизм. Получено множество достаточно убедительных сведений о существовании при СПКЯ единой универсальной энзимной аномалии, которая определяет *избыточное фосфорилирование серина* (вместо тирозина) как в стероидогенных ферментах (17 $\alpha$ -гидроксилазе и C<sub>17,20</sub>-лиаза), так и в субстратах  $\beta$ -субъединицы инсулинового рецептора. Но при этом конечные эффекты такого патологического феномена различаются: активность ферментов стероидогенеза в среднем удваивается, что влечет за собой гиперандрогению (ГА), тогда как чувствительность к инсулину на пострецепторном уровне в периферических тканях почти вдвое снижается, что неблагоприятно отражается на состоянии метаболизма в целом. Более того, реактивный гиперинсулинизм, компенсаторно возникающий в ответ на патологическую резистентность клеток-мишеней к инсулину, способствует дополнительной чрезмерной активации андрогенсинтезирующих клеток овариально-адреналового комплекса, т. е. еще больше потенцирует андрогенизацию организма женщины, начиная с детского возраста.

К началу 90-х годов прошлого века неудовлетворенность клиницистов и исследователей попытками объяснить у девочек множество случаев синдрома гиперандрогении (СГА), дебютирующего в детстве (в препубертатном возрасте) изолированным пубархе (паховым и/или подмышечным оволосением без признаков эстрогенизации), преимущественно первично надпочечниковой патологией, вызвала закономерное разочарование в надежности такой адреналовой модели патогенеза изолированного пубархе (ИП). В отношении абсолютного большинства пациенток (90–97%) господствовавшая до того теория «мягкого» ферментного блока (как причины гиперпродукции надпочечниковых андрогенов) оказалась несостоятельной.

Более того, к этому времени было опубликовано совершенно удивительное наблюдение, согласно которому у детей с ИП, имеющих в условиях стимуляционной пробы с АКТГ гиперергическую реакцию  $17\alpha$ -гидроксипрогестерона и/или дегидроэпиандростерона, сочетающуюся с адекватным выбросом кортизола, данный интерметаболит также избыточно реагирует и на стимуляцию яичникового стероидогенеза люлиберином и его аналогами (нафарелином, леупролидом и др.). Параллельно, при оценке овариальной функции, у этих пациенток выявлена гиперергическая реакция на люлиберин и другие, более активные андрогены — андростендион и тестостерон. Причем эти находки обнаружены не только на момент дебюта ИП, но и в последующие годы — на фоне пубертата.

К сожалению, стало очевидным, что своевременное начало пубертата, как правило, осложняется грубой менструальной дисфункцией и прогрессированием андрогенизации, а еще чуть позднее — к 14–18 годам — манифестацией классических клинико-гормональных и инструментально-морфологических проявлений синдрома поликистозных яичников (СПКЯ).

Поэтому возникает потребность вернуться вновь, но на новых методических подходах, к оценке теории смешанного адренало-овариального происхождения избыточной продукции андрогенов при СПКЯ. Выдающуюся роль в этом вопросе сыграла ныне полностью доказанная теория о том, что парадоксальная гиперпродукция  $\Delta 5$ - и  $\Delta 4$ -стероидов как сетчатой зоной коры надпочечников, так и (синхронно) текальными клетками яичников (в отсутствие блока продукции глюкокортикоидов) связана не с дефицитом каких-либо ферментов стероидогенеза, а, напротив, с их патологически усиленной активностью. Сопоставление реакции всех этих стероидов на стимуляцию АКТГ или ЛГРГ с их базальными уровнями и реакцией кортизола привело к появлению научной концепции о синхронном усилении эффектов сразу двух энзимов —  $17\alpha$ -гидроксилазы и  $C_{17,20}$ -лиазы. Это научное событие, которое по праву можно признать революционным, практически совпало по времени с открытием того, что во всех стероид-продуцирующих эндокринных железах активность обоих ферментов контролируется единым регулятором — цитохромом P450c17 $\alpha$ .

А он, в свою очередь, регулируется (опять-таки и в надпочечниках, и в яичниках параллельно) единым универсальным геном CYP17, локализующимся на 10-й хромосоме (открыт в 1991 г.). Дисрегуляция цитохрома до начала пубертата — в возрасте 5–10 лет — приводит к чрезмерному адренархе, которое клинически проявляется изолированным пубархе (в результате избыточного синтеза дегидроэпиандростерона и андростендиона). Позднее, в пубертатном периоде, на фоне активации гонад адреналовая гиперандрогения уступает место овари-

альной гиперпродукции более активных мужских половых гормонов (тестостерона и др.), вызывающих формирование СПКЯ.

С точки зрения врачей и медико-социальной, наиболее интригующим следствием расшифровки загадки СПКЯ, выступающего, с современных позиций, как самый частый вариант СГА уже с детства, стало обнаружение при данном состоянии, еще в перипубертатном возрасте, лабораторных индикаторов разнообразной патологии углеводного и жирового обмена. Установлено, что при синдроме ИП у девочек уже в столь раннем возрасте имеются маркеры таких метаболических нарушений, которые во взрослой практике получили в свое время название «синдрома X», или (дис)метаболического синдрома. Еще недавно в рамках этого синдрома насчитывали всего четыре грозных для здоровья и продолжительности жизни фактора (ожирение + сахарный диабет + артериальная гипертензия + дислипидемия), из-за чего его образно окрестили «смертельным квартетом». Но сегодня в популяции детей с ИП, девушек-подростков и молодых женщин с СПКЯ и ИП в недавнем препубертатном анамнезе к числу проявлений метаболического синдрома можно отнести уже не менее пяти уточненных признаков, позволяющих условно обозначить его как «ГИПЕР-квинтет, или созвездие семи Г» (рис. 4.1).

В результате бурного прогресса науки в этом направлении и с учетом подтверждения доминирующей роли патогенетического дуэта «инсулинорезистентность + компенсаторная гиперинсулинемия» (ИР + ГИ) в происхождении эндокринно-метаболических нарушений, приводящих к преждевременному старению, данный синдром последним консенсусом Американской ассоциации клинических эндокринологов предложено именовать *синдромом инсулинорезистентности* (апрель 2003 г.)

#### Компоненты синдрома инсулинорезистентности

1. Любая степень интолерантности к глюкозе:
  - Нарушенная глюкоза натощак
  - Нарушенная толерантность к глюкозе
2. Аномальный метаболизм мочевой кислоты:
  - Концентрация мочевой кислоты плазмы крови
  - Ренальный клиренс мочевой кислоты
3. Дислипидемия:
  - Триглицериды (ТГ)
  - Холестерин липопротеинов высокой плотности

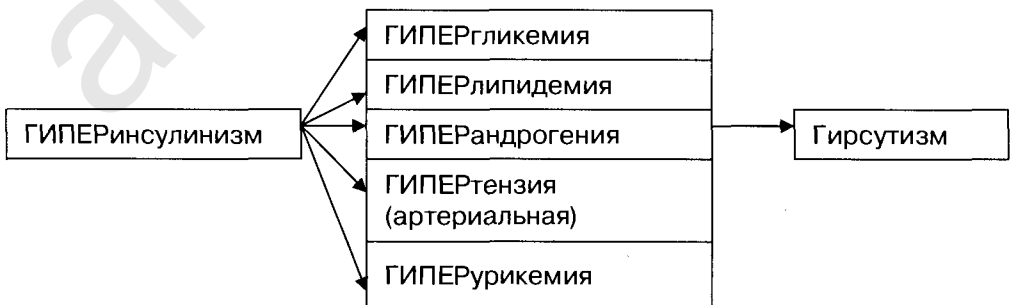


Рис. 4.1. Основные компоненты (дис)метаболического синдрома X, ассоциированного с СПКЯ (по Д.Е. Шилину, 2004)



- Липопротеины низкой плотности (плотные частицы малого диаметра)
  - Постпрандиальная аккумуляция липопротеинов, насыщенных ТГ
4. *Гемодинамические нарушения:*
    - Активность симпатической нервной системы
    - Ренальная ретенция натрия
    - Артериальное давление (50% больных с гипертензией резистентны к инсулину)
  5. *Протромбогенные факторы:*
    - Ингибитор активатора пламиногена-1 (РАI-1)
    - Фибриноген
  6. *Маркеры воспаления:*
    - С-реактивный белок, лейкоциты и др.
  7. *Дисфункция эндотелия сосудов:*
    - Адгезия моноклеарных клеток
    - Концентрация молекул клеточной адгезии в плазме крови
    - Концентрация асимметричного диметиларгинина в плазме крови
    - Эндотелийзависимая вазодилатация

#### **Факторы повышенного риска развития синдрома инсулинорезистентности**

- ◆ Диагностированные кардиоваскулярные заболевания, артериальная гипертензия, **синдром поликистозных яичников**, неалкогольный жировой гепатоз или черный акантоз
- ◆ Отягощенная семейная наследственность по сахарному диабету 2-го типа, артериальной гипертензии или кардиоваскулярным заболеваниям
- ◆ Отягощенный анамнез по гестационному диабету или патологии углеводного обмена
- ◆ Некавказоидная раса
- ◆ Сидячий образ жизни
- ◆ Индекс массы тела  $> 25 \text{ кг/м}^2$  (или окружность живота  $> 100 \text{ см}$  для мужчин,  $> 87,5 \text{ см}$  для женщин)
- ◆ Возраст  $> 40$  лет

#### **Идентификация нарушений при синдроме инсулинорезистентности**

1. Триглицериды  $> 150 \text{ мг/дл}$  ( $1,74 \text{ ммоль/л}$ )
2. Холестерин липопротеинов высокой плотности:
  - Мужчины  $< 40 \text{ мг/дл}$  ( $1,0 \text{ ммоль/л}$ )
  - Женщины  $< 50 \text{ мг/дл}$  ( $1,3 \text{ ммоль/л}$ )
3. Артериальное давление  $> 130/85 \text{ мм рт.ст.}$
4. Гликемия:
  - Натощак  $110\text{--}125 \text{ мг/дл}$  ( $6,1\text{--}6,9 \text{ ммоль/л}$ )
  - Через 120 мин после нагрузки глюкозой  $140\text{--}200 \text{ мг/дл}$  ( $7,8\text{--}11,1 \text{ ммоль/л}$ )

Оказалось, что уже в возрасте до 10 лет у девочек с СПКЯ, формирующимся под маской изолированного пубархе (ИП), возникают первые отчетливые лабораторные признаки ИР + ГИ. Последние, по мере взросления девочек и вступления в пубертат, активно прогрессируют, чем определяют последующую манифестацию клинических признаков нечувствительности тканей к инсулину (в виде известных вариантов интолерантности к глюкозе и нарушений липидного обмена). Все это сочетается с нарастанием проявлений гиперандрогении. Мож-

но признать, что юные пациентки (с «мягкой» андрогенизацией — синдромом ИП) практически не отличаются по наличию патологической рецепции инсулина от взрослых больных (с осложненной гиперандрогенией — в виде классически сформированного СПКЯ). Причем так же, как и у больных старшего возраста, для начальной стадии в детстве рефрактерность инсулиновых рецепторов характерна для абсолютного большинства девочек с ИП независимо от наличия ожирения.

Таким образом, на сегодняшний день практически не вызывает сомнений неслучайное сочетание при функциональных (неопухолевых) вариантах СГА, с одной стороны, смешанной (адренало-овариальной, комбинированной) гиперандрогении, а с другой — ИР + ГИ. Поначалу существовали попытки придать этому тандему характер взаимной обусловленности и обосновать причинно-следственную связь. Одни авторы находили аргументы в пользу первичности гиперандрогении, которая разными способами может влиять на передачу инсулинового сигнала на рецептор клеточной мембраны в инсулинзависимых тканях или искажать его эффекты на пострецепторном уровне в клетке. Другими исследователями получены не менее убедительные данные о первичной роли инсулинорезистентности в стероидосинтезирующих клетках. Через механизм гиперинсулинизма и путем локального повышения продукции инсулиноподобных ростовых факторов она усиливает чувствительность надпочечников к АКТГ, а гонад — к ЛГ и тем самым запускает гиперпродукцию андрогенов. Но теперь более убедительно звучат сведения о том, что первичная иницирующая роль отсутствует у обоих участников ансамбля «СГА и ИР+ ГИ»: они способны взаимно утяжелять течение конкурентной патологии, но не обуславливают возникновение и развитие друг друга.

Новейшим достижением в этой бурно развивающейся научной концепции является серия доказательств, связывающих два параллельно текущих патологических процесса в единый патогенетический узел манифестации «СГА и ИР + ГИ» при СПКЯ. Речь идет о том, что, как в структуру цитохрома P450c17 $\alpha$  (и надпочечников, и половых желез), так и в состав инсулинового рецептора (его  $\beta$ -субъединицы) входит аминокислота серии, избыточное фосфорилирование которой серинтреонинкиназой (цАМФ-зависимой протеинкиназой С) вызывает: 1) повышение активности стероидогенного цитохрома, запускающее манифестацию адренало-овариальной гиперандрогении и каскад последующих репродуктивных аномалий; 2) снижение чувствительности инсулинового рецептора, приводящее к формированию ИР + ГИ и широкого спектра эндокринно-дисметаболических осложнений.

Примечательно, что все эти события закладываются, по-видимому, еще раньше — на этапе пренатального созревания плода. Как оказалось, девочки с препубертатным ИП, гиперандрогемией и гиперинсулинизмом (а их в структуре синдрома как минимум около половины) отличаются от здоровых сверстниц и пациенток с ИП без гиперинсулинизма существенно более низкой массой тела при рождении и наличием иных признаков задержки внутриутробного развития.

Таким образом, за последние 10–15 лет мировой науке удалось расшифровать множество тонких механизмов синдрома ИП, раскрыть многие его секреты и по-новому взглянуть на его естественную эволюцию и формирование СПКЯ,

от которого в мире сегодня страдает каждая двадцатая женщина детородного возраста (около 5%). Пожалуй, единственной загадкой феномена ИП становится новый вопрос — о причинах пренатальной индукции фетальной задержки развития и избыточного фосфорилирования серина (избыток фактора некроза опухолей (ФНО)? дефект ядерных рецепторов PPAR- $\gamma$ ? липотоксичность жирных кислот? другие факторы?). Вопросы о первичных механизмах внутриутробного репрограммирования созревания, роста и последующих гормонально-метаболических последствий также предстоит решать в перспективе. Но, судя по многочисленным гипотезам, возникшим по данной проблеме уже сегодня, патогенез этого феномена будет расшифрован в ближайшие годы.

Прогресс в области теоретической и практической гемостазиологии позволил по-новому взглянуть на проблему бесплодия у пациенток с СПКЯ, особенно у женщин с метаболическим синдромом (МС) и СПКЯ. Генетические формы тромбофилии очень распространены и весьма характерны для МС. Наличие генетических форм тромбофилии, особенно их сочетание с антифосфолипидным синдромом, однонаправленность действия различных форм тромбофилии может быть причиной клинически не диагностированных ранних преембрионических потерь. Характерно, что у женщин с гомозиготным полиморфизмом PAI-1 4G/4G, синдромом поликистозных яичников 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 преембрионических потерь) при СПКЯ и МС, помимо эндокринных причин, крайне важную роль играет наличие одновременно высокого уровня PAI-1. Ранние преембрионические потери в основном связаны с дефектами имплантации плодного яйца. Процесс имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатым процессом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракриной регуляцией, который объективно нарушается при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания. К таким нарушениям относятся дефициты протеина С, протеина S, АТ III, мутация фактора V Leiden, мутация MTHFR C677T, мутация протромбина, дефицит гепарин-кофактора II, дефицит протромбина, плазминогена, полиморфизм гена PAI-1, фактора XII, дисфибриногенемия, синдром липких тромбоцитов и некоторые другие.

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.

После оплодотворения зигота активно делится, на 6-й день после овуляции происходит первый контакт образовавшейся бластоцисты с эпителием матки, на 7-й день начинается прикрепление и инвазия. Между 10-м и 13-м днем после овуляции между пролиферирующими клетками трофобласта начинают образовываться лакуны, которые в дальнейшем будут увеличиваться, сливаться и преобразовываться в межворсинчатое пространство плаценты. Именно с этого момента начинается активный контакт с плазмой матери, а значит и циркулирующими антифосфолипидными антителами (АФА). К 21-му дню после овуляции ворсины трофобласта уже достаточно васкуляризованы и можно кон-

статировать факт установления маточно-плацентарного кровотока. Факторы, обеспечивающие инвазию трофобласта и нормальное развитие плаценты на ранних стадиях очень многообразны: факторы роста, цитокины, интегрин, молекулы адгезии, антигены комплекса гистосовместимости (преимущественно 1-го класса) и др.

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активатора плазминогена типа 1 (РАI-1), тканевого фактора (ТФ) и снижение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типа (t-РА и u-РА), снижение металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора-эндотелина-1. Эти физиологические механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса предотвращают образование геморрагий при дальнейшей инвазии трофобласта.

Со своей стороны бластоциста синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типа (t-РА и u-РА) и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их излишний синтез, в свою очередь, регулируется хорионическим гонадотропином (ХГ). «Дозированное» разрушение матрикса происходит с помощью ферментов, выделяемых бластоцистой. Клетки эндометрия, которые содержат определенное количество экстравакулярного 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 пр. могут непосредственно влиять на полноценность имплантации. С точки зрения влияния тромбофилии наиболее ярким примером являются полиморфизм РАI-1 и другие генетически обусловленные дефекты фибринолиза с повышением уровня РАI-1, гиперфибриногенемией и АФА.

В условиях гипофибринолиза (как в результате полиморфизма РАI-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 же рассматривать этот вопрос в контексте перечня неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), то, с нашей точки зрения, помимо не учета тромбофилии, дополнительно негативную роль играет вспомогательная терапия с массивной гормонотерапией.

В ряде случаев у пациенток с диагнозом бесплодия могут иметь место ранние презембрионические потери, которые клинически маскируются нерегулярным менструальным циклом.

Если при этом еще имеет место и циркуляция АФА, то это усугубляет ситуацию. Антифосфолипидные антитела (АФА) многосторонне, напрямую или опосредованно, влияют на процесс имплантации и ранние эмбрионические стадии. Эффекты АФА чрезвычайно многообразны в отличие от изолированной формы генетической тромбофилии, что обусловлено, по-видимому, большой

гетерогенностью различных антител, объединенных общим термином «антифосфолипидные антитела». Именно поэтому наиболее неблагоприятен прогноз при сочетании антифосфолипидного синдрома (АФС) с генетической тромбофилией: в таких случаях протромботическая тенденция становится непропорционально выше и реализация возможна не только в форме тромботического поражения микроциркуляции и синдрома потери плода (СПП), но и в форме макротромбозов.

Влияя на синтез PAI-1 и ТФ (повышая их экспрессию), АФА усиливают протромботические механизмы и потому десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что может вести к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта. Самые последние исследования с использованием моноклональных антител к фосфолипидам (ФЛ) показали, что АФА напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта. Инвазия трофобласта в спиральные артерии связана с продукцией ацетилглицеринового эфира фосфатидилхолина. Этот процесс также нарушается при наличии АФА. В эксперименте человеческие поликлональные антикардиолипиновые антитела (АКА) ингибируют выделение ХГ из эксплантов плаценты. Поверхность эмбриона должна обладать определенным зарядом и специфической конфигурацией поверхностных гликопротеидов, что обеспечивает его частичную адгезивность. АФА же могут изменять поверхностные характеристики предимплантационного эмбриона: как заряд, так и конфигурацию.

Исследования последних лет показали, что в процессе дифференцировки трофобласта одновременно с экстернализацией фосфотидилсерина (ФС) (переход ФС на наружную поверхность клеточной мембраны) происходит выработка аннексина V (антикоагулянтный плацентарный протеин-1, сосудистый антикоагулянт альфа), естественного антикоагулянта, характеризующегося высокой специфичностью связывания с ФС. Средство аннексина V к отрицательно заряженным ФЛ в 1 тыс. раз сильнее, чем протромбина или фактора Ха. Аннексин V обладает мощной антикоагулянтной способностью *in vitro* и значительно пролонгирует фосфолипид-зависимые реакции коагуляции. Причина антикоагуляционного эффекта заключается в способности белков вытеснять протеины коагуляции с фосфолипидных поверхностей. Представляет интерес гипотеза, согласно которой аннексин V формирует гроздь 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. Таким образом, он покрывает ФС, вытесняя факторы свертывания по типу «ковра», оказывая местный антикоагулянтный эффект. АФА в присутствии  $\beta_2$ -гликопротеина 1 нарушают локальную антикоагулянтную активность аннексина V.

Унифицированная гипотеза АФА-опосредованных тромбозов, предложенная Rand и соавт., подразумевает разрушение аннексина V-щита. Тромбофилия является следствием 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. АФА, связываясь с высокой аффинностью с фосфолипидами, или протеин — фосфолипидными комплексами, которые могут содержать  $\beta_2$ -гликопротеин 1, 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, высокая аффинность которых является следствием формирования бивалентных комплексов с  $\beta_2$ -гликопротеином 1 на поверхности фосфолипидной мембраны. Антитела, которые связываются 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.

Таким образом, возможны следующие механизмы снижения поверхностной концентрации аннексина V: 1) АФА блокирует транспорт аннексина V на поверхность апикальной мембраны трофобласта; 2) АФА удаляет аннексин V с поверхности трофобласта с последующим его протеолитическим разрушением.

Казалось бы, возникает парадокс — если АФА могут удалять и ингибировать связывание с отрицательно заряженными ФЛ аннексина V, почему они не оказывают аналогичное действие на связывание ФЛ с протромбином и FXa. По всей видимости, молекулы аннексина V образуют на поверхности трофобласта межмолекулярные комплексы с множеством соединений по типу «ковра». АФА нарушают эти связи и удаляют аннексин V с гораздо большей поверхности, чем способны покрыть сами, оставляя места для связывания с протромбином.

Таким образом, повреждающее действие может осуществляться АФА несколькими путями: изменяются адгезивные характеристики предимплантационного эмбриона; нарушается слияние синцития; снижается глубина инвазии трофобласта; подавляется продукция ХГ; усиливаются тромботические тенденции за счёт предоставления матриц для реакций свертывания. Последний момент объясняет положительный эффект от антикоагулянтной терапии с самых ранних сроков беременности. Эти механизмы также позволяют объяснить неудачные попытки искусственного оплодотворения и пересадки эмбриона у женщин с АФА.

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. Другой нозологией, также ассоциирующейся с повышением концентрации PAI-1 в плазме, является сахарный диабет 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.

Основным объединяющим фактором для МС и СД 2-го типа, является инсулинорезистентность и, соответственно, гиперинсулинемия, помимо нарушения липидного обмена.

Источником PAI-1 в условиях ИР может быть жировая ткань, в основном стромальные клетки висцеральной жировой ткани, этот факт также объясняет повышение PAI-1 при метаболическом синдроме. Обнаруженная прямая корреляция между плазменным уровнем PAI-1 и стеатозом печени свидетельствует, что печень также вовлечена в процесс избыточного синтеза PAI-1 при инсулинорезистентности. Sneider и Sobel (1990) обнаружили, что инсулин и инсулиноподобный фактор роста типа 1 влияют на синтез PAI-1 и обладает синергическим эффектом на экспрессию PAI-1. Эти результаты соответствуют гипотезе, согласно которой ГИ может нарушать фибринолитическую активность и тем самым способствовать атеросклерозу.

Механизмы, влияющие на секрецию PAI-1, остаются недостаточно изученными. Причинами приобретенного увеличения уровня PAI-1 могут быть инсулин, липополисахарид, IL-1, ЛПОНП, свободные жирные кислоты, глюкоза, ангиотензин II, глюкокортикоиды, а также воспалительные цитокины ФНО- $\alpha$  и TGF- $\beta$ . IL-6, продуцируемый жировой тканью, прямо стимулирует синтез фибриногена в печени. Кроме того, при ожирении повышаются уровни факторов VIII и/или VII. Инсулин прямо стимулирует синтез PAI-1 в печени и, опосредованно, в эндотелии сосудов. Риск тромбоза во много раз увеличивается при одновременном повышении уровня PAI-1 и дефицита протеина S.

Присутствие одновременно всех этих факторов повышает риск сосудистых осложнений у лиц с ожирением и ИР. Следует отметить, что, по предварительным данным, у женщин с СПКЯ и инсулинорезистентностью отмечается достоверно чаще полиморфизм гена PAI-1 «675 4G/4G», что дополнительно обуславливает повышение уровня PAI-1 и риск как сосудистых заболеваний (в первую очередь атеросклероза), так и тромбозов и тромбоэмболий.

Это ставит определённые трудности при введении женщин с СПКЯ, 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. Это повышает риск ранних (на преэмбрионической или ранней эмбрионической стадии) и поздних выкидышей и приводит к другим нарушениям репродуктивной функции женщины, не говоря о риске тромботических осложнений.

#### 4.2.1.2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СПКЯ

С точки зрения классической терминологии, СПКЯ характеризуется двумя облигатными признаками: а) хронической ановуляторной дисфункцией яичников, что приводит к двустороннему увеличению размеров яичников с утолщением и склерозом белочной оболочки; эти изменения проявляются нарушением менструальной функции — олигоменореей, аменореей, однако не исключается и развитие метроррагии; нарушения фолликулогенеза приводят к развитию ановуляторного первичного или вторичного бесплодия; б) симптомокомплексом гиперандрогении, имеющей отчетливые клинические (чаще всего) и/или гормональные проявления.

Наряду с этим новейшая модель патогенеза СПКЯ позволила существенно уточнить и расширить представления о клинической картине заболевания. Наряду с описанными чикагскими гинекологами I.F. Stein и M.L. Leventhal поч-

ти 70 лет назад (1935) классическими *признаками гиперандрогении*, у большинства пациенток, с учетом новейших представлений, имеются разнообразные *(дис)метаболические нарушения вследствие гиперинсулинизма*, которые впервые начали выявлять уже более 20 лет назад благодаря пионерским работам исследователей из Мемфиса G. A. Burghen и соавт. (1980).

### **Симптомы патологической андрогенизации**

Клиника гиперандрогении состоит из немногочисленных симптомов: 1) гиперандрогенная дермопатия (со стороны кожи и ее придатков) — гирсутизм с перипубертата, изолированное пубархе до пубертата, жирная себорея, андрогенные угри, андрогенная алопеция; 2) симптомы вирилизации (со стороны вторичных половых признаков) — клиторомегалия, ларингомегалия и/или баринофония, «атрофия молочных желез»?); 3) андройдный морфотип (со стороны третичных половых признаков) — андройдные пропорции скелета (транзиторное ускорение роста у детей, а в финале — низкорослость), андройдное ожирение, «гипермаскулярный тип»?). Но в зависимости от тяжести процесса общий облик больных может существенно различаться. При СПКЯ, формирующемся за счет сравнительно невысокой гиперпродукции преимущественно не самых агрессивных андрогенов, обращает внимание семиотика только гиперандрогенной дермопатии — без вирилизации. Это принципиально отличает его от случаев крайне тяжелой андрогенизации при вирилизирующих опухолях яичников и надпочечников, имеющих совсем иное нозологическое происхождение.

*Гирсутизм*, или избыточный рост волос, на андрогензависимых областях тела является наиболее типичным проявлением гиперандрогении. Источником повышенной продукции андрогенов являются яичники и/или надпочечники и другие экстраовариальные факторы. Избыточный синтез тестостерона происходит под влиянием повышенных базальных концентраций ЛГ или в результате гиперреакции тека-клеток на нормальные уровни ЛГ, поскольку примерно у 30% больных СПКЯ гонадотропная функция не изменена. Кроме избыточной продукции тестостерона в яичниках, при СПКЯ имеются и другие источники гиперандрогении. Показано, что у большинства больных СПКЯ независимо от массы тела имеет место инсулинорезистентность и, как следствие, гиперинсулинемия. Инсулин непосредственно участвует в синтезе тестостерона, активируя ИФР-1; опосредованно усиливает ЛГ-зависимый синтез андрогенов в яичниках; подавляет синтез СССГ в печени, повышая в крови концентрацию биологически активного свободного тестостерона. Таким образом, гиперинсулинемия усугубляет гиперандрогению у инсулинрезистентных пациенток с СПКЯ, что клинически проявляется выраженным гирсутизмом. У больных с избыточной массой тела жировая ткань становится еще одним источником синтеза тестостерона, количество которого положительно коррелирует с ИМТ. На степень выраженности гирсутизма влияет не только абсолютное количество андрогенов в крови, но и особенности их периферического метаболизма. Метаболизм тестостерона в его биологически активную форму дигидротестостерон (ДГТ) происходит на уровне рецепторов волосяных фолликулов сальных желез под влиянием фермента 5 $\alpha$ -редуктазы, от активности которого во многом зависят клинические проявления. Поэтому степень выраженности гирсутизма не коррелирует с уровнем андрогенов в крови. Однако у инсулинрезистентных



больных СПКЯ все механизмы гиперандрогении оказывают синергичный эффект, поэтому клинические проявления ГА более выраженные, в отличие от других причин гирсутизма, в том числе и идиопатических. Шкала Ферримэна — Голлвея позволяет в течение минуты оценить в баллах тяжесть гирсутизма. Эта методика используется в мировой практике уже более 40 лет, завоевав за это время всеобщее признание. По шкале легко подсчитывается показатель так называемого *гормонального числа* (4-балльная оценка в 9 андрогензависимых зонах — верхняя губа, подбородок, спина, поясница, грудь, верхняя часть живота, нижняя часть живота, плечо, бедро). Оно, как правило, намного точнее отражает андрогенную насыщенность пациентки, чем концентрация в сыворотке крови тестостерона, который в отечественной лабораторной практике доступен для измерения только в суммарном количестве — в виде общего тестостерона. Хорошо известно, что последний даже при выраженной патологии может оставаться в пределах референтной нормы (за счет снижения уровня биологически неактивной фракции гормона, связанной с транспортным белком — тестостерон-эстрадиолсвязывающим глобулином (ТЭСГ)). Тогда как результат визуальной скрининг-диагностики по гормональному числу Ферримэна—Голлвея справедливо заслуживает большего доверия, поскольку в научном плане уже неоднократно была показана прямая корреляция величины данного маркера с концентрацией свободных андрогенов. Именно свободная фракция тестостерона и определяет тяжесть процесса, поэтому с точки зрения практики, гормональный балл оценки гирсутизма клинически более приемлем как «зеркало гиперандрогении», чем общая концентрация андрогенов.

**Андрогенная алопеция** — надежный диагностический маркер вирильных вариантов синдрома гиперандрогении (СГА). Как и другие типы эндокринного облысения, она носит диффузный, а не очаговый (гнездный) характер. Но в отличие от облысения при других заболеваниях желез внутренней секреции (первичном гипотиреозе, полигландулярной недостаточности, пангипопитуитаризме и др.), андрогенной алопеции присуща определенная динамика. Как правило, она манифестирует выпадением волос в височных областях (билатеральная битемпоральная алопеция с формированием симптомов «височных залысин» или «залысин тайного советника» и «вдовьего пика»), а затем распространяется на теменную область (париетальная алопеция, плешивость). Особенности синтеза и обмена андрогенов в перименопаузальном периоде объясняется то, что до 13% женщин в этом возрасте имеют «вдовый пик» или более выраженные формы облысения в отсутствие других признаков СГА.

С другой стороны, плешивость как грозный показатель тяжелого течения СГА чаще наблюдается и быстрее формируется (иногда опережая гирсутизм) именно в этой возрастной группе, что требует исключения андрогенпродуцирующей опухоли.

### **Симптомы инсулинорезистентности и гиперинсулинизма**

1. Классические проявления *патологии углеводного обмена* (нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет 2-го типа). При СПКЯ сочетание гиперандрогении и инсулинорезистентности, названное R. Barbieri и соавт. в 1988 г. синдромом HAIR (hyperandrogenism and insulin resistance), встречается чаще всего. Даже среди подростков с формирующимся СПКЯ инсулинорезистентность выявляется путем стандартного глюкозотолерантного теста с 75 г

глюкозы примерно в трети случаев (преимущественно по типу НТГ), а в более старшем возрасте — более чем у половины (55–65%), причем к 45 годам частота диабета может составлять 7–10% против 0,5–1,5% в популяции ровесниц. Следует отметить, что недавно по результатам шести проспективных исследований именно у пациенток с СПКЯ и НТГ, впервые выявленные в молодом возрасте, четко доказана акселерация явного диабета. Так, частота последующей трансформации НТГ в СД составила при СПКЯ 372 случая на 1 тыс. человеколет наблюдения за 10 лет, что в 4–10 раз больше, чем при НТГ без СПКЯ даже у индейцев племени пима, имеющих этническую сверхпредрасположенность к диабету (36–87 случаев). Особенно часто интолерантность к углеводам прогрессирует в сторону явной патологии у тех, кто достигает крайней степени ожирения и имеет *отягощенный по диабету семейный анамнез*.

2. Сравнительно редко (лишь в 5% случаев) дуэт HAIR сочетается с третьим элементом — наиболее типичной клинической стигмой инсулинорезистентности в виде *acanthosis nigricans* — и обозначается как синдром HAIR-AN. *Черный акантоз (acanthosis nigricans)* — это папиллярно-пигментная дистрофия кожи, проявляющаяся гиперкератозом и гиперпигментацией (преимущественно на шее, в подмышечной и паховой областях). Особенно выражен этот признак на фоне крайних степеней ожирения, и, наоборот, по мере похудения и коррекции чувствительности к инсулину интенсивность акантоза со временем ослабевает.

3. *Массивное ожирение и/или перераспределение* подкожной жировой клетчатки по андроидному типу (абдоминальному, типа «яблока»): индекс массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии более 87,5 см, а ее отношение к окружности бедер более 0,8.

В многочисленных исследованиях было показано, что СПКЯ часто сопутствует ожирению. У 38,4% женщин с СПКЯ индекс массы тела, определяемый как отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенных в квадрат, больше 25 кг/м<sup>2</sup>.

Дискутируется вопрос о генезе ожирения при СПКЯ. В период пубертата в норме имеет место физиологическая инсулинорезистентность, возможно как результат повышения уровня гормона роста, способствующего усиленному росту организма в этот период. У девочек с СПКЯ это осложняется предрасположенностью к ожирению, возможно за счет наследственного дефекта трансдукции инсулинового сигнала. При увеличении веса ожирение само по себе усугубляет имеющиеся инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, что приводит к более выраженному проявлению клинических симптомов. Гиперинсулинемия при ожирении также возможная причина олигоменореи, характерной для женщин с ожирением и СПКЯ, т. к. доказана обратная зависимость между уровнем сывороточного инсулина и длительностью менструального цикла. В результате этих исследований было доказано, что ожирение приводит к ухудшению клинического и эндокринного статуса пациенток с СПКЯ. Причем большую роль играет не абсолютная масса тела, а характер распределения жировой ткани. Так, висцеральный тип ожирения (мужской, центральный, андроидный или кушингоидный — все это синонимы) характеризуется накоплением жировой ткани в области плечевого пояса, передней брюшной стенке и мезентерии внутренних органов. Висцеральный тип ожирения усугубляет состояние инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ, что связано с биохимическими особенностями

висцеральной жировой ткани: она очень чувствительна к липолитической стимуляции и слабо реагирует на антилиполитический эффект инсулина. В настоящее время для определения типа распределения жировой ткани используют измерение отношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ). Если этот индекс составляет более 0,85, можно с большой достоверностью говорить о висцеральном типе ожирения и рекомендовать тестирование на инсулинорезистентность. Редукция веса на фоне низкокалорийной диеты и физических нагрузок приводит к нормализации биохимических и клинических проявлений инсулинорезистентности, и должны быть включены в комплекс лечения женщин с СПКЯ.

4. Наличие в допубертатном анамнезе *изолированного пубархе* — первого признака дебюта андрогенизации в виде полового оволосения до начала эстрогенизации грудных желез, особенно в сочетании с *дефицитом массы тела при рождении*.

#### **Дислипидемия и кардиоваскулярные заболевания**

Эпидемиологические исследования последних лет подчеркивают большое значение дефицита эстрогенов в развитии заболеваний сосудов сердца и головного мозга. Уровень смертности от ССЗ в России у женщин старше 50 лет (63%) превышает данный показатель у мужчин (53%).

Стенокардия, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения — заболевания, обусловленные атеросклерозом, до определенного возраста у женщин возникают реже, чем у мужчин. Затем частота этих заболеваний, также как и смертность от них, у женщин и мужчин сравнивается. Переломным моментом между периодами с относительно низкой и высокой вероятностью появления атеросклероза коронарных, мозговых и периферических сосудов является наступление менопаузы — прекращение функции яичников.

Среди предполагаемых факторов, обеспечивающих защиту женщин до менопаузы, выделяют следующие:

- ◆ естественные уровни женских половых гормонов во время нормального менструального цикла;
- ◆ регулярные кровопотери и как следствие этого меньший показатель гематокрита и вязкости крови у женщин в репродуктивный период;
- ◆ меньшая масса тела у более молодых женщин, дающая меньшую резистентность к инсулину и более низкий уровень инсулина в крови.

Женщины с СПКЯ входят в группу риска по ССЗ задолго до наступления менопаузы. Гормональный дисбаланс, сопровождающийся гиперандрогенией и различными нарушениями цикла, ожирение в сочетании с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией — грозные предвестники нарушений липидного обмена и артериальной гипертензии.

Полагают, что у женщин с СПКЯ имеется повышенный риск для развития сердечно-сосудистых заболеваний, основанный на наличии нескольких факторов риска, которые предрасполагают к развитию сердечной патологии. Эти факторы включают в себя нарушение толерантности к глюкозе, мужской тип ожирения, гиперандрогению, дислипидемию и артериальную гипертензию. Было обнаружено, что в группе женщин с СПКЯ достоверно выше уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, ТГ, чем в группе контроля.

Чтобы установить, мог ли риск развития сердечно-сосудистых заболеваний проявляться клинически при СПКЯ, было проведено сравнение ультрасоно-

графии сонных артерий у пациенток с СПКЯ и контрольной группой. Толщина интимы и средней оболочки сонных артерий, которая прямо коррелирует с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, была значительно больше у пациенток с СПКЯ, чем в группе контроля.

Существуют ретроспективные исследования, которые указывают на то, что женщины с СПКЯ (или, по крайней мере, с признаками СПКЯ) имеют выраженные изменения в коронарных артериях. Было обнаружено, что у женщин с коронарной болезнью сердца (КБС) в пременопаузе и постменопаузе, подвергавшихся зондированию сердца, с большей вероятностью встречается гирсутизм, диабет и артериальная гипертензия вместе с предшествующей коронарной болезнью сердца. В другом исследовании, в котором применялось статистическое моделирование факторов риска, было установлено, что женщины с СПКЯ имели значительно больший риск инфаркта миокарда в сравнении с группой контроля. Современная литература ясно указывает, что женщины с СПКЯ имеют совокупность факторов риска, которые приводят к ранней заболеваемости и смертности в отношении заболеваний сердца.

Несмотря на данные, заставляющие задуматься о значительном риске сердечно-сосудистых заболеваний, показатель фактической смерти от поврежденных миокарда (ИМ) должен еще быть установлен. В двух исследованиях, в которых изучалось в течение большого промежутка времени состояние здоровья у 786 женщин с СПКЯ, был установлен высокий риск развития коронарной болезни сердца у этих женщин, но заболеваемость и смертность не отличались от таковых показателей группы контроля, аналогичных по возрасту.

Следует отметить, что, по предварительным данным, у женщин с СПКЯ и инсулинорезистентностью отмечается достоверно чаще полиморфизм гена PAI-1 «675 4G/4G», что дополнительно обуславливает повышение уровня PAI-1 и риск как сосудистых заболеваний (в первую очередь атеросклероза), так и тромбозов и тромбоземболий. В настоящее время стало известно, что подавление фибринолиза в условиях инсулинорезистентности также обусловлено повышением другого ингибитора фибринолиза — TAFI-ингибитора внешнего пути свертывания.

В условиях физиологической нормы уровень PAI-1 «подчиняется» циркадным ритмам: с повышением концентрации в поздние утренние часы. Это коррелирует с большой частотой острых инфарктов миокарда, 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 инфаркта миокарда 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 инсулинорезистентностью 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, кроме того, является независимым фактором тромбофилии.

При изучении результатов клиновидной резекции яичников у женщин с СПКЯ через 20–30 лет после операции установлено, что с возрастом у них

спонтанно восстанавливается регулярный менструальный цикл, а менопауза наступает несколько позже, чем в контрольной группе здоровых женщин. Сопровождающая это заболевание гиперандрогения также имеет тенденцию к нормализации уровня тестостерона в возрасте 42–47 лет с последующим его повышением в более старшей возрастной группе, что может являться дополнительным фактором риска нарушения метаболизма и развития сердечно-сосудистой патологии.

Гиперандрогения вносит особый вклад в патогенез развития абдоминального ожирения и в особенности висцерального у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ. Висцеральная жировая ткань обладает высокой гормонально-метаболической активностью, в связи с чем при висцеральном ожирении возникают изменения основных обменных процессов, приводящих к возникновению гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и нарушению толерантности к глюкозе. На фоне развившейся инсулинорезистентности инсулин действует как атерогенный гормон, способствующий увеличению синтеза триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) печенью и ингибированию элиминации этих липопротеинов (ЛП) из кровеносного русла, что сопровождается закономерным увеличением уровня ТГ и ускорением превращения в кровотоке ЛПОНП в наиболее атерогенные частицы — липопротеины низкой плотности (ЛПНП), а также замедлением образования ЛПВП. Сочетание подобных факторов способствует раннему развитию атеросклероза, коронарной болезни сердца (КБС), сахарного диабета 2-го типа и снижению общей продолжительности жизни.

Нарушения липидного обмена при СПКЯ характеризуются значительным повышением циркулирующего общего холестерина, ХС-ЛПНП, ТГ в сравнении с контрольной группой. И, напротив, уровни ХС-ЛПВП и ЛПВП в сыворотке крови значительно ниже у женщин с СПКЯ, чем у здоровых женщин. Несмотря на то, что данный липидный профиль может быть при СПКЯ независимо от наличия нескольких факторов риска, влияние этих факторов на обмен липидов может быть существенным. Ряд исследований явно продемонстрировали, что ожирение и нарушение толерантности к глюкозе связаны с неблагоприятным липидным профилем.

Независимо от механизмов, которые приводят к нарушению липидного обмена при СПКЯ, у этих пациенток имеется повышенный риск образования атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах. В результате действия печеночной триглицеридлипазы, липопротеиды очень низкой и промежуточной плотности превращаются в холестерин липопротеидов низкой плотности. Триглицеридлипаза печени также ответственна за превращение богатых холестерином ЛВП2 в бедные холестерином ЛВП3. Несмотря на то, что атерогенные свойства ХС-ЛПНП доказаны, существуют данные, которые говорят о том, что низкий уровень ЛПВП и высокий уровень ТГ, возможно, в большей степени дают прогноз в отношении развития коронарной болезни сердца у женщин, чем у мужчин.

Результаты, полученные американскими учеными, свидетельствуют о том, что у женщин с СПКЯ в возрасте старше 40 лет изменения в липидном спектре крови сопоставимы с таковыми в контрольной группе здоровых женщин, аналогичных по возрасту и антропометрическим данным, хотя в более молодом

возрасте уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) достоверно выше, чем в контроле.

В Новой Зеландии проводилось исследование, в котором 143 женщинам с жалобами на загрудинные боли (возраст до 60 лет) были проведены ангиография сосудов сердца и ультразвуковое исследование яичников. Поликистозные изменения в яичниках были выявлены у 42% обследуемых, причем эти изменения сопровождались гирсутизмом, повышением уровня свободного тестостерона (Т), ТГ и С-пептида, а также снижением уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Женщины с поликистозными яичниками имели более обширное поражение коронарных артерий.

Известно, что ведущая роль в патогенезе атеросклероза принадлежит так называемым атерогенным фракциям липидов. Повышенный уровень ХС и ХС-ЛПНП относят к важным факторам риска заболеваний сердца у мужчин. У женщин более важным фактором риска является низкое содержание ХС — ЛПВП при высоком уровне ТГ.

Особая роль в патогенезе атеросклероза принадлежит липопротеиду-а (ЛП-а) — своеобразному липид-белковому комплексу, который относится к апо-В-содержащим липопротеидам и имеет отличный от ЛПНП состав и белковые компоненты. ЛП-а по многим параметрам близок плазминогену. Их гены локализованы на хромосоме 6, и оба кодируют полиморфные по размерам белки.

Популяционные исследования, проведенные в разных регионах мира, показали, что ЛП-а представляет собой самостоятельный и независимый фактор риска ишемической болезни сердца (ИБС). С другой стороны, у лиц, имеющих невысокое содержание ЛП-а, не обнаруживается отклонений в обмене липидов и липопротеидов, а также какой-либо клинической патологии. По данным ангиографии, атеросклеротическое поражение сосудов сердца всегда сопровождается повышением уровня ЛП-а в плазме крови. Липопротеид-а, являясь атерогенным, оказывает резко выраженный эффект, когда ХС-ЛПНП повышается.

ЛП-а обнаруживают в местах поражения сосудов, богатых протеогликанами, и в местах скопления фибриногена, что еще раз подтверждает его связь со свертывающей системой крови.

Несмотря на интенсивное изучение ЛП-а в последние 10–15 лет, до сих пор неизвестны истинная причина высокой атерогенности ЛП-а, их физиологическая функция, тонкости синтеза, метаболизма этих уникальных липопротеидов.

Г.Е. Чернуха и соавт. (2003) в исследовании, изучающем особенности липидного спектра крови у больных с СПКЯ показали, что у пациенток с СПКЯ отмечается повышенный уровень ЛП-а по сравнению с контрольными значениями. Увеличение уровня ЛП-а может указывать не только на высокую вероятность возникновения атеросклероза, но и на повышенный риск тромботических осложнений. Полученные результаты свидетельствуют о высоком риске развития атеросклероза и коронарной болезни сердца (КБС) у больных с СПКЯ, т. к. повышение уровня атерогенных фракций ЛП, ЛП-а и снижение уровня антиатерогенного ЛПВП увеличивает вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, было отмечено, что особую опасность представляет сочетание липидных нарушений с такими неблагоприятными факторами, как курение, наследственные заболевания (семейная гиперлипидемия, сахарный

диабет и сердечно-сосудистые заболевания), артериальная гипертензия, которые учитываются при расчете показателя суммарного риска КБС. Высокий риск КБС (> 5%) отмечался почти у каждой второй пациентки с СПКЯ, тогда как у всех женщин контрольной группы данный показатель был низким (< 5%). Наиболее высокие показатели суммарного риска развития КБС (более 20%), требующие назначения медикаментозного лечения, отмечались в группе больных с СПКЯ и ожирением. Приведенные данные свидетельствуют о высокой степени возникновения коронарной болезни сердца у пациенток с СПКЯ.

Ряд исследователей подтверждают достоверно более высокие уровни атерогенной фракции липидов у женщин с СПКЯ в сравнении с контрольной группой здоровых женщин. Однако сходные изменения наблюдаются и у женщин без СПКЯ, страдающих ожирением. Р. Асиен и соавт. выделили три группы пациенток в зависимости от степени проявления метаболических нарушений:

1. СПКЯ без инсулинорезистентности.
2. Простое ожирение, не связанное с гиперандрогенией.
3. СПКЯ с инсулинорезистентностью.

Определенная роль в развитии дислипидемии и СД у женщин с СПКЯ, по всей видимости, принадлежит и наследственным факторам. Так, при изучении семейного анамнеза в группе женщин с поликистозом метаболические нарушения у их ближайших родственников выявлялись более чем в 2 раза чаще, чем в контрольной группе здоровых женщин.

Высокая частота липидных нарушений, сопряженных с повышенным риском развития атеросклероза и КБС, указывает на необходимость разработки лечебных мероприятий по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных с СПКЯ. Коррекция липидных нарушений должна предусматривать в первую очередь снижение избыточной массы тела и лечение ожирения, а также нормализацию уровня инсулина и андрогенов, назначение гиполипидемических препаратов в соответствии с индивидуальным типом дислипидемии, что должно приводить к снижению частоты возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом у больных с СПКЯ.

Не вызывает сомнения тот факт, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются независимыми факторами риска ССЗ. Однако не все исследователи однозначно отождествляют этот риск с СПКЯ. Необходимы крупные многоцентровые исследования, чтобы оценить уровень заболеваемости и смертности от ССЗ у этой группы больных.

#### ***Риск рака эндометрия и молочных желез***

Как правило, после успешного осуществления своей генеративной функции (рождение ребенка) или же после прекращения попыток решения этой проблемы женщины перестают обращаться к врачу. Между тем некоторые особенности СПКЯ, в частности гормональный дисбаланс и стойкая ановуляция в течение длительного срока, могут явиться причиной формирования ряда патологических процессов в органах-мишенях, особенно в пременопаузальном периоде.

Согласно общей гипотезе патогенеза рака органов репродуктивной системы, ведущую роль в возникновении аденокарциномы молочной железы, эндометрия и яичников играют эндокринно-обменные нарушения и генетическая предрасположенность. Общим для этих опухолей является нарушение овуляции (ановуляция у больных раком эндометрия и молочной железы, гиперсти-

муляция овуляции у больных раком яичников), хроническая гиперэстрогения, ожирение и инсулиннезависимый сахарный диабет. Этот комплекс эндокринно-обменных нарушений более всего выражен при I патогенетическом типе рака эндометрия, который характеризуется проявлениями хронической гиперэстрогении в сочетании с нарушениями жирового и углеводного обмена (ожирение, сахарный диабет).

В последние десятилетия отмечено значительное увеличение заболеваемости раком тела матки (РТМ) наряду со снижением заболеваемости раком шейки матки: с 1970 по 1995 г. заболеваемость раком эндометрия (РЭ) увеличилась на 55%, занимая 1-е место среди злокачественных опухолей женской половой сферы. Частота РЭ выше в западных странах и значительно ниже в восточных. По данным Международного агентства по изучению рака, стандартизованный показатель заболеваемости РТМ в экономически развитых странах составляет 15,5. В США в 1998 г. American Cancer Society было зарегистрировано 34 900 случаев РЭ. В России в 1997 г. зарегистрировано 14 277 случаев РТМ. Стандартизованный показатель составил 12,2 (в Москве 15,4).

С 1997 г. в России рак тела матки занимает первое место в структуре злокачественных новообразований женских половых органов. Параллельно возрастает и заболеваемость раком молочной железы. Синхронность изменения заболеваемости раком тела матки и раком молочной железы объясняют тем, что эти опухоли являются гормонозависимыми. Повышение заболеваемости раком тела матки связывают с несколькими факторами: увеличение продолжительности жизни женщин; увеличением частоты нейрообменно-эндокринных заболеваний; широкое применение в лечебной практике гормональных препаратов, в то числе и эстрогенных.

Заболеваемость раком тела матки выше в европейских странах, где чаще наблюдаются эндокринные заболевания (ановуляция и хроническая гиперэстрогения, ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет) и присутствует тенденция ограничения рождаемости.

Основными причинами, влияющими на увеличение заболеваемости раком тела матки, следует считать:

- ◆ большую продолжительность жизни женщины;
- ◆ увеличение количества женщин с нейрообменно-эндокринными нарушениями (при ожирении до 15 кг риск возникновения рака эндометрия увеличивается в 3 раза, до 25 кг — в 10 раз; при сахарном диабете риск увеличивается в 3 раза);
- ◆ не всегда адекватное использование гормональных препаратов с высоким содержанием эстрогенов (при длительном приеме эстрогенов риск возникновения РТМ увеличивается в 10–15 раз, при приеме тамоксифена — в 8 раз).

Рак тела матки относится к гормонозависимым опухолям.

У большинства больных раком тела матки вследствие повышения активности гипоталамуса наблюдаются нарушения в репродуктивной и энергетической системе. Поэтому у них часто встречаются ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь. Вместе с тем у определенной части больных эндокринно-обменные нарушения выражены нечетко или отсутствуют совсем, отмечаются фиброз стромы яичников и атрофия эндометрия. Неоднородность клинико-



морфологических особенностей заболевания позволила обосновать 2 патогенетических варианта возникновения рака тела матки.

При *первом* патогенетическом варианте, который встречается у 60–70% больных, четко выраженные нарушения овуляции (ановуляторные маточные кровотечения, бесплодие, позднее наступление менопаузы) сочетаются с нарушением метаболизма жиров и углеводов (различной степени ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь). Опухоль возникает на фоне гиперпластического процесса эндометрия и стромы яичников, часто сочетается с другими гормонально-зависимыми опухолями (раком молочной железы, феминизирующими опухолями яичников), синдромом поликистозных яичников (у 62% больных РЭ выявляются склерокистозные яичники). Опухоль матки у таких больных растет медленно, обладает высокой степенью дифференцировки, чувствительна к прогестагенам. Заболевание протекает менее злокачественно и сравнительно редко сопровождается лимфогенным метастазированием.

При *втором* патогенетическом варианте нарушение овуляции и стероидного гомеостаза выражены нечетко или совсем отсутствуют. Опухоль возникает чаще в постменопаузе на фоне атрофии эндометрия, отмечается фиброз стромы яичников. Отсутствие гормональной зависимости влечет за собой нарастание признаков автономности и прогрессии. В этих случаях опухоль низкодифференцированная, склонна к инвазивному росту и лимфогенному метастазированию, мало чувствительна к прогестагенам. Течение заболевания менее благоприятно.

Следует отметить, что если на первом этапе канцерогенеза при I-м патогенетическом варианте обменно-эндокринные нарушения приводят к возникновению РЭ, то на втором этапе они играют противоположную роль — низкая потенция к метастазированию и благоприятный прогноз.

С целью раннего выявления РТМ следует использовать патогенетический подход к оценке факторов и формированию групп риска. Такими факторами риска возникновения РЭ являются:

- ◆ ановуляция и ановуляторные маточные кровотечения в пременопаузе;
- ◆ поздняя менопауза (после 50 лет);
- ◆ эстрогенный тип кольпоцитологической реакции в постменопаузе;
- ◆ миома матки и генитальный эндометриоз;
- ◆ синдром поликистозных яичников;
- ◆ гиперпластический процесс эндометрия;
- ◆ гормонально-зависимые опухоли в анамнезе;
- ◆ прием эстрогенов в постменопаузе;
- ◆ отягощенная наследственность по раку органов репродуктивной системы;
- ◆ ожирение;
- ◆ гиперлипидемия;
- ◆ сахарный диабет;
- ◆ гипертоническая болезнь.

Из дополнительных факторов риска следует отметить бесплодие, отсутствие родов, поздние роды и роды крупным плодом (более 4 кг).

Учитывая эти факторы риска, следует помнить, что имеет значение не столько число факторов, сколько сочетание нарушений в двух системах: репродуктивной и энергетической. При сочетании 3 факторов и более в различ-

ных гомеостатических системах риск развития РЭ увеличивается в 9 раз. Для выявления РТМ на ранних стадиях женщинам до 40 лет обследование следует проводить при наличии жалоб, после 40–46 лет — при наличии факторов риска, даже при отсутствии жалоб. Таким женщинам необходимо проводить ультразвуковую томографию с использованием трансвагинального датчика и взятие аспирата из полости матки.

Возникновение опухоли никогда не происходит на фоне нормально функционирующего эндометрия. Ей предшествуют гиперпластический процесс, аденоматоз или атрофия, т.е. в развитии опухоли можно наблюдать определенные этапы.

На I этапе отмечаются только функциональные нарушения, выражающиеся в ановуляции, гиперэстрогении. Если не проводить своевременной гормональной коррекции этих нарушений, то происходит формирование уже морфологических нарушений, расцениваемых пока как фоновые. К ним относятся диффузная и очаговая формы гиперплазии эндометрия. При отсутствии лечения данной патологии происходит формирование морфологических изменений, расцениваемых уже как предраковые. К ним относятся слабо и умеренно выраженные формы атипической гиперплазии или аденоматоза, которые требуют определенного и безотлагательного лечения. Если не проводить соответствующего лечения, происходит развитие злокачественной опухоли: фаза преинвазивного рака, рак в пределах слизистой, рак с минимальной инвазией и выраженные формы РЭ.

Основной задачей клиницистов является выявление и своевременное лечение фоновых, предраковых состояний и начальных форм РТМ, т.к. при лечении больных с уже установленным РЭ только около 60% доживают до 50-летнего срока наблюдения, а не менее 30% умирают от рецидива и метастазов.

Относительно функционирования системы гемостаза у онкологических больных следует отметить, что в большинстве случаев имеет место активация ее, сопровождающаяся, в том числе активацией фибринолиза с повышением уровня тканевого активатора плазминогена (t-PA) и активатора плазминогена урокиназного типа (u-PA) и снижением PAI-1, что, возможно, является компенсаторной реакцией. В то же время повышение уровня PAI-1 в плазме и в опухолевой ткани — плохой прогностический признак при карциноме молочной железы. 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 является своеобразным маркером подавления апоптоза и, следовательно, дальнейшего роста и распространения опухолевых клеток, а с другой стороны — повышение тромбоопасности (т.к. помимо подавления фибринолиза присутствует активация коагуляционного каскада и тромбоцитарной активности). Излишне говорить, что у пациентов с генетическим полиморфизмом PAI-1 «675 4G/4G» риск как более быстрого роста злокачественных новообра-

зований, так и тромбоэмболических осложнений также выше. Тромбоэмболизм является основной причиной 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 важную роль для прогнозирования повышения тромбоцитического риска у онкобольных.

В литературе, посвященной полинеоплазиям, т.е. первично множественным опухолям, отмечается заметное преобладание среди различных сочетаний первично множественных опухолей гормонально зависимых новообразований (рак молочной железы, матки, яичников). Часто эти опухоли сочетаются с карциномами толстой кишки. Этот факт обосновывается рядом причин и обстоятельств. В экономически развитых странах Европы и Северной Америки так называемые болезни цивилизации (ановуляция, бесплодие, сахарный диабет, ожирение) привели за последние 15 лет к удвоению заболеваемости раком молочной железы и тела матки, и к заметному росту заболеваемости раком яичников, и толстой кишки. Увеличение риска рака молочной железы отмечено у больных, имевших общие патогенетические факторы: бесплодие и ожирение.

При поликистозе яичников молочные железы длительно находятся под влиянием типичных для этой патологии гормональных нарушений, что приводит к формированию в них инволютивных изменений. Преимущественно это гипопластические процессы с преобладанием жировой ткани и не резко выраженным фиброзным компонентом. Проллиферативные процессы в молочных железах (выраженные формы кистозно-фиброзной мастопатии, аденоз) сопровождаются гиперпластическими процессам в эндометрии.

Проблемы гиперпластических процессов эндометрия в течение многих десятилетий привлекают пристальное внимание в связи с высоким риском их малигнизации в пери- и постменопаузе.

Эндометрий при СПКЯ находится под влиянием длительной эстрогенной стимуляции. Вследствие ановуляции, отсутствия желтого тела у таких больных вырабатывается в очень небольших количествах прогестерон, который не способен нейтрализовать действие эстрогенов. Гиперпластические изменения в эндометрии встречаются у 35–50% женщин с поликистозом яичников.

В проспективном исследовании 56 женщин с СПКЯ и стойкой ановуляцией, по данным ультрасонографии, 64,3% женщин имели эндометрий в фазе пролиферации, а 35,7% — гиперплазию эндометрия. Причем у 25% женщин с гиперплазией при последующей биопсии эндометрия выявлена клеточная атипия.

Морфоденситометрические исследования у больных с патологией эндометрия свидетельствуют о том, что все гиперпластические процессы в слизистой оболочке матки, а также атрофия, сопровождающаяся кровяными выделениями в период перименопаузы, могут являться основой для развития рака эндометрия.

По данным В. Petterson и соавт., частота формирования рака тела матки после 45 лет зависит от длительности эстрогенных влияний в предшествующие годы жизни женщины. Обращают на себя внимание данные о том, что женщины,

родившие детей, меньше подвержены опасности возникновения гиперпластических процессов в матке.

Независимым фактором риска рака эндометрия и молочных желез также является гиперинсулинемия.

*Подводя итог выше изложенного, можно заключить, что для СПКЯ характерны следующие клинические симптомы:*

- ◆ нарушения менструального цикла. Обычно отмечается олигоменорея, начинающаяся с менархе (первой в жизни менструации) и не имеющая тенденции к нормализации. У 10–15% пациенток наблюдаются дисфункциональные маточные кровотечения на фоне гиперпластических процессов эндометрия, что позволяет отнести их в группу риска развития аденокарциномы эндометрия, фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) и рака молочных желез; при ПКЯ молочные железы длительно находятся под влиянием типичных для этой патологии гормональных нарушений, что приводит к формированию в них инволютивных процессов;
- ◆ ановуляторное бесплодие, имеющее первичный характер, в отличие от надпочечниковой гиперандрогении при адреногенитальном синдроме (АГС), при котором возможна беременность характерно невынашивание;
- ◆ гирсутизм различной степени выраженности. Развивается постепенно с периода менархе. При АГС гирсутизм развивается до менархе, с момента активации гормональной функции надпочечников (в период адренархе);
- ◆ превышение нормальной массы тела. Отмечается примерно у 70% женщин, чаще это висцеральный тип ожирения, который характеризуется накоплением жировой ткани в области плечевого пояса, передней брюшной стенке и мезентерии внутренних органов;
- ◆ молочные железы развиты правильно, у каждой третьей женщины имеет место ФКМ, развивающаяся на фоне хронической ановуляции и гиперэстрогении;
- ◆ инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Отмечается также дислипидемия с преобладанием липопротеидов атерогенного комплекса (холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП), что повышает риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы во втором-третьем десятилетиях жизни, которым эти заболевания не свойственны.
- ◆ нарушения углеводного обмена заключаются в развитии комплекса инсулинорезистентность—гиперинсулинемия, что в последнее время является основным направлением в изучении патогенетических звеньев развития СПКЯ.

#### 4.2.1.3. ДИАГНОСТИКА СПКЯ

Диагностика синдрома овариальной гиперандрогении при типичной клинической картине не представляет трудностей. Анамнез, внешний облик и клиническая симптоматика в сочетании с ультразвуковым исследованием (УЗИ) нередко позволяют поставить правильный диагноз, не прибегая к гормональным исследованиям, хотя последние имеют характерные особенности.

Прежде всего, это нарушение менструальной функции по типу олиго-, опсо- или аменореи, ановуляция и обусловленное ею первичное или вторичное

бесплодие, гирсутизм, угревая сыпь, у 40% больных имеется ожирение различной степени выраженности. При гинекологическом осмотре выявляется двустороннее увеличение размеров яичников, нередко на фоне гипопластичной матки.

Ультразвуковое сканирование яичников является рутинным методом диагностики СПКЯ. УЗИ (особенно трансвагинальный метод) имеет четкие эхографические критерии СПКЯ: объем яичников более 9 куб. см, гиперплазированная строма составляет 25% объема, более 10 атретичных фолликулов диаметром до 10 мм, расположенных по периферии под утолщенной капсулой. Увеличение объема яичников за счет гиперплазированной стромы помогает дифференцировать поликистозные яичники от нормальных (на 5–7-й день цикла) или мультифолликулярных (МФЯ). Последние характерны для раннего полового созревания, гипогонадотропной аменореи, длительного приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Характерной УЗ-картиной МФЯ является небольшое число фолликулов диаметром от 4 до 10 мм, расположенных по всей строме и, главное, нормальный объем яичников. М.В. Медведев и Б.И. Зыкин (1997) дают следующее определение МФЯ: «преходящие изменения в структуре яичников в виде множества эхонегативных включений диаметром 5–10 мм, имеющих обратное развитие, при отсутствии клинической картины и эхоструктуры поликистозных яичников».

Диагностика СПКЯ с помощью УЗИ с высокой разрешающей способностью современной аппаратуры приближает данный вид диагностики к морфологической, делая этот неинвазивный высокоинформативный метод «золотым стандартом».

**Важное место в диагностике СПКЯ занимают гормональные методы исследования**, направленные на выявление гиперандрогении, ее источника и определение уровня гонадотропных гормонов: ЛГ и ФСГ. У больных с СПКЯ часто встречается преобладание уровня ЛГ над ФСГ, соотношение их нарушено и увеличено (больше 2,5–3). Уровень пролактина нормальный, хотя у 30% больных наблюдается его некоторое повышение.

Уровень экскреции с мочой суммарных 17-КС при СПКЯ колеблется в широких пределах и мало информативен. Определение фракций 17-КС (ДГА, 11-окисленных кетостероидов, андростерона, этиохоланолона) также не обеспечивает выявления локализации источника гиперандрогении. Подтверждением овариального источника гиперандрогении является повышение уровня андростендиона (А) и тестостерона (Т) в крови и повышение соотношения А/Т. Надпочечниковый генез гиперандрогении подтверждается при повышении уровня дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфата (ДГЭА-С) и 17-оксипрогестерона (17-ОН-Р) в крови. Для уточнения локализации источника гиперандрогении предложены различные функциональные тесты, наибольшее распространение из которых получили проба с дексаметазоном, синактеном-депо.

С учетом открытия новых патогенетических звеньев в развитии СПКЯ для оценки состояния углеводного обмена необходимо проводить стандартный глюкозотолерантный тест (75 мл глюкозы *per os*) с определением уровня глюкозы и иммунореактивного инсулина (ИРИ). Свидетельством в пользу инсулинорезистентности являются также ИМТ более 25 и ОТ/ОБ больше 0,85, а также дислипидемия.

Дифференциальная диагностика СПКЯ проводится с гиперандрогенией, обусловленной АГС, а также с вирулизирующими опухолями яичников и/или надпочечников, болезнью или синдромом Кушинга, гиперплазией коры надпочечников, некоторыми заболеваниями щитовидной железы и гиперпролактинемией, при которых развиваются так называемые «вторичные ПКЯ». Морфологически ПКЯ дифференцируют от редкого заболевания *гипертеккоза*, когда в яичниках обнаруживаются множество островков гиперплазированных лютеинизированных клеток тека поверхностной яичниковой стромы. Клиническая диагностика трудна (наиболее часто имеются такие проявления, как акне, гирсутизм, гиперплазия клитора, среди гормональных исследований наиболее вероятно выявление высокого уровня Т при низких концентрациях гонадотропинов).

#### **Современные критерии диагностики СПКЯ при сочетании гиперандрогении и инсулинорезистентности**

*Синдром гиперандрогенной дисфункции поликистозных яичников*

Критерии диагноза:

1. Клиника гиперандрогении (гирсутизм, жирная себорея, себорейный дерматит, андрогенные угри, изолированное пубархе в препубертатном анамнезе) + хроническая ановуляция; менструальная дисфункция (появление аменореи или олигоменореи после периода нормальных регулярных менструаций с началом половой жизни или после стрессовых ситуаций, прослеживается также отягощенная наследственность); первичное бесплодие.
2. На 3–5-й день менструального цикла гонадотропный индекс (ЛГ/ФСГ)  $\gg 2$ , пролактин в норме (или минимально вторично повышен примерно в 20%).
3. На 3–5-й день менструального цикла характерные ультразвуковые признаки:
  - двустороннее увеличение объема яичников ( $> 6$  мл/м<sup>2</sup> площади поверхности тела);
  - эхограмма овариальной ткани «поликистозного» типа (в одном эхографическом срезе 12 и более незрелых фолликулов диаметром до 9 мм, а также увеличение площади гиперэхогенной стромы мозгового вещества обоих яичников);
  - яичниково-маточный индекс  $> 3,5$  (средний объем яичников/толщина матки);
  - утолщение (склероз) капсулы яичников.
4. Клинико-лабораторные признаки синдрома инсулинорезистентности.

#### **Синдром инсулинорезистентности**

Клинико-лабораторные признаки:

1. Классические проявления патологии углеводного обмена (НТГ/СД 2-го типа).
2. Черный акантоз (*acanthosis nigricans*) как клинический маркер ИР (папиллярно-пигментная дистрофия кожи, проявляющаяся гиперкератозом и гиперпигментацией преимущественно на шее, в подмышечной и паховой областях).
3. Массивное ожирение, особенно при перераспределении жира по андроидному типу (типа «яблока») — отношение окружность талии/ окружность бедер  $> 0,8$ .

4. Повышение индекса инсулинорезистентности (индекс  $\text{НОМА}_{\text{IR}} = \text{глюкоза плазмы (ммоль/л)} \cdot \text{инсулин плазмы (мЕд/л)} / 22,5$ ).

#### Лабораторные признаки инсулинорезистентности:

- ◆ повышение базального уровня (натощак) инсулина в сыворотке крови или повышение расчетного глюкозоинсулинового индекса  $\text{НОМА}_{\text{IR}}$ ;
- ◆ Идентификация синдрома инсулинорезистентности (2 из 4) при СПКЯ:
  1. Триглицериды > 150 мг/дл (1,74 ммоль/л).
  2. Холестерин липопротеинов высокой плотности у женщин << 50 мг/дл (1,3 ммоль/л).
  3. Артериальное давление > 130/85 мм рт.ст.
  4. Гликемия: натощак 110–125 мг/дл (6,1–6,9 ммоль/л) или через 120 мин после нагрузки глюкозой 140–200 мг/дл (7,8–11,1 ммоль/л).

Завершая обсуждение вопроса о технологии диагностики СПКЯ в современной клинической практике, следует сказать, что каждый из названных симптомов в отрыве от других никакого самостоятельного диагностического значения не имеет. Но чем больше у одной и той же пациентки с гиперандрогенной дисфункцией яичников вероятностных параклинических признаков из приведенного перечня, тем более обоснованной, оправданной, эффективной и безопасной будет попытка эндокринолога/гинеколога применить новые технологии и современные протоколы для дифференцированного лечения.

#### 4.2.1.4. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СПКЯ

В основе современного подхода к патогенетическому лечению СПКЯ лежит принцип восстановления нарушенной функции яичников, т.е. устранение ановуляции, что в свою очередь приводит к снижению гиперандрогении и восстановлению фолликулогенеза. Однако изучение особенностей этиопатогенеза овариальной гиперандрогении приводит к заключению, что выбор методов адекватного лечения СПКЯ оказывается непростой задачей.

Как правило, пациентки с СПКЯ обращаются к врачу с жалобами на бесплодие. Поэтому целью лечения является восстановление овуляторных циклов.

При СПКЯ с ожирением и с нормальной массой тела последовательность терапевтических мер различна.

При наличии ожирения проводятся: *первый этап* терапии — *нормализация массы тела*. Учитывая значительную роль ожирения в патогенезе метаболического синдрома и его последствий, снижение массы тела является патогенетически обоснованным и самостоятельным методом лечения. Снижение массы тела сопровождается нормализацией показателей углеводного, липидного обмена, снижением уровня инсулина, АД. Снижение гиперинсулинемии на фоне редуциционной диеты и физических нагрузок у женщин с СПКЯ и ожирением приводит к снижению уровня андрогенов и нормализации менструального цикла, несмотря на отсутствие изменений в уровне гонадотропных гормонов, в частности ЛГ. Поэтому нормализацию массы тела следует рассматривать как более предпочтительный терапевтический подход, т.к. снижение инсулинорезистентности медикаментозными средствами дает аналогичный, но временный эффект.

Лечение ожирения — это длительный, практически пожизненный процесс, основной целью которого является уменьшение массы тела, профилактика всех

сопутствующих заболеваний и увеличение продолжительности жизни пациентки. Считают, что в процессе лечения пациентка должна добиться:

- ◆ Уменьшения массы тела на 5–10% от исходного значения.
- ◆ Стабилизация массы тела без дальнейшего ее нарастания.
- ◆ Достижения идеальной массы тела (для большинства больных практически неосуществимо).

Выполнение этой программы начинается с работы психолога, который создает у пациентки мотивацию на постепенное и длительное изменение своих пищевых привычек, образа жизни и поведенческих принципов отношения к пищи.

В настоящее время считают, что наиболее приемлема методика постепенно уменьшения массы тела на 0,5–1 кг в неделю в течение 4–6 мес. и удержание этой массы тела в течение длительного времени. Быстрая потеря массы тела, особенно у пациенток с выявленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, может привести к ряду серьезных осложнений, развитию аритмий и внезапной смерти. В процессе уменьшения массы тела необходим ЭКГ-контроль и измерение артериального давления (АД). У больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) уменьшение массы тела должно проводиться при строгом врачебном контроле за состоянием сердечно-сосудистой системы.

Что касается различных диет, то применяемые в настоящее время голодание и низкокалорийные диеты (800–1000 ккал/сут) позволяют достаточно быстро достичь желаемого результата у больных с умеренным ожирением. Однако отношение к этим методам весьма сдержанное. Во-первых, пациенткам редко удается долго поддерживать сниженную массу тела, а во-вторых, возможно развитие тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Учитывая выше изложенное, низкокалорийные диеты можно рекомендовать очень полным пациентам в условиях стационара под наблюдением врача. Что касается мнения ученых по поводу голодания, то считается, что оно не формирует навыков рационального питания, что приводит к быстрому возврату исходной массы тела, опасности развития гиперурикемии и кетоза, вплоть до летального исхода.

Основным принципом рационального питания при ожирении является соблюдение четко разработанной диеты, позволяющей снизить калорийность суточного рациона.

Диета предусматривает снижение общей калорийности пищи до 2000 ккал в день, из них 52% приходится на углеводы, 16% — на белки и 32% — на жиры, причем насыщенные жиры должны составлять не более  $\frac{1}{3}$  общего количества жира. Важным компонентом диеты является ограничение острой и соленой пищи, жидкости. В любом случае необходимо создание у пациентки отрицательного энергетического баланса, когда расходуемая энергия превышает энергетическую потребность.

Прием пищи осуществляется 4–5 раз в сутки малыми порциями. В результате эпидемиологических исследований установлено, что к ожирению в основном приводит чрезмерное потребление жира, в связи с этим сокращение калорийности диеты должно достигаться за счет ограничения жиров (до 30%), а не углеводов. Употребление в пищу большого количества продуктов, содержащих растительные волокна, помогает справиться с голодом и облегчает соблюдение диеты.



Повышение физической активности является вторым немедикаментозным фактором, оказывающим влияние на все компоненты метаболического синдрома.

Ежедневные физические упражнения (комплекс физических нагрузок) подбираются в зависимости от состояния здоровья пациентки и уровня ее физической подготовки. Эффективно повышая расход энергии, физическая нагрузка способствует нормализации энергетического баланса и снижению массы тела. Умеренные регулярные физические нагрузки оказывают положительное влияние на уровень липидов: происходит снижение уровня ТГ и ЛПНП, возрастает концентрация ЛПВП, повышается активность липопротеинлипазы. Повышение физической активности является важным компонентом не только для нормализации массы тела, но и повышения чувствительности мышечной ткани к инсулину.

*Второй этап терапии — медикаментозное лечение метаболических нарушений (ИР и ГИ) в случае отсутствия эффекта от редуциционной диеты и физических нагрузок.*

Далеко не всегда при лечении метаболических нарушений у женщин с СПКЯ с помощью только немедикаментозных средств можно достичь желаемого эффекта. При выборе лекарственного препарата важно учитывать его влияние на патогенетические механизмы инсулинорезистентности. Предложенный еще в 1957 г. препарат из класса бигуанидов метформин в свете снижения инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ вызывает в последнее время все больший интерес.

Первое сообщение об использовании метформина у больных СПКЯ было опубликовано в 1994 г. В этом исследовании 26 женщинам, страдающим СПКЯ на фоне ожирения, метформин (1500 мг в день) назначался в течение 8 нед. В результате лечения было достигнуто существенное снижение уровней инсулина и тестостерона в крови.

В целой серии последующих исследований было показано, что терапия метформинном приводит к снижению уровней стимулированной гонадотропин-рилизинг гормоном (ГнРГ) продукции ЛГ, увеличению концентрации половых гормонов, связанных с глобулинами, а уровень тестостерона в среднем снижается на 40–60%.

Метформин приводит к снижению периферической инсулинорезистентности и соответственно улучшает утилизацию глюкозы в печени, мышцах и жировой ткани; подавляет глюконеогенез в печени и замедляет кишечную абсорбцию глюкозы. Кроме того, метформин нормализует липидный профиль, снижая уровень ТГ и повышая уровень ЛПВП. Снижение уровня инсулина после лечения метформинном сопровождается снижением уровня общего и свободного тестостерона, повышением СССГ и снижением ЛГ.

Было показано, что снижение инсулина и реакция инсулина на введение глюкозы при лечении метформинном сопровождалось также достоверным снижением активности Р450c17, которая определялась по снижению базального уровня и пика 17-ОП в сыворотке крови в ответ на стимуляцию гонадотропинами. Кроме того, отмечено снижение уровня ЛГ, свободного тестостерона (на 44%) и повышение уровня СССГ (в 3 раза). Эти данные подтверждают, что снижение инсулина на фоне лечения метформинном может значительно уменьшить гиперандрогению при СПКЯ.

В недавних исследованиях было показано, что редукция инсулина при лечении метформином сопровождалась спонтанной овуляцией так же, как при стимуляции овуляции кломифеном. Более того, препараты, снижающие инсулинорезистентность, эффективны для нормализации метаболических нарушений: интолерантности к глюкозе, дислипидемии, гипертензии и атеросклероза.

Использование высоких доз метформина было обусловлено назначением этого препарата женщинам с СПКЯ на фоне ожирения. Однако около 20% пациенток, страдающих СПКЯ, имеют нормальную массу тела. Таким больным метформин обычно назначают в меньшей дозе с постепенным ее увеличением в зависимости от динамики лабораторных показателей. Первоначальная доза метформина — 500 мг/сут, в последующем может еженедельно возрастать на 500 мг, достигая в ряде случаев 2000 мг/сут.

Эффективность терапии метформином у женщин с нормальной массой тела оказалась выше, чем у больных СПКЯ на фоне ожирения.

Клинически на фоне терапии метформином у больных СПКЯ нормализуется менструальный цикл, а в ряде случаев самостоятельно восстанавливается овуляторная функция. У некоторых пациенток, у которых предыдущие попытки индукции овуляции с применением кломифена окончились неудачно, терапия метформином на 80–90% повышала вероятность возникновения овуляции в циклах индукции, следующих за курсом приема этого препарата.

По данным некоторых авторов, не отмечено значительного снижения уровня андрогенов и инсулина в плазме крови после терапии метформином у женщин с чрезмерно выраженным ожирением и СПКЯ. Возможно, это связано с большой выраженностью метаболических нарушений при резко выраженном ожирении (средний показатель индекса массы тела составил 40). Тем не менее, восстановление менструального цикла вскоре после начала терапии метформином отмечено у значительного количества больных с СПКЯ. Таким образом, можно считать, что прием метформина способствует снижению уровня свободных андрогенов, приводя к восстановлению нормального менструального цикла.

При назначении метформина женщинам с СПКЯ, у которых была выражена гиперинсулинемия натощак, восстановление нормального менструального цикла происходило у 90% вне зависимости от предшествовавшей массы тела, а при наличии избыточной массы тела достоверно отмечалось ее снижение. Уровень инсулина положительно коррелировал с уровнем тестостерона и андростендиола. При изучении влияния метформина на спонтанную и индуцированную кломифеном овуляцию при СПКЯ показано, что овуляторная реакция кломифена повышается у женщин с СПКЯ в сочетании с ожирением только при снижении секреции инсулина. При резистентности к кломифену и к гонадотропным гормонам, назначаемым для индукции овуляции, терапия метформином на фоне снижения секреции яичниковых андрогенов и эстрадиола улучшает у большинства больных ответную овуляторную реакцию на их введение. Помимо этого, терапия метформином приводит к снижению концентрации лептина в сыворотке крови у женщин с СПКЯ в сочетании с ожирением. Терапия метформином хорошо переносится большинством больных и показана пациенткам с СПКЯ в сочетании с избыточной массой тела и нарушениями менструальной функции.

Как известно, одним из проявлений СПКЯ являются метаболические нарушения, характеризующиеся гиперинсулинемией, гиперлипидемией и арте-

риальной гипертензией. Гиперлипидемия у больных СПКЯ сопровождается снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на фоне повышения уровня триглицеридов, в связи с чем повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, СПКЯ в значительной степени повышает вероятность развития сахарного диабета 2-го типа.

В ряду медикаментозных средств, применяющихся для лечения СПКЯ, только метформин способен нивелировать проявления метаболического синдрома. Было показано, что длительный прием этого препарата снижает артериальное давление, уменьшает уровень триглицеридов и концентрацию ингибитора активатора плазминогена типа 1 (РАI-1), ответственного за развитие тромботических осложнений. В ряде исследований показана способность метформина повышать уровень ЛПВП в крови больных СПКЯ.

Таким образом, полноценное патогенетическое лечение СПКЯ, наряду с индукторами овуляции, должно включать пероральные сахаропонижающие препараты, в первую очередь, метформин. Терапия метформином направлена на основные звенья патогенеза СПКЯ, что приводит не только к нивелированию явлений метаболического синдрома и устранению гиперинсулинемии, но и к сопутствующему снижению уровня андрогенов, восстановлению нормального менструального цикла и, иногда, самостоятельному возобновлению овуляции. Кроме того, прием метформина облегчает индукцию овуляции кломифеном даже в тех случаях, когда этот препарат ранее оказывался неэффективным.

Помимо метформина, для лечения СПКЯ применялся другой пероральный сахароснижающий препарат, относящийся к классу тиазолидинионов — **троглитазон**. Исследования показали, что на фоне лечения **троглитазоном** (200–400 мг/сут) улучшается чувствительность к инсулину у женщин с СПКЯ, снижается уровень андрогенов и его эффективность сравнима с метформином. Однако выявленное цитотоксическое, гепатотоксическое, тератогенное действие этой группы препаратов ограничивает возможность их широкого применения, поэтому от применения троглитазона было решено воздержаться.

Ведется поиск новых препаратов, избирательно влияющих на чувствительность к инсулину. Из всего выше изложенного ясно, что инсулинорезистентность у женщин с СПКЯ способствует формированию метаболического синдрома, повышающего риск развития гипертензии, ССЗ, ИНСБ, что ухудшает качество жизни женщины. Поэтому клиницисты должны проводить лечение не только ановуляции и бесплодия у женщин с СПКЯ, но и метаболического синдрома, который в настоящее время является важной медико-социальной проблемой.

### **Индукторы овуляции**

После нормализации массы тела и при СПКЯ при нормальной массе тела лечение состоит в **стимуляции овуляции**. Стимуляция овуляции проводится после исключения трубного и мужского фактора бесплодия.

Наиболее эффективным средством стимуляции овуляции при СПКЯ является антиэстрогенный препарат **кломифенцитрат**, но надо отметить, что длительно применявшийся метод стимуляции овуляции с использованием эстроген-гестагенных препаратов, основанный на «ребаунд»-эффекте после их отмены, не потерял своей популярности. **Комбинированные оральные контрацептивы** — наиболее часто используемая при СПКЯ группа препаратов. Механизм

действия заключается в подавлении повышенного ЛГ, нормализации соотношения ЛГ/ФСГ, повышении синтеза печенью СССГ. После отмены достигается «ребаунд»-эффект, заключающийся в нормализации гипоталамо-гипофизарной функции, снижении гиперпродукции андрогенов овариальной тканью, нормализации фолликулогенеза и восстановлении овуляции.

Лечение проводится по стандартной схеме: по 1 таблетке в день с 5-й по 25-й день цикла в течение 3–6 мес. При необходимости курсы повторяют. Однако известно, что длительный прием эстроген-гестагенных контрацептивов может привести к гиперинсулинемии, усугубляя тем самым основное патогенетическое звено СПКЯ.

Некоторые контрацептивы имеют в своем составе гестагенные компоненты производные 19-норстероидов (норэтистерон, левоноргестрел), обладающих в разной степени андрогенными эффектами, в связи с чем назначение препаратов, содержащих эти компоненты, у больных с гирсутизмом ограничено. Более целесообразно при симптомах гиперандрогении использовать оральные контрацептивы с гестагеном без андрогенного действия.

Возможно применение гестагенных препаратов, лишенных андрогенных свойств в виде монотерапии, особенно при гиперплазии эндометрия. Желательно использовать Утрожестан по 2–3 капсулы в день с 17-й по 26-й день менструального цикла продолжительностью от 3 до 6 курсов. Утрожестан — натуральный микронизированный прогестерон — появился во Франции в 1980 г. Полностью идентичен эндогенному прогестерону, который вырабатывается в организме яичниками женщины. Свойства Утрожестана аналогичны свойствам эндогенного прогестерона:

- ◆ утрожестан, как натуральный прогестерон, не обладает антигонадотропной активностью;
- ◆ не подавляет продукцию естественного прогестерона яичниками женщины;
- ◆ не имеет «ребаунд»-эффекта.

Главная особенность Утрожестана — это его естественный метаболизм. Все метаболиты Утрожестана идентичны метаболитам эндогенного прогестерона. Ни один из синтетических аналогов не обладает данными свойствами. Утрожестан обладает антиандрогенным эффектом. 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.

Утрожестан имеет преимущества натурального прогестерона:

- ◆ нет побочных эффектов на функцию печени;
- ◆ нет отрицательных влияний на систему гемостаза;
- ◆ нет побочных метаболических влияний — отсутствие негативного влияния на углеводный и липидный обмен;
- ◆ не оказывает негативного влияния на половую дифференцировку плода при применении во время беременности.

Но, как упоминалось ранее, наиболее эффективным средством стимуляции овуляции при СПКЯ является антиэстрогенный препарат **кломифенцитрат (кломифен)**. Он состоит из смеси транс- (энкломифен) и более активных цис-

(зикломифен) изомеров в соотношении примерно 3:2. По химической структуре кломифен отдалено напоминает диэтилстильбэрол. В отличие от эстрадиола, связывающего эстрогенные рецепторы несколько часов, кломифен способен оккупировать их в течение нескольких недель. Препарат не оказывает прогестагенного, кортикотропного, андрогенного и антиандрогенного эффектов. Он хорошо абсорбируется из пищеварительного тракта, метаболизируется в печени и выводится преимущественно через кишечник. Период полувыведения кломифена составляет 5 дней.

После введения кломифен связывается с рецепторами эстрогенов в гипоталамусе, что приводит к блокаде функционирования системы отрицательной обратной связи. В ответ гипоталамус увеличивает частоту импульсов ГнРГ, усиливая этим высвобождение ФСГ гипофизом. В течение 5-дневного курса приема кломифена в крови возрастают концентрации ФСГ, ЛГ и эстрадиола. После окончания введения препарата концентрация эстрадиола продолжает возрастать, активизируя механизмы отрицательной и положительной обратной связи, обеспечивающие возникновение полноценной овуляции.

Таким образом, кломифен косвенным путем стимулирует овуляцию, иницируя и поддерживая последовательность событий, характеризующих нормальный физиологический менструальный цикл.

На яичниковом уровне кломифен может проявлять свойства агониста рецепторов эстрогенов, стимулируя обусловленную ФСГ экспрессию рецепторов ЛГ в клетках гранулы. Кроме того, кломифен, независимо от ГнРГ, может стимулировать высвобождение гонадотропинов гипофизом. В плазме крови и фолликулярной жидкости препарат обнаруживается на протяжении месяца после окончания курса терапии.

Если в отношении гипоталамуса кломифен проявляет себя как антагонист эстрогенов, то в отношении других органов он оказывает разнонаправленные эффекты. Большинство исследователей пришли к заключению, что терапия кломифеном либо не оказывает антиэстрогенного (отрицательного) воздействия на эндометрий, цервикальную слизь и процессы нидации, либо улучшает эти характеристики. Существуют, однако, данные, согласно которым препарат снижает плотность железистого компонента эндометрия, индуцирует в нем атрофические процессы, изменяет качество и количество цервикальной слизи, с чем может быть связано несоответствие между индексом овуляции и последующим наступлением беременности при применении кломифена.

Таким образом, обладая эстрогенными и антиэстрогенными свойствами, кломифен оказывает биологическое воздействие не только на гипоталамус, гипофиз и яичники, но и на другие органы репродуктивной системы, в частности, на эндометрий, цервикальный секрет и влагалище.

Основными эффектами кломифена является снижение гиперсенситивизации гипофиза к действию ГнРГ, снижение продукции ЛГ, индукция овуляторного выброса ЛГ, стимуляция овуляции. Препарат назначается по 50 мг, 100 мг в сутки с 5-й по 9-й день цикла до достижения овуляции по тестам функциональной диагностики, но не более 3 курсов подряд. В последнее время появились публикации о влиянии кломифенцитрата на систему инсулин-инсулиноподобный фактор роста. В них указывалось, что к 5-му дню проводимой стимуляции овуляции кломифеном (150 мг/сут) определялось прогрессивное снижение

(максимально на 30%) уровня ИФР-1. Однако в ряде других аналогичных исследований достоверного снижения базального уровня инсулина в ответ на введение кломифена не было обнаружено.

При лечении кломифеном следует учитывать, что он обладает антиэстрогенными свойствами, уменьшает количество цервикальной слизи («сухая шейка»), что препятствует пенетрации сперматозоидов и тормозит пролиферацию эндометрия и приводит к нарушению имплантации в случае оплодотворения яйцеклетки. С целью устранения этих нежелательных эффектов препарата рекомендуется после окончания приема кломифена принимать натуральные эстрогены в дозе 1–2 мг или их синтетические аналоги (микрофоллин) с 10-го по 14-й день цикла для повышения проницаемости шейечной слизи и пролиферации эндометрия.

При неполноценности лютеиновой фазы (НЛФ) рекомендуется назначать гестагены во вторую фазу цикла с 16-го по 25-й день. При этом предпочтительнее препараты прогестерона (Утрожестан), т.к. производные норстероидов могут оказывать лютеолитический эффект. Частота индукции овуляции при лечении кломифеном составляет примерно 60–65%, наступление беременности — в 32–35% случаев. При отсутствии беременности на фоне овуляторных циклов требуется исключение перитонеальных факторов бесплодия при лапароскопии.

#### **Прямые индукторы овуляции**

При резистентности к кломифену назначают *гонадотропные препараты* — прямые стимуляторы овуляции. Используется человеческий менопаузальный гонадотропин (чМГ), приготовленный из мочи женщин постменопаузального возраста. Препараты чМГ содержат ЛГ и ФСГ, по 75 МЕ (пергонал и др.). В последние годы разработан высокоочищенный препарат ФСГ (метродин) для стимуляции овуляции у женщин с высоким ЛГ. Перспективным является клиническое применение рекомбинантного ФСГ, полученного путем генной инженерии. Этот высокоочищенный препарат вводится подкожно, что удобно для использования пациенткой. Однако высокая стоимость препаратов не позволяет широко применять их в клинической практике. Лечение должно проводиться только после исключения патологии матки и труб, а также мужского фактора бесплодия. В процессе лечения обязательным является трансвагинальный УЗ-мониторинг фолликулогенеза и состояния эндометрия. Овуляция инициируется путем однократного введения ХГЧ в дозе 7500–10 000 МЕ, когда имеется хотя бы один фолликул диаметром 17 мм. При выявлении более 2 фолликулов диаметром более 16 мм или 4 фолликулов диаметром более 14 мм введение чХГ нежелательно из-за риска наступления многоплодной беременности.

Хотя индукция овуляции с применением гонадотропинов достаточно эффективна (частота достижения овуляции 60–100%, частота наступления беременности 20–75%), этот метод чаще приводит к развитию побочных эффектов, чем терапия кломифеном. К наиболее серьезным и часто встречающимся относятся: синдром гиперстимуляции яичников, многоплодная беременность и прерывание беременности на ранних сроках.

Чувствительность фолликулов к ФСГ имеет значительную индивидуальную вариабельность. Грань между дозой ФСГ, вызывающей физиологический рост фолликула, и дозой, приводящей к избыточной стимуляции яичников, слишком мала и очень трудно определима. Эта стимуляция обуславливает необхо-

димось максимально индивидуализированного подхода к каждой конкретной пациентке и тщательный контроль за ответом яичников с помощью ультразвукового мониторинга созревания фолликулов и измерения концентрации эстрадиола в крови.

Известно, что при нормальном менструальном цикле концентрация ФСГ во время фолликулярной фазы постепенно снижается в ответ на нарастающий уровень эстрадиола по механизму отрицательной обратной связи. Такое развитие событий необходимо для селекции одного доминантного фолликула. Суть механизма селекции состоит в том, что с определенного момента лишь один фолликул может продолжать свое развитие, несмотря на постепенное снижение концентрации ФСГ в крови. Это обусловлено большим количеством рецепторов к ФСГ на гранулезных клетках этого фолликула. Таким образом, с целью предупреждения синдрома гиперстимуляции яичников и «выращивания» доминантного фолликула необходима схема введения ФСГ, обеспечивающая его минимальную эффективную концентрацию, в условиях которой возможен рост только одного фолликула.

У большинства женщин с СПКЯ процесс начального роста фолликулов не нарушен. Основной дефект заключается в остановке дальнейшего роста фолликулов и отсутствии механизма селекции доминантного фолликула. Таким образом, ответ на экзогенное введение ФСГ может существенно варьировать не только из-за наличия индивидуального порога чувствительности фолликулов к ФСГ, но и вследствие различной выраженности нарушений в яичнике.

Улучшить показатели индукции овуляции можно за счет воздействия на различные звенья патогенеза ановуляции. Так, снижение массы тела обычно сопровождается уменьшением уровней андрогенов и инсулина в крови, что обеспечивает более эффективный ответ фолликулов на стимуляцию гонадотропинами. При избыточной продукции андрогенов надпочечниками вероятность индукции овуляции может быть повышена назначением дексаметазона или преднизолона. Терапия метформином в большинстве случаев позволяет преодолеть резистентность к кломифену. В то же время, при отсутствии эффекта от кломифена и необходимости назначения гонадотропинов метформин также оказывает положительное воздействие. В частности, было показано, что индукция овуляции гонадотропинами на фоне терапии метформином приводит к существенному снижению частоты созревания нескольких фолликулов. Иными словами, метформин, за счет еще не исследованного механизма, восстанавливает в яичниках механизм селекции доминантного фолликула.

При назначении гонадотропинов пациентка должна быть проинформирована о высокой стоимости лечения, о риске многоплодной беременности, возможности развития *синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ)*. СГЯ является серьезным осложнением терапии гонадотропинами и наблюдается в 5–6% случаев.

**Синдром гиперстимуляции яичников** — комплекс патологических симптомов, развивающихся на фоне стимуляции суперовуляции.

Синдром гиперстимуляции яичников является классическим примером так называемого ятрогенного нарушения функции яичников, вызванного применением гормональных (гонадотропных) препаратов. Риск развития СГЯ повышен у женщин с СПКЯ.

**Патогенез** СГЯ до настоящего времени точно не установлен. Возможно, в развитии скопления жидкости в полостях тела и нарушении внутрисосудистой коагуляции ведущую роль играют вазоактивные пептиды фолликулярной жидкости, количество которой при стимуляции овуляции резко возрастает. Наряду с этим резко повышается уровень эстрадиола, прогестерона, простагландинов, а также карциноэмбрионального антигена (С 125) — опухолевого маркера новообразований яичников. Синдром характеризуется массивным выходом жидкости из кровотока во внесосудистое пространство, сопровождающимся гемоконцентрацией, повышением вязкости крови, снижением дилуции активированных факторов свертывания, что, в свою очередь, часто становится причиной тромбоэмболических осложнений (наряду с изменениями уровней факторов свертывания крови, естественных ингибиторов свертывания и фибринолиза). Гиповолемия, в свою очередь, приводит к снижению почечной перфузии, нарушению электролитного баланса, азотемии и гиперкалиемии. Повышенная проницаемость сосудов и склонность к отеку тканей способствует увеличению яичников. Существуют различные объяснения повышения проницаемости сосудов. Очевидную роль играет резкое повышение секреции эстрадиола, уровень которого более чем в 20 раз превышает его уровень в овуляторной пик при нормальном менструальном цикле. В то же время в эксперименте вызвать СГЯ введением большой дозы эстрадиола не удастся. Возможно, имеет значение повышение уровня ХГ. Так, отмечена положительная корреляция этого показателя и тяжести синдрома гиперстимуляции, а также нарастание тяжести симптомов после введения ХГ — триггера индуцируемой овуляции.

В патогенез СГЯ вовлечены простагландины, гистамин и серотонин, яичниковая проренин — ренин — ангиотензиновая система, интерлейкин-2 (IL-2), а также сосудистый эндотелиальный фактор роста/фактор сосудистой проницаемости (VEGF/VPF). В последнее время большее внимание стало уделяться именно VEGF/VPF, поскольку было обнаружено, что: 1) проницаемость сосудистой стенки повышается при инкубации с VEGF/VPF-содержащими субстанциями (например, фолликулярный и перитонеальный секрет); 2) клетки гранулезы экспрессируют ген VEGF/VPF; 3) эта экспрессия повышается в присутствии ХГ.

Хотя патогенетические механизмы, ведущие к клиническим проявлениям СГЯ еще далеки от полного понимания, тем не менее, к основным звеньям патогенеза на сегодняшний день относят активацию коагуляционной системы и изменение реологических свойств крови (гемоконцентрация).

СГЯ характеризуется увеличением яичников с образованием фолликулярных кист и кист желтого тела с кровоизлияниями, скоплением жидкости в полости тела (брюшной, плевральной, околосердечной), гиповолемией и тромбоэмболиями. Все эти процессы сопровождаются выраженным болевым синдромом. Симптоматика СГЯ имеет различную степень выраженности. В зависимости от этого выделяют:

- ◆ легкую форму;
- ◆ форму средней тяжести;
- ◆ тяжелую форму.

Предложена более детальная классификация тяжести СГЯ, с выделением в каждой из названных выше трех форм еще двух степеней.



### *Легкая форма*

1-я степень: клиническая симптоматика отсутствует, содержание эстрадиола в плазме крови более 150 пг/мл.

2-я степень: увеличение яичников до 5 см в диаметре.

### *Форма средней тяжести*

3-я степень: боли, чувство тяжести внизу живота, тошнота, изменения, описанные во 2-й степени.

4-я степень: присоединяется рвота, понос, увеличение яичников от 5 до 10 см в диаметре.

### *Тяжелая форма*

5-я степень: к описанным симптомам присоединяется асцит, гидроторакс, увеличение яичников до 12 см в диаметре.

6-я степень: состояние крайне тяжелое, помимо асцита, гидроторакса и скопления жидкости в перикарде, развивается гиперкоагуляция, уменьшается перфузия почек, осложняющаяся олигоурией, почечной недостаточностью. Яичники резко увеличены, в них множественные фолликулярные кисты, кисты желтых тел с кровоизлияниями и надрывами капсулы.

Следует сказать, что при СГЯ имеется высокий риск тромбозов и тромбоемболий. Это необходимо учитывать при проведении терапии гонадотропинами, особенно у женщин с СПКЯ, поскольку у этих пациенток, по нашим данным, в 100% выявляется мультигенная форма тромбофилии и в большинстве случаев комбинированная форма тромбофилии (сочетание генетических форм с АФА/АФС). Поскольку установлено, что гормональная терапия (КОК, ЗГТ) повышают риск как венозных, так и артериальных тромбозов, то это диктует необходимость проведения тщательного клинико-лабораторного обследования женщин, в том числе с СПКЯ и МС, в процессе гормональной терапии.

Наличие тромбофилии у женщин с СПКЯ является фактором риска тромбозов и тромбоемболий. Проведение гормональной терапии (КОК, ЗГТ, стимуляция овуляции гонадотропинами) требует осторожности у женщин с СПКЯ. Мы полагаем, что необходимо у женщин с СПКЯ проводить скрининг на скрытую или явную тромбофилию — исследование системы гемостаза, функции тромбоцитов, естественных антикоагулянтов, выявление маркеров тромбофилии и причин скрытой тромбофилии. Кроме того, необходимо тщательно изучить личный и семейный анамнез. В подозрительных случаях (при положительном тромботическом анамнезе) исследования на предмет генетической тромбофилии и/или АФС. Необходимо оценить дополнительные факторы риска тромбоза (ожирение, курение, атеросклероз, диабет). Полученные данные могут дать врачу исчерпывающую информацию о возможном риске тромботических осложнений в процессе гормональной терапии у женщин с СПКЯ и МС. Мы считаем, что в случае выявления у женщин с СПКЯ факторов риска тромбоза, маркеров тромбофилии, скрытой тромбофилии в целях профилактики тромботических осложнений показана антикоагулянтная профилактика НМГ в профилактических дозах или малыми дозами гепарина (5 тыс. Ед 2 раза в сутки) на фоне проводимой гормональной терапии. С целью оценки эффективности проводимой антикоагулянтной терапии оптимален мониторинг молекулярных маркеров тромбинемии и фибринолиза — комплексов ТАТ, Д-димера.

Основные принципы терапии СГЯ подразумевают восстановление физиологической осмоляльности в сосудистом русле за счет восполнения объема кол-

лоидными растворами. С патогенетической точки зрения, идеально замещение свежезамороженной плазмой (СЗП), поскольку она не только повышает внутрисосудистое онкотическое давление, но и содержит необходимые в условиях ДВС ингибиторы свертывания крови наряду с факторами свертывания, что способствует восстановлению гемостазиологического баланса. Однако потенциальный риск аллергических реакций и трансмиссии вирусных инфекций также повышается.

С этой точки зрения, более предпочтителен человеческий альбумин. Однако минусом его является отсутствие естественных ингибиторов свертывания и факторов коагуляции, а также относительная дороговизна. Возможно возмещение объема кристаллоидными изотоническими растворами и физиологическим раствором. Хорошо себя зарекомендовал и гидроксипропилированный крахмал (HES), который, обладая прекрасными онкотическими свойствами, не меняет кислотно-щелочной баланс и не аллергенен. Объем ежедневных инфузий может превышать 3000–3500 мл/день в зависимости от массы тела, функции почек: почечная секреция должна быть более 30 мл/ч. При необходимости почечная перфузия может быть повышена инфузией допамина в концентрации 2–4 мг допамина/кг/24 ч. НПВС (такие, как индометацин), которые ингибируют циклооксигеназу — ключевой фермент в метаболизме простагландинов, которые играют важнейшую роль в патогенезе СГЯ, — также могут быть целесообразны при лечении СГЯ. Антигистаминные препараты и ингибиторы  $H_1$ -рецепторов патогенетически оправданы при лечении СГЯ. Антикоагулянты, в частности, НМГ, значительно улучшают прогноз и позволяют избежать самых тяжелых осложнений — тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза мозговых сосудов.

#### *Хирургические методы стимуляции овуляции*

В случае неэффективности консервативной терапии СПКЯ через год можно ставить вопрос об оперативном лечении — *лапароскопии с клиновидной резекцией яичников*. Патофизиологические механизмы клиновидной резекции в стимуляции овуляции основаны на уменьшении объема стероидпродуцирующей стромы яичников. В результате нормализуется чувствительность гипофиза к ГнРГ, и восстанавливаются гипоталамо-гипофизарно-яичниковые связи.

Помимо клиновидной резекции, при лапароскопии можно производить каутеризацию яичников с помощью различных видов энергии (термо-, электро-, лазерной), которая основана на разрушении стромы точечным электродом. Производится от 15 до 25 пунктур в каждом яичнике; операция менее травматичная и длительная по сравнению с клиновидной резекцией. Гемостаз предпочтительнее проводить коагуляцией, т. к. наложение швов увеличивает риск спайкообразования. Обязательным является тщательное промывание брюшной полости, что снижает риск развития спаек. Преимуществами лапароскопии являются минимальное инвазивное вмешательство, снижение риска спайкообразования, косметический эффект и длительность пребывания в стационаре не более 2 сут. В большинстве случаев в послеоперационном периоде через 3–5 дней наблюдается менструальноподобная реакция, а через 2 нед. — овуляция, которая тестируется по базальной температуре. Отсутствие овуляции в течение 2–3 циклов требует дополнительного назначения кломифена. Как правило, беременность наступает в течение 6–12 мес., в дальнейшем частота наступления

беременности уменьшается. Эффективность хирургического лечения высокая (до 90–95% восстановления овуляции), а предварительная патогенетическая терапия повышает стабильность достигнутого результата.

В результате проведенного нами обследования в преоперационном периоде (лапароскопическая каутеризация яичников) мультигенная форма тромбофилии была выявлена у всех 50 женщин (100%). Сочетание мультигенной формы тромбофилии и АФС обнаружено в 40% случаев.

Следует отметить, что полиморфизм гена PAI-1 выявлен в 92% случаев, причем в структуре полиморфизма гена PAI-1 преобладает гомозиготная форма полиморфизма гена PAI-1 «675 4G/4G». Также выявлялись мутация MTHFR C677T у 30 женщин (60%), мутация FV Leiden — у 27 пациенток (54%), полиморфизм «807 C/T» в гене GP-1a тромбоцитов встречается у 37 обследуемых женщин (74%), полиморфизм «I/D» в гене t-PA — у 36 больных (72%), полиморфизм «455 G/A» в гене фибриногена — у 33 больных (66%), полиморфизм «1565 T/C» в гене гликопротеина (GP-3a) тромбоцитов — у 21 (42%), полиморфизм «1166 A/C» в гене рецептора ангиотензина II типа 1 — у 15 пациенток (30%), полиморфизм «I/D» в гене АПФ — у 18 обследуемых (36%) и мутация протромбина G20210A в 0% случаев (см. Приложение, диаграмма 4.2).

Известно, что полиморфизм в гене PAI-1 «675 4G/5G» ассоциируется с повышенным риском тромбозов. Кроме того, следует отметить, что ряд исследователей свидетельствует и о высокой корреляции между полиморфизмом PAI-1 «675 4G/5G» и инсулинорезистентностью, которая часто сопровождает СПКЯ. Мы считаем, это наблюдение важно, поскольку у женщин с СПКЯ традиционно фактором бесплодия до последнего времени считались лишь гормональные причины. 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.

Забегая вперед, хотелось бы заметить, что и неудач ЭКО, видимо, было бы меньше у женщин с СПКЯ при плановом назначении им антикоагулянтов.

Поскольку в ряде исследований было показано, что беременность не наступала у большинства женщин с СПКЯ, несмотря на нормализацию веса, восстановление овуляторного цикла (после консервативного и хирургического лечения), то мы считаем, что возможно основным фактором бесплодия у таких женщин являются клинически не диагностированные скрытые тромбофилии, которые приводят к ранним преембрионическим потерям.

Учитывая выше изложенное, мы считаем необходимым проведение скрининга на наличие скрытой тромбофилии (приобретенная и генетические формы) у женщин с СПКЯ, МС и бесплодием в анамнезе. Поскольку, на наш взгляд, это позволит оптимизировать принципы ведения этих женщин для восстановления их репродуктивного здоровья. Учитывая «тромбофилическую составляющую» бесплодия у женщин с СПКЯ и МС, назначение дифференцированной антитромботической терапии (НМГ), фолиевой кислоты (при наличии мутации MTHFR C677T, гипергомоцистеинемии), антиоксидантов является, на наш взгляд, патогенетически обоснованным.

Также следует отметить, что женщины с СПКЯ, МС при наличии скрытой тромбофилии входят в группу высокого риска по развитию сердечно-сосудис-

тых заболеваний, тромботических и тромбоэмболических осложнений, в том числе в пред- и послеоперационном периоде.

Всем обследуемым женщинам была произведена каутеризация яичников по общепринятой методике. Трубно-перитонеальный фактор бесплодия в ходе операции лапароскопии не был выявлен ни в одном случае. Учитывая наличие мультигенных форм тромбофилии у всех обследуемых женщин, а у части женщин и комбинированной формы тромбофилии (АФС и генетические формы тромбофилии), в предоперационном периоде им проводилась противотромботическая профилактика низкомолекулярным гепарином (НМГ) (фраксипарин, фракмин, клексан). В нашем исследовании в 100% случаев наблюдалось повышение уровня маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов. Доза НМГ корректировалась в зависимости от уровней маркеров тромбофилии, агрегационной активности тромбоцитов, массы тела женщины. НМГ отменяли за сутки до планируемой операции. Через 8 ч после операции его прием возобновляли и продолжали в течение 10 дней, поскольку эти женщины имели высокий риск тромбозов и тромбоэмболий. Контролем эффективности анти тромботической терапии являлись молекулярные маркеры тромбинемии и фибринообразования (тромбоцитарный фактор (PF4), комплекс тромбин—анти тромбин (ТАТ), фрагменты F1+2 протромбина, Д-димер), а также агрегационная активность тромбоцитов. В результате терапии с использованием НМГ как базового препарата по лабораторным данным отмечалось снижение уровня маркеров тромбофилии (ТАТ, Д-димер, F1+2), нормализация функции тромбоцитов.

Тромбоэмболических и геморрагических осложнений на фоне проводимой терапии не было.

Учитывая, что наличие мультигенной или комбинированной формы тромбофилии связано с повышенным риском тромбозов и тромбоэмболий, мы считаем, что необходимым этапом пред- и послеоперационной подготовки женщин с СПКЯ с реально существующей тромбофилией является противотромботическая профилактика НМГ (фраксипарин, клексан, фракмин).

Частота индукции овуляции при любой лапароскопической методике примерно одинакова и составляет 84–89%, наступление беременности в среднем отмечается в 72% случаев. Несмотря на достаточно высокий эффект в стимуляции овуляции и наступлении беременности, большинство клиницистов отмечают рецидив клинической симптоматики примерно через 5 лет. Поэтому после беременности и родов необходима профилактика рецидива СПКЯ, что важно, учитывая риск развития гиперпластических процессов эндометрия. С этой целью наиболее целесообразно назначение КОК, предпочтительнее монофазных (марвелон, диане, мерсилон и др.). При плохой переносимости КОК, что бывает при избыточной массе тела, можно рекомендовать гестагены во вторую фазу цикла: утрожестан в дозе 200–300 мг с 17-го по 26-й день цикла, медроксипрогестерон ацетат (МПА) по 10–20 мг с 16-го по 25-й день цикла.

#### **Терапия гирсутизма у больных синдромом поликистозных яичников**

Лечение *гирсутизма* является наиболее трудной задачей, что обусловлено не только гиперсекрецией андрогенов, но и их периферическим метаболизмом. Метаболизм тестостерона (Т) в его биологически активную форму дигидротестостерона (ДГТ) происходит на уровне рецепторов волосяных фолликулов

сальных желез под влиянием фермента  $5\alpha$ -редуктазы, от активности которого во многом зависят клинические проявления. Поэтому степень выраженности гирсутизма не коррелирует с уровнем андрогенов в крови. Однако у инсулинорезистентных больных СПКЯ все механизмы гиперандрогении оказывают синергичный эффект, поэтому клинические проявления гиперандрогении более выраженные, в отличие от других причин гирсутизма, в том числе и идиопатических. Поэтому при лечении гирсутизма у таких пациенток необходимо использовать препараты, не оказывающие отрицательного действия на толерантность глюкозы к инсулину.

Лечение гирсутизма предусматривает блокирование действия андрогенов различными путями:

- ♦ торможение синтеза в эндокринных железах;
- ♦ увеличение концентрации СССГ, т.е. снижение биологически активных андрогенов;
- ♦ торможение синтеза дигидротестостерона в ткани-мишени за счет угнетения активности фермента  $5\alpha$ -редуктазы.

Учитывая роль жировой ткани в синтезе андрогенов, непременным условием при лечении гирсутизма у женщин с ожирением является нормализация массы тела. Показана четкая положительная корреляция между уровнем андрогенов и ИМТ. Кроме того, учитывая роль инсулина в гиперандрогении у женщин с СПКЯ, необходима терапия инсулинорезистентности (см. выше).

**Комбинированные оральные контрацептивы (КОК)** широко используются для лечения гирсутизма, особенно при не резко выраженных формах. Механизм действия КОК основан на подавлении синтеза ЛГ, а также повышении уровня СССГ, что снижает концентрацию свободных андрогенов. Наиболее эффективны, исходя из клинических исследований, КОК, содержащие дезогестрел, гестоден, норгестимат.

Появление препаратов с антиандрогенными свойствами значительно расширило терапевтические возможности при СПКЯ. Наиболее широко для лечения андрогензависимых проявлений используются антиандрогены, которые воздействуют на отдельные механизмы, способствующие росту волос: уменьшение концентрации андрогенов за счет их синтеза в яичниках и/или надпочечниках, повышение их клиренса и снижение биологической активности, блокада рецепторов андрогенов на уровне периферических тканей или инактивация фермента  $5\alpha$ -редуктазы. Различные препараты обладают одним или несколькими из этих эффектов.

Одним из первых антиандрогенов был ципротеронацетат (андрокур) — по химической структуре прогестаген, производное медроксипрогестерон ацетата (МПА). Механизм действия основан на блокаде рецепторов андрогенов в ткани-мишени и подавлении гонадотропной секреции. Сочетание 2 мг ципротеронацетата с 35 мкг этинилэстрадиола в препарате Диане-35 обладает и контрацептивным эффектом и потенцирующим антиандрогенным. В настоящее время показано, что усиление антиандрогенного эффекта Диане-35 можно получить дополнительным назначением андрокура по 10–20 мг с 5-го по 14-й день цикла. Кроме действия, характерного для оральных контрацептивов, препарат блокирует действие андрогенов на уровне клеток-мишеней, в частности, волосяных фолликулов, что приводит к уменьшению гирсутизма. Длительность лечения

составляет от 6 мес. до 2 лет и более. Препарат переносится хорошо, из побочных эффектов иногда в начале приема отмечается вялость, пастозность, масталгия, прибавка в массе тела и снижение либидо.

Однако нужно отметить наличие отрицательного эффекта этих препаратов на липидный и углеводный обмены, проявляющегося в повышении уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности, а также в увеличении гиперинсулинемии, что требует постоянного динамического контроля за этими показателями у пациенток с СПКЯ.

Антиандрогенными свойствами обладают также *спиронолактон (верошпирон)*, который широко применяется в лечении андрогензависимых дермопатий. Спиронолактон — антагонист альдостерона, стероидного строения. Он блокирует периферические рецепторы и синтез андрогенов в надпочечниках и яичниках, снижая активность цитохрома P450c17; повышает метаболический клиренс тестостерона в печени; усиливает периферическую конверсию тестостерона в эстрогены, что проявляется эстрогеноподобным эффектом; подавляет активность фермента 5 $\alpha$ -редуктазы, способствует снижению массы тела. При длительном приеме по 100 мг в день отмечается уменьшение гирсутизма. Побочное действие: слабый диуретический эффект (в первые 5 дней лечения), вялость, сонливость. Длительность лечения — от 6 мес. до 2 лет и более.

*Флутамид* — нестероидный антиандроген периферического действия, используемый при лечении рака простаты. Флутамид метаболизируется в активный гидроксифлутамид, который связывает цитозольные и ядерные рецепторы андрогенов. Механизм действия основан преимущественно на торможении роста волос путем блокады рецепторов и незначительного подавления синтеза тестостерона. Побочного действия не отмечено. Назначается по 250–500 мг в день в течение 6 мес. и более. Уже через 3 мес. отмечен выраженный клинический эффект без изменения уровня андрогенов в крови.

*Финастерид* — специфический ингибитор фермента 5 $\alpha$ -редуктазы, под влиянием которого происходит образование активного ДГТ. Основное назначение препарата — лечение доброкачественной гиперплазии простаты. В России флутамид и финастерид для лечения гирсутизма применяется редко.

Агонисты гонадотропных релизинговых гормонов (золадекс, бусерилин, декапептил) для лечения гирсутизма используются редко. Их можно назначать при высоком уровне ЛГ. Механизм действия основан на блокаде гонадотропной функции гипофиза и, следовательно, ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в клетках теки яичников. Недостатком является появление характерных для климактерического синдрома жалоб, обусловленных резким снижением функции яичников.

Медикаментозное лечение гирсутизма не всегда эффективно, поэтому широкое распространение получили различные виды эпиляции (электро-, лазерной, химической и механической).

Несмотря на значительный арсенал различных средств, применяемых для лечения синдрома поликистозных яичников или овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза, терапия данной патологии должна быть комплексной и последовательной, учитывающей ведущее патогенетическое звено на данном этапе лечения.

#### 4.2.2. ОЖИРЕНИЕ, МС И БЕРЕМЕННОСТЬ

Проблема ожирения и МС встает перед акушерами-гинекологами и при ведении женщин во время беременности, родов и послеродовом периоде. Проблема избыточной массы тела 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 обуславливает 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 концу ее. Выявленные сдвиги могут быть объяснены наличием у беременных с ожирением жировой инфильтрации печени, являющейся закономерным спутником общего ожирения и характеризующейся малосимптомной клиникой (слабость, снижение работоспособности, небольшие боли или чувство полноты в области правого подреберья или надчревной области, диспепсические явления, увеличение печени) при многообразных изменениях функциональных проб печени (гипоальбуминемия и гиперглобулинемия, сдвиги осадочных проб, некоторое повышение активности аминотрансфераз, чаще АСТ, повышенный уровень липидов в крови, иногда — гипербилирубинемия).

Почти у половины тучных беременных отмечают 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, которые включают бесплодие, врожденные уродства плода, преэклампсию, гестационный сахарный диабет, макросомию плода, инфекцию органов мочеполовой системы. Врожденные уродства, связанные с ожирением, включают в себя дефекты нервной трубки, дефекты 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 от 50 до 59 кг. У женщин с весом от 80 до 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<sup>2</sup> 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 метаболическим синдромом 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, перенесенной 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. Это осложнения 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. Исследования показали, что перенесенная беременность является частой причиной, 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 сахарный диабет, макросомия 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, B.H. Vech 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, является 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 метаболического синдрома и перинатальных осложнений.

В последнее время выявление связи между метаболическим синдромом и основными формами акушерской патологии стало предметом глубокого изучения как в нашей стране, так и за рубежом.

Известно, что важнейшим гормоном беременности является прогестерон (P). Главный орган-мишень для этого гормона — матка, где эффекты про-



гестерона 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.

Также установлено, что в процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активации плазминогена типа 1 (РАI-1), тканевого фактора (ТФ) и снижение уровня активатора плазмина тканевого и урокиназного типов, металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора — эндотелина 1. Это физиологическая регуляция гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлены на предотвращение образования геморрагий при дальнейшей инвазии трофобласта. Со своей стороны бластоциста синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их синтез, в свою очередь, регулируется хорионическим гонадотропином.

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 типа 2 (Th2). Т-хелперы типа 2 продуцируют регуляторные цитокины: интерлейкины (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10). Регуляторное действие ИЛ-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 урокиназный активатор плазминогена 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 Th2 и ИЛ-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 natural killers, естественными киллерами (НК-клетками). Иммунный ответ матери на трофобласт сдвигается в сторону более активного ответа через Т-хелперы типа 1 (Th1), которые продуцируют провоспалительные цитокины: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, 2, 6, 12, 18. Т-хелперы типа 1 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 роста 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, которая осложняется гестозом, преждевременными родами, СЗРП в 7 раз повышает риск развития ССЗ, в том числе и МС.

По данным ряда исследований, женщины, у которых беременность осложнилась преэклампсией, входят в группу высокого риска по развитию ИР в последующем. Установлено, что женщины, у которых беременность протекала с повышением АД и преэклампсией, имели более высокий ОТ/ОБ, большую ОТ, более высокий ИМТ, 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 работе А.Е. Varden и соавт. (1999) было установлено, что вне зависимости от паритета, женщины, у которых во время беременности имела место преэклампсия, имели ИМТ больше  $25 \text{ кг/м}^2$  до беременности, 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 наблюдалась дислипидемия, повышение АД. Было отмечено 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 является характерной чертой метаболического синдрома и может быть важным сенсibiliзирующим фактором в патогенезе преэклампсии. По мнению А.Е. Varden 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 метаболический синдром может быть связан с АГ в течение беременности.

По данным А. Verma и соавт. (2002), ожирение и гестационный диабет в первую беременность являются достоверными факторами риска в плане развития метаболического синдрома в последующие годы. Раннее выявление маркеров МС является очень важным в плане возможной профилактики развития ИНСД и сердечно-сосудистых осложнений у таких женщин.

Интересные данные были получены финскими исследователями из университета Куорю (2003). По мнению исследователей, женщины с преэклампсией во время прошлых беременностей имеют повышенный риск метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Также было установлено, что артериальное давление, как и уровни адреналина в крови, увеличиваются 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 РА1-1, поскольку уровень РА1-1 играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца, а, кроме того, является независимым фактором тромбофилии.

В 90-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,

преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (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, синдром задержки развития плода — могут быть связаны с генетическими и комбинированными формами тромбофилии. Патогенез большинства осложнений 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.

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 является более важным в маточно-плацентарной циркуляции.

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активации плазминогена типа 1 ((PAI-1), тканевого фактора (TF) и снижение уровня активатора плазмина тканевого и урокиназного типов, металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора — эндотелина-1. Это физиологическая регуляция гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлены на предотвращение образования геморрагий при дальнейшей инвазии трофобласта.

Со своей стороны бластоциста синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типа 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 ярким примером являются полиморфизм PAI-1 и другие генетически обусловленные дефекты фибринолиза с повышением уровня PAI-1 и гиперфибриногенемией и АФА. Тромбофилия, в том числе 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 внутриутробной задержке развития плода (ВЗРП) 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 ВЗРП.

Если при этом имеет место и циркуляция антифосфолипидных антител, 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 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. 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 метаболическим синдромом является актуальной проблемой современных исследований в этой области.

Исследование, проводимое нами в 2003—2005 г. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии МПФ — в специализированном родильном доме для беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при городской клинической больнице № 67 Москвы, у 77 пациенток с МС в возрасте от 25 до 42 лет показало следующую особенность акушерско-гинекологического анамнеза.

В анамнезе в 100% случаев имела место акушерская патология в предшествующие беременности:

- ◆ синдром потери плода — преэмбрионические потери, ранние выкидыши в анамнезе 1 и более выкидыша, неразвивающаяся беременность до 12 нед.), поздние выкидыши в анамнезе (антенатальная гибель плода, 1 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. Отягощенный семейный анамнез по ожирению был 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 метаболический синдром был поставлен согласно рекомендациям Национального института здоровья США.

В процессе ведения женщин с метаболическим синдромом использовали следующий алгоритм обследования. При первом обращении женщины подробно выяснялся ее соматический и акушерско-гинекологический анамнез. Далее проводилось полное клинико-лабораторное обследование: объективное обследование (измерение уровня АД), антропометрические измерения (индекс массы тела, окружность талии, окружность бедер).

Инструментальные методы исследования включали УЗИ, доплерометрическое исследование, кардиотомография в динамике, ЭКГ, ЭхоКГ.

Мы также полагаем необходимым проведение гормональных исследований, включающих определение в крови лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Э2), прогестерона (П), тестостерона (Т), ДГЭА-С, кортизола на 5–7-й день самостоятельного или индуцированного менструального цикла и Э2, прогестерона, тестостерона на 21–23-й день цикла, а также соотношения P/Э2, T/Э2.

Лабораторные исследования включали клинический анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, ТГ, холестерин), общий анализ мочи, а также исследование системы гемостаза (АЧТВ, ПИ, степень агрегации тромбоцитов с различными агонистами, РКМФ, Д-димер, определение ВА, парус-тест, тромбозэластограмма, комплексы ТАТ, F1+2); выявление генетических форм тромбофилий методом ПЦР (мутации MTHFR C677T, протромбина G20210A, полиморфизм гена «675 4G/5G» PAI-1, полиморфизм «807C/T» в гене гликопротеина 1a (GP-1a) тромбоцитов, полиморфизм «I/D» в гене тканевого активатора плазминогена, полиморфизм «I/D» в гене АПФ, полиморфизм «455G/A» в гене фибриногена, полиморфизм «1565 T/C» в гене гликопротеина 3a (GP-3a) тромбоцитов, полиморфизм «1166 A/C» в гене рецептора ангиотензина II типа, мутация FV Leiden; антифосфолипидные антитела (АФА)).

Определение циркуляции молекулярных маркеров тромбинемии и фибринообразования (ТАТ, F 1+2, Д-димер, 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 её выраженности, наличия гомо- или гетерозиготной формы мутации, маркеров тромбофилии.

В качестве антитромботической терапии применяли низкомолекулярный гепарин (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,

Д-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. Контролем эффективности противотромботической терапии являлись маркеры тромбинемии и фибринообразования (ТАТ, F1+2, Д-димер, PF4). В результате терапии с использованием НМГ как базового препарата по лабораторным данным отмечалось снижение уровня маркеров тромбофилии (ТАТ, Д-димер, F1+2), нормализация функции тромбоцитов.

Как установлено, в условиях МС имеет место повреждение эндотелия сосудов с участием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), в частности активных форм кислорода. Имеющиеся метаболические нарушения, высокое гидростатическое давление внутри сосудов при артериальной гипертензии, реакции системного воспалительного ответа, оксидативный стресс вызывают повреждение эндотелия и прогрессирование эндотелиопатии. Это дополнительно активирует систему гемостаза.

Помимо выше сказанного, при МС всегда наблюдается витаминно-минеральный дисбаланс: дефицит в организме витаминов А, Е, В и С, дефицит магния. Следовательно, патогенетически оправданным является назначение антиоксидантов, полиненасыщенных жирных кислот — Омега-3, витаминов и витаминно-минеральных комплексов, содержащие как магний (Магне-В<sub>6</sub>), 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 витамины В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>. (см. цв. вклейку, схемы 4.2, 4.3).

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 5 $\alpha$ , 5 $\beta$ -редуктазами.
- ◆ Связь с 5 $\alpha$ ,5- $\beta$ -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:  $\alpha,\beta$  — прегнандиол,  $\alpha,\beta$  — прегненолон,  $\alpha,\beta$  — прегнандион, 20- $\alpha$ -дигидропрогестерон, 17-ОН-прогестерон.

Таким образом, естественные метаболиты:

- ◆ Дополняют, усиливают все свойства натурального прогестерона, его прогестагенные свойства.
- ◆ Каждый из них обладает определенными особенностями воздействия на организм.
- ◆ Естественные метаболиты не имеют побочных эффектов.

Благодаря этому, действие препарата Утрожестан физиологично для организма женщины.

*Клинические эффекты Утрожестана аналогичны эндогенному прогестерону:*

- ◆ Прогестагенный эффект.
- ◆ Антиэстрогенный эффект.
- ◆ Антиальдостероновый эффект.
- ◆ Антиандрогенный эффект (физиологический эффект регуляции уровня андрогенов).
- ◆ Токолитический эффект.
- ◆ Успокаивающий эффект.
- ◆ Положительный нейротропный эффект.

*Антиэстрогенное действие Утрожестана обусловлено следующими моментами:*

- ◆ Натуральный прогестерон осуществляет качественную физиологическую защиту эндометрия, матки, молочных желез.
- ◆ Естественный метаболит 5 $\alpha$ -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 5 $\alpha$ -редуктазу стероидов. Этот фермент превращает тестостерон в значительно более активный андроген — 5 $\alpha$ -дигидротестостерон, а прогестерон — в 5 $\alpha$ -дигидропрогестерон (5 $\alpha$ -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 5 $\alpha$ -прегнандион имеет сродство к рецепторам андрогенов и, конкурируя с последними в процессе рецепторного связывания, ослабляет их специфический андрогенный эффект.

Два уровня регуляции андрогенов:

- ◆ Взаимодействие с ферментом 5 $\alpha$ -редуктазой (уменьшение образования самого активного метаболита дигидротестостерона).
- ◆ Взаимодействие естественного метаболита 5 $\alpha$ -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 имеется врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром поликистозных яичников, 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 Спиринолактона.

Важнейший механизм токолитического действия прогестерона состоит в том, что его метаболит  $5\alpha$ -прегнандион способен ингибировать возбуждающее действие эндогенного окситоцина на миометрий путем блокады окситоциновых рецепторов. Синтетические же прогестины не превращаются в  $5\alpha$ -прегнандион. Также следует отметить, что естественные метаболиты  $5\beta$ -прегненолон,  $5\beta$ -прегнандион обладают свойствами усиливать токолитические эффекты натурального прогестерона.

Натуральный прогестерон обладает защитным действием на сердечно-сосудистую систему:

- ◆ Конкурентное взаимодействие с рецепторами альдостерона в сосудах почек, миокарда.
- ◆ В синергизме с эстрогенами оказывает защитное влияние 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 антифосфолипидного синдрома, применение Утрожестана имеет особое значение. Известно, что при наличии антифосфолипидного синдрома имеет место влияние на  $\beta$ -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 капсуле 2–3 раза в день) вследствие достаточно высокой абсорбции, первич-



ного 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 антиальдестероновому 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. Приложение, схема 4.4).

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. Пациенткам с гиперандрогенией рекомендуется обязательное назначение Утрожестана с момента установления беременности или в циклах зачатия с целью купирования относительной гиперэстрогемии, обусловленной периферической конверсией андрогенов в эстрогены.

Коррекция гормонального дисбаланса у женщин с метаболическим синдромом, начатая с фертильного цикла, является одним из методов комплексной дифференцированной профилактики акушерских осложнений, включая СПП.

Как упоминалось выше, при МС и СД, как правило, отмечается выраженный дефицит магния. И дефицит магния часто сопровождается дефицитом или предельно низким уровнем витамина В<sub>6</sub>. Для лиц с метаболическим синдромом, особенно с гипертонией, сахарным диабетом, 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 гипوماгнемии.

Гипомагниемия при беременности обусловлена как уже упоминавшейся потребностью в этом элементе, необходимом для обеспечения полноценного роста и развития плода, так и повышенным выделением магния почками. Существенную роль могут играть стрессовые ситуации, рвота в ранние сроки беременности, заболевания желудочно-кишечного тракта и другие осложнения. Особенно актуальна данная проблема в третьем триместре беременности. Наиболее низкие значения концентрации магния в крови беременных женщин выявляются при поздних гестозах, в частности при эклампсии. Важным фактором, усугубляющим гипомагниемия 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 контрактивных реакций в миометрии и возрастает угроза прерывания беременности, особенно

во втором-третьем триместрах. Кроме того, гипомagneмия 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 является физиологическим регулятором продукции альдостерона. Недостаточность магния ведет к увеличению секреции альдостерона, задержке жидкости в организме и развитию отеков. При гипомagneмии 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 гипертонической болезнью.

«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 метаболическим синдромом усугубляет имеющуюся эндотелиопатию в условиях инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, провоспалительного и протромботического статуса, имеющих место при метаболическом синдроме. Этот «порочный круг» усугубляет течение беременности у женщин с метаболическим синдромом. Поэтому коррекция дефицита магния является необходимым условием в течение всего гестационного процесса у женщин с метаболическим синдромом.

Магне-В<sub>6</sub> — это наиболее эффективная комбинированная лекарственная форма магния. Одна таблетка содержит 48 мг лактата магния и 5 мг пиридоксина гидрохлорида (витамина В<sub>6</sub>), облегчающего усвоения магния.

Терапия Магне-В<sub>6</sub> используется в акушерской практике при осложненном течении беременности (угроза прерывания, замедление развития плода и др.) и помогает нормализации течения беременности, в том числе и у беременных с метаболическим синдромом (см. цв. вклейку, схемы 4.2; 4.3).

Метаболические действия Магне-В<sub>6</sub> у лиц с метаболическим синдромом:

- 1) устранение магниевых дефицита;
- 2) уменьшение периферического сопротивления сосудов, снижение артериального давления;
- 3) уменьшение судорожной активности мышц;
- 4) снижение агрегации тромбоцитов;
- 5) нормализация липидного обмена.

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%) — 71 человек. В 84,5% случаев выявлялась 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 выявлялась только гетерозиготная форма полиморфизма гена PAI-1.

Второе место в структуре генетических форм тромбофилий занимает полиморфизм «807С/Т» в гене гликопротеина 1а (GP-1a) тромбоцитов (80,5%), третье место — полиморфизм в гене тканевого активатора плазминогена — 77,9%, далее — полиморфизм «I/D» в гене АПФ — 64,9%, полиморфизм «455 G/A» в гене фибриногена — 62,3%, мутация МТНFRС677Т — 61%, полиморфизм «1565 Т/С» в гене гликопротеина 3а (Gp-3a) тромбоцитов — 51,9%, полиморфизм «1166 А/С» в гене рецептора ангиотензина II типа 1 — 38,9%, мутация FV Leiden — 28,6%, мутация протромбина G20210А в 0% случаев (см. цв. вклеку, диаграмма 4.1).

У 10 (14,3%) женщин с метаболическим синдромом нами было выявлено сочетание АФС с генетическими формами тромбофилии. В контрольной группе не было выявлено приобретенной и комбинированной форм тромбофилии.

У женщин во II группе уровень маркеров реальной тромбофилии (ТАТ, Д-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 развился 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 позднее начало терапии с использованием антикоагулянтов в условиях состоявшегося тяжелого гестоза и ФПН было малоэффективно.

Позднее 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, 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 терапия была начата поздно, избежать потерь плода не удалось. В одном случае была антенатальная гибель одного плода из двойни.

У 73 женщин беременность завершилась рождением живого ребенка. 60 беременных (77,9%) были родоразрешены путем операции кесарево сечение. Показанием к операции кесарево сечение явилась разнообразная акушерская патология. При чем в I группе показанием к операции было: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (бесплодие в анамнезе, синдром потери плода в анамнезе), усугубление гестоза. Показания для оперативного родоразрешения во II группе — усугубление гестоза, нарастание тяжести ФПН, не поддающиеся медикаментозной коррекции. В 22,1% (17) случаев 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 метаболическим синдромом при наличии генети-

ческой формы тромбофилии и/или с АФС уже в фертильном цикле улучшает прогноз во время беременности. Патогенетически обоснованная профилактика с использованием низкомолекулярного гепарина, витаминов и антиоксидантов у пациенток с метаболическим синдромом и мультигенной тромбофилией с ранних сроков беременности позволила улучшить течение гестационного процесса и перинатальные исходы у беременных с метаболическим синдромом, имеющих в анамнезе СПП, гестоз в предшествующие беременности.

Чем раньше начата противотромботическая терапия, тем лучше 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 С677Т — не менее 4 мг, при указанной мутации и гипергомоцистеинемии — витамины В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, аспирин в дозе 50–75 мг/сут, Магне-В<sub>6</sub>, НМГ (фраксипарин, клексан, фрагмин) в профилактических дозах 1 раз в сутки подкожно (при условии высокого уровня Д-димера), препарат натурального прогестерона Утрожестан, витаминно-минеральные комплексы (Мульти-табс Перинатал).

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 Д-димера), УЗИ, доплерометрии. В послеродовом периоде назначали НМГ не менее 10 дней в профилактических дозах, поливитамины.

#### **4.2.3. ПОДГОТОВКА К ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ И ВЕДЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ И 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 метаболическим синдромом врачи сталкиваются с такими осложнениями: угроза прерывания беременности, нередко гипотрофия плода, переносенная 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. Это осложнения в родах и послеродовом периоде: нарушения родовой деятельнос-

ти, дистоссия 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 кесарева сечения, чем женщины с нормальной массой тела. Исследование, проведенной Valentin T.D. и соавт., показало, что беременные с ожирением имели высокий процент индукции родов, и наиболее частая причина этого — переносимая беременность. Данные этих авторов свидетельствуют о том, что у беременных с ИМТ = 26–30 кг/м<sup>2</sup> и > 30 кг/м<sup>2</sup> процент родоразрешения путем операции кесарева сечения составил 19% и 24% соответственно, по сравнению с контрольной группой беременных с ИМТ = 20–25 кг/м<sup>2</sup>, где процент операции кесарева сечения составил 9%. По данным авторов, наиболее частая причина операции кесарева сечение — это 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 от 25 до 42 лет, выявило, что 60 беременных (77,9%) были родоразрешены путем операции кесарева сечения.

Согласно результатам исследований, ожирение связано не только с повышением частоты операций кесарева сечение, но и также с осложнениями после оперативного родоразрешения и анестезии.

По результатам исследования, проведенного Myles T.D. и соавт., ожирение является независимым фактором риска развития гнойно-септических осложнений после операции кесарева 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 кесарева сечение, являются тромбозы глубоких вен (ТГВ) и тромбозэмболии. Известно, что к факторам риска развития ТГВ/ТЭЛА относятся:

1. Ожирение.
2. Гестоз.
3. Родоразрешение (особенно экстренная операция кесарева сечения).
4. Варикозное расширение вен нижних конечностей.
5. Тромбофилии (генетические формы, АФС).
6. Сахарный диабет.

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 обусловлено нарушением в системе гемостаза и фибринолиза, которые являются дополнительными предрасполагающими факторами, укладывающимися в понятие метаболического синдрома. Повышение концентрации фибриногена может приводить к нарушению реологических свойств крови, усиливать вязкость крови, создавать гиперкоагуляционный фон метаболического синдрома. 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 метаболическим синдромом 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-гуаноидина (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 одной из наиболее частых причин развития тромбгеморрагических и тромбозмболических осложнений у беременных и родильниц является антифосфолипидный синдром (АФС). В результате проведенного нами исследования у 10 (14,3%) женщин с метаболическим синдромом нами было выявлено сочетание АФС с генетическими формами тромбофилии.

Принимая во внимание тот факт, что метаболический синдром часто сочетается с тромбофилическими осложнениями, то своевременная диагностика и патогенетически обоснованная профилактика тромбгеморрагических осложнений у беременных, страдающих ожирением и МС, очень актуальна, и особенно у больных, акушерский статус и тяжесть заболевания которых требуют абдоминального родоразрешения.

Риск развития тромбгеморрагических и тромбозмболических 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 ИВЛ и т. д.

Исследования показали, что 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 три 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 нарушение реологических свойств крови у родильниц после кесарева сечения большую роль играет интенсивность агрегации тромбоцитов, которая на всех этапах операционного периода оказывается в два и более раз выше, чем у женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути.

Во избежание быстрого и неблагоприятного для сердечно-сосудистой системы перераспределения крови и профилактики тромбоэмболических осложнений производится бинтование эластическими бинтами нижних конечностей за 3–5 ч до операции и в течение 4–5 дней после нее. Во время операции и в первые 4 ч после нее осуществляется управляемая гемодилюция (вводятся глюкозоновокаиновая смесь, гемодез, свежезамороженная плазма, реополиглюкин), что приводит к уменьшению интенсивности внутрисосудистого свертывания крови и темпа потребления прокоагулянтов и тромбоцитов.

Профилактика тромбгеморрагических осложнений должна быть комплексной и направленной на устранение или смягчение факторов риска. Одним из последних и наиболее перспективных методов профилактики тромботических осложнений является использование низкомолекулярных гепаринов — НМГ (фрагсипарин, клексан, фрагмин).

Как указывалось выше, все пациентки ( $n=77$ ), входившие в наше исследование, относились к группе высокого риска по развитию тромбгеморрагических 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 (ТАТ, F1+2, Д-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 эффективности антитромботической терапии являлись молекулярные маркеры тромбинемии и фибринообразования (тромбоцитарный фактор (PF4), комплекс тромбин—анти тромбин (ТАТ), фрагменты F1+2 протромбина, Д-димер), а также агрегационная активность тромбоцитов. В результате терапии с использованием НМГ как базового препарата по лабораторным данным отмечалось снижение уровня маркеров тромбофилии (ТАТ, Д-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 свежезамороженной плазмой (СЗП) с профилактической целью производилась у всех (100%) па-

циенток в дозе 180–400 мл в зависимости от исходных показателей гемостаза. СЗП представляет собой нативную плазму, замороженную при температуре – 25°C сразу же после ее получения. В состав плазмы входит большое количество биологически активных компонентов — липоидов, углеводов, разнообразных комплексов липопротеидов, гликопротеидов, ферментов, витаминов, гормонов и др. Главное достоинство СЗП определяется наличием в ней всего комплекса факторов системы гемостаза, в том числе АТ 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 низкомолекулярный гепарин (фраксипарин, клексан, фрагмин) в связи с длительным противотромботическим эффектом за счет активации фибринолиза и предотвращения образования тромбина, выраженных антитромбоцитарных свойств, а также максимальной эффективности и безопасности, как для матери, так и для плода.

### Заключение

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 метаболическим синдромом, оказывает огромное влияние сочетание провоспалительного статуса и наличие генетической и/или приобретенной тромбофилии (АФС).

Мы выявили у пациенток с метаболическим синдромом, перенесших гестозы в тяжелой форме, полиморфизм «31 Т/С» в гене интерлейкина 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) в 96 % случаев, при этом гомозиготная форма выявлена у 43 %; полиморфизм «5032 С/ G» в гене CD обнаружен в 86 % случаев, при этом у 30 % — гомозиготная форма; полиморфизм «308 G/A» в гене фактора некроза опухоли- $\alpha$  в 27 % случаев, при этом у 10 % — гомозиготная форма; полиморфизм «174 G/C» в гене интерлейкина-6 (IL-6) в 69 % случаев, преимущественно в гетерозиготной форме (64 %).

Проведенное нами исследование женщин с метаболическим синдромом выявило 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 инсулинорезистентности гомозиготной формы полиморфизма в гене PAI-1. Генетическое исследование демонстрирует у женщин с метаболическим синдромом 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 метаболическим синдромом. В пользу этого говорит факт благополучного вынашивания беременности при применении патогенетической профилактики НМГ в прегравидарном периоде и в течение всей беременности.



Позитивный эффект применения НМГ объясняется как широкими протромботическими эффектами НМГ (анти-Ха-активность, увеличение активности антитромбина III, высвобождение естественного ингибитора внешнего пути свертывания TFPI, активация фибринолиза, ингибция прокоагулянтного действия лейкоцитов, взаимодействие с гепарин-кофактором II, связывание с белками, рецепторно- и нереперторно-обусловленная модуляция сосудистого эндотелия), так и противовоспалительными эффектами НМГ (ингибирование лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия, снижение содержания провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-8, интерлейкина-6 и интерлейкина-1- $\beta$ ), транслокация ядерного фактора (NF- $\kappa$ B)).

На схеме № 1 мы представляем нашу точку зрения на патогенез основных форм осложнений беременности у женщин с метаболическим синдромом.

Наличие основных проявлений метаболического синдрома (ИР, ГИ, артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение), а также наличие оксидативного стресса и провоспалительного статуса, приводит к развитию и прогрессированию эндотелиопатии у лиц с метаболическим синдромом. Усугубляет эндотелиопатию протромботический статус — повышенный уровень фибриногена, повышенный уровень РАМ, наличие генетической и/или приобретенной (АФС) форм тромбофилии. Помимо этого, протромботический статус является независимым фактором 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 blastocyst, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину.

Следует отметить, что наличие гипергомоцистеинемии, а также циркуляции АФА, является дополнительным фактором осложненного течения беременности у женщин с МС, обуславливая развитие гестоза, СПП, тромбоэмболических осложнений.

Гипергомоцистеинемия приводит к нарушению микроциркуляции и тромбообразования, развитию микроангиопатий, оказывает тератогенное, фетотоксическое действие, а по последним данным приводит к гибели клеток трофобласта.

При этом циркуляция АФА усугубляет ситуацию, поскольку:

- а) АФА не только усиливают протромботические механизмы и потому десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что может вести к дефектам имплантации и снижения глубины децидуальной инвазии трофобласта, но и
- б) АФА могут изменять поверхностные предимплантационные характеристики плодного яйца: как заряд, так и конфигурацию
- в) АФА приводят к развитию вторичной прогестероновой недостаточности вследствие анти-Р-ХГЧ эффекта. Таким образом, единствен-

но возможный путь в данной ситуации — замещение дефицита прогестерона, поскольку в процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активации плазминогена типа 1 ((PAI-1), тканевого фактора (ТФ) и снижение уровня активатора плазмينا тканевого и урокиназного типов, металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора — эндотелина 1. Это физиологическая регуляция гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлены на предотвращение образования геморрагии при дальнейшей инвазии трофобласта. Дефицит прогестерона важно корректировать с использованием наиболее безопасного препарата — натурального прогестерона.

Нарушением процессов имплантации, инвазии трофобласта можно объяснить неудачи ЭКО у женщин с МС.

В ряде случаев у пациенток с диагнозом бесплодие могут иметь ранние презембрионические 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, синдрома задержки развития плода, синдрома потери плода, 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.

Полученные данные о наличии провоспалительного статуса и исходной генетической и/или приобретенной тромбофилии практически у всех женщин с МС ставит дискуссионный вопрос о допустимости применения препаратов заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в менопаузальном периоде и гормональной контрацепции (ГК). Мы полагаем, что применение любых препаратов ЗГТ и ГК у женщин с МС противопоказано, поскольку, как выше указывалось, у этих женщин имеет место провоспалительный статус, а все препараты ЗГТ и ГК его значительно повышают. Следовательно, базовый провоспалительный статус является основной причиной 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 является также одной из причин отказа от применения препаратов ЗГТ и ГК у женщин с МС.

В свете выше сказанного следует пересмотреть принципы применения препаратов гормональной контрацепции и ЗГТ у женщин с МС.

Все эти положения относятся и к проведению гормонотерапии при инвитрофертилизации, т.о. экстракорпоральное оплодотворение должно проводиться под прикрытием НМГ.

Существующие в литературе указания на существование менопаузального метаболического синдрома мы считаем не состоятельным. Метаболический синдром — либо он есть, либо его нет.

Принимая во внимание тот факт, что метаболический синдром часто сочетается с генетическими формами тромбофилии, провоспалительным статусом, следует сказать, что женщины с метаболическим синдромом входят в группу высокого риска по развитию не только разнообразной акушерской патологии, но и сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозов и тромбоэмболии.

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 являются факторами повышенного риска развития ДВС — синдрома с возможными тромбгеморрагическими осложнениями. Самыми опасными геморрагическими осложнениями могут быть 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 метаболическим синдромом.

Таким образом, метаболический синдром является ярким примером сочетания так называемых «больших» синдромов: МС, ДВС-синдром, синдром системного воспалительного ответа (ССВО), АФС, генетические формы тромбофилии, которые лежат в основе формирования разнообразной акушерской патологии.

## 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., Красильникова Е.И.* Роль абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности // Тер. арх. — 1999. — № 10. — С. 18–22.

*Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И.* 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., Глухов Н.В.* Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника). — СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2005.

*Бицадзе В.О.* Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложненных беременностей, обусловленных тромбофилией: Дисс. ... 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 тромбозмблизм: лечение и профилактика // Хирургия: Прил. к журн. Consillium Medicum. — 2005. — Том 07. — № 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: Дисс. ... 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: Дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2001.

*Гинзбург М.М., Козуница Г.С.* Синдром инсулинорезистентности // Пробл. эндокринологии. — 1997. — Т.43. — № 1. — С. 40–43.

*Гинзбург М.М., Козуница Г.С.* Изолипан (дексфенфлюрамин) и его место в лечении ожирения // Пробл. эндокринологии. — 1996. — Т. 42. — № 3. — С. 38–39.

*Гинзбург М.М., Козуница Г.С., Сергеев О.В.* Связь инсулина и артериального давления при ожирении у женщин // Пробл. эндокринологии. — 1996. — Т. 42. — № 4. — С. 25–27.

*Гинзбург М.М., Сергеев О.В., Козуница Г.С.* Зависимость артериального давления от распределения жира у женщин, больных ожирением // Пробл. эндокринологии. — 1997. — Т. 43. — № 1. — С. 31–33.

*Гинзбург М.М., Козуница Г.С.* Значение распределения жира при ожирении // Пробл. эндокринологии. — 1996. — Т. 42. — № 6. — С. 30–34.

*Гинзбург М.М., Козуница Г.С., Котельников Г.П.* Ожирение как болезнь образа жизни. Современные аспекты профилактики и лечения. — Самара: Изд-во Самар. госмедун-та, 1997. — 48 с.

*Гинзбург М.М., Козуница Г.С.* Ожирение. Дисбаланс энергии или дисбаланс нутриентов? // Пробл. эндокринологии. — 1997. — Т. 43. — № 5. — С. 42–46.

*Гинзбург М.М., Козуница 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 редакцией 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. дисс. ... 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.А.* Метаболический синдром X: 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  $\beta_3$ -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 X (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 X // Кардиология. — 1998. — № 6. — С. 71–82.

*Зимин Ю.В., Родоманченко Т.В.* Влияет ли длительное антигипертензивное лечение ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом 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. дисс. ... канд. мед. наук. — Ростов/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. дисс. ... 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: Дисс. ... 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., Студеная Л.Б.* 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., Студеная Д.Б.* 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., Раджабова З.Г.* 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.: Мед. информ. агентство, 2001. — С. 132–151, 193–196.

*Манухина И.Е.* Оптимизация терапии гирсутизма у пациенток с синдромом поликистозных яичников: Автореф. дисс. ... 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 // РМЖ. — 2001. — Т. 9. — № 2. — С. 82–87.

*Метаболический синдром* / Под ред. чл.-корр. 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 // РМЖ. — 2001. — Т. 9. — № 272–74.

*Моисеев В.С., Излева А.Я., Кобалава Ж.Д.* Гипертония, сахарный диабет, атеросклероз — клинические проявления метаболического синдрома X // Вестн. 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: возвращаясь 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., Метельская В.А. 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 Н.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.: Мед. информ. агентство, 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.: Мед. информ. агентство, 2000. — С. 188–206.

Стрижова Н.В., Сиракянц И.К., Саркисова А.В., Гавриленко А.С., Хлынова С.А. 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 здравоохран. 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 гипертензия // 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 профилактика*. — 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., Ананьев Е.В., Аметов А.С.* 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? // *РМЖ*. — 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. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
- Шилов А.М., Чубаров М.В.* и др. Артериальная гипертензия и метаболический синдром X // *РМЖ*. — 2003. — Т. 11. — № 21. — С. 45–50.
- Шостак Н.А., Аничков Д.А.* К вопросу о диагностических критериях метаболического синдрома // *РМЖ*. — 2002. — № 27. — С. 1255–1257.
- Шубина А.Т., Демидова И.Ю., Чернова Н.А., Карпов Ю.А.* Метаболический синдром: возможности применения метморфина // *РМЖ*. — 2001. — Т. 9. — № 2. — С. 77–81.
- Шумбутова А.Ю., Ткачева О.Н., Самсоненко Н.С., Гусева К.Ю.* 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.
- ACE Position Statement on Insulin Resistance Syndrome. ACE Guidelines for Glycemic Control* // *Endocrine Practice*, 2003, Vol. 9, Suppl. 1, P. 7–19.
- Albrink M.J., Krauss R.M., Lindgren F.T. et al.* Intercorrelations among plasma high density lipoprotein, obesity and triglycerides in normal population // *Lipids*. — 1980, № 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, № 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, № 266, P. 484–489.
- Albrink M.K., Mann E.B.* Serum triglycerides in coronary artery disease // *Arch. Intern. Med.* — 1959, № 103, P. 4–8.



*Alessi M.C., Lijnen H.R.* et al. Adipose tissue and atherothrombosis // *Pathophysiol Haemost Thromb.* — 2003/2004, № 33, P. 290–297.

*Alessi M.C., Peircetti F., Morange P., Henry M., Nalbone G., Juhan-Vague I.* Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease // *Diabetes.* — 1997, № 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, 14 (Suppl-5), S1–S85.

*Apter D.* et al. Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995;80: 2966.

*Ashwell M.* The health of the nation target for obesity // *Int. J. Obes.* — 1994, Vol. 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, № 82, P. 495–506.

*Avogaro P., Crepaldi G., Enzi G.* et al. Association of hyperlipaemia, diabetes mellitus and mild obesity // *Acta Diabetol. Lat.* — 1967, № 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, № 46, P. 1549–1557.

*Balen A.H.* et al. *Polycystic ovary syndrome.* — London and New York: Taylor&Francis, 2005. — 211 p.

*Balen A.H., Jacobs H.S.* *Infertility in Practice.* — Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto: Churchill Livingstone, 2003. — 490 p.

*Barden A.E., Beilin L.J., Ritchie J., Walters B.N.* et al. Does a predisposition to the metabolic syndrome sensitize women to develop pre-eclampsia? // *J. Hypertens.* — 1999 Sep; 17(9):1307–1315.

*Basdevant A., Cassuto D., Gibault T., Raison J., Guy-Grand B.* Microalbuminuria and body fat distribution in obese subjects // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1994; 18: 806–811.

*Bierman E.L., Bagdade J.D., Porte D. Jr.* Obesity and diabetes: the odd couple // *Amer. J. Clin. Nutr.* — 1968, № 21, P. 1434–1437.

*Bjorntorp P.* Neuroendocrine abnormalities in human obesity // *Metabolism.* — 1995, № 132, P. 12–24.

*I «Portal»* adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes // *Atherosclerosis.* — 1990, № 10, P. 493–496.

*Bjorntorp P.* Evolution of the understanding of the role of exercise in obesity and its complications // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 1995 Oct; 19 Suppl 4:S1–4.

*Bjorntorp P.* Coronary disease and obesity // *Medicographia.* — 1991, vol. 13, № 1, P. 45–47.

*Bjorntorp P.* Metabolic implications of body fat distribution // *Diabetes care.* — 1991, vol. 14, P. 1132–1143.

*Bray G.* Obesity: a time bomb to be defused // *Lancet.* — 1998, vol. 352, № 18, P. 160–161.

*Bray G.A., Popkin B.M.* Dietary fat intake does affect obesity! // *Amer. J. Clin. Nutr.* — 1998, vol. 68, № 6, P. 1157–73.

*Brunzell J.D., Hokanson J.E.* Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance // *Diabetes Care.* — 1999, № 22, P. 10–13.

*Calandra C., Abell D.A., Beischer N.A.* Maternal obesity in pregnancy // *Obstet Gynecol.* — 57:8, 1981.

*Camus J.* Goutte, diabete, hyperlipemie: un trisyndrome metabolique // *Rev. Rhumat.* — 1966; 33:10–4.

*Castro L.C., Avina R.L.* Maternal obesity and pregnancy outcomes // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2002 Dec;14(6):601–6.

*Chow W.H., McLaughlin J.K., Mandel J.S., Wacholder S., Niwa S., Fraumeni J.F. Jr.* Obesity and risk of renal cell cancer // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 1996 Jan; 5(1): 17–21.

*Considine R., Considine E., Williams C.J.* et al. The hypothalamic leptin receptor in humans. Identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the dl/db mouse and fa/fa rat mutations // *Diabetes.* — 1996, vol. 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.* — 89:213, 1997.

*Davidson P., Albrink M.J.* Abnormal plasma insulin response with high plasma triglycerides independent of clinical diabetes or obesity // *J. Clin. Invest.* — 1966, № 45, P. 1000.

*Davis C.L., Kapuku G., Snieder H., Kumar M., Treiber F.A.* Insulin resistance syndrome and left ventricular mass in healthy young people // *Amer. J. Med. Sci.* — 2002 Aug; 324(2): 72–5.

*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; 9:342–360.

*Davis S.N., Colburn C., Robbins R.* et al. Evidence that the brain of the conscious dog is insulin sensitive // *J. Clin. Invest.* — 1995; 95:593–602.

*Dawson S., Hamsten A., Wiman B., Henney A., Humphries S.* Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-I locus is associated with altered levels of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity // *Arterioscl. Thromb.* — 1991, № 11, P. 183–190.

*DeFronzo R., Ferrannini E.* Insulin resistance, a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dislipidemia and atherosclerotic cardio-vascular disease // *Diabetes. Care.* — 1991, vol. 4, № 3, p. 173–194.

*DeFronzo R.A., Agus Z.* The effect of glucose and insulin on renal electrolyte transport // *J. Clin. Invest.* — 1976, № 58, p. 83–90.

*Despres J.P.* The impact of orlistat on the multifactorial risk profile of abdominally obese patients // *Diabetes.* — 1998, № 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, vol. 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, vol.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, № 10, P. 497–511.

*Desires J.P., Krauts R.M.* Obesity and lipoprotein metabolism. In: Bray G.A., Bouchard C., James W.P.T., eds. *Handbook of obesity.* — New York: Marcel DekkerInc, 1998, P. 651–676.

*Despres J.P., Moorjani S., Lupien P.J.* et al. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease // *Arteriosclerosis.* — 1990, № 10, P. 497–511.

*Diamanti-Kandarakis E., Kouli C., Tsianateli T., Bergiele A.* Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome // *Europ. J. Endocrinol.* — 1998;138: 269–274.

*Diamanti-Kandarakis E., Bergiele A.* The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female // *Obesity Reviews.* — 2001, Vol. 2, № 4.

*Dunaif A. et al.* The polycystic ovary syndrome. — Blackwell Scientific Cambridge: MA, 1992.

*Dunaif A. et al.* The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996, vol. 85, p. 3298–3306.

*Dunaif A. et al.* Profound peripheral insulin resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome // *Diabetes.* — 1989, vol. 38, p. 1165–1174.

*Eckel Robert H.* Obesity: mechanisms and clinical management. — Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS. — 2003, p. 378–398.

*Ehrenberg H.M., Durnwald C.P., Catalano P., Mercer B.M.* The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2004 Sep;191(3):969–74.

*Eriksson P., Reynisdottir S., Lonngqvist F., Stemme V., Hamsten A., Arner P.* Adipose tissue secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese and obese individuals // *Diabetologia.* — 1998, № 41, P. 65–71.

*Eldor A.* Thrombophilia, Thrombosis and Pregnancy // *Thromb. Haemost.* — 2001; 86: 104–11.

*Epstein M., Sowers J.R.* Diabetes mellitus and hypertension // *Hypertension.* — 1992; 19: 403–18.

*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 // *I Clin. Invest.* — 1984; 74(4): 1515–25.

*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, № 285, P. 2486–2497.

*Felber J.P. et al.* Insulin and blood pressure in the obesity // *Diabetologia.* — 1995, P. 1220–1228.

*Ferrannini E., Buzzigoli G. et al.* Insulin resistance in essential hypertension // *New Engl. J. Med.* — 1987, № 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, № 34, P. 416–422.

*Ferrannini E., Natali A., Capaldo B., Lehtovirta M., Jacob S.* Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. Role of age and obesity // *Hypertension.* — 1997, № 30, P. 1144–1149.

*Festa A., D'Agostino R.Jr., Tracy R.P., Haffner S.M.* Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // *Diabetes.* — 2002, № 51, P. 1131–1137.

*Ford A.* Metabolic syndrome // *Всемирн. нов.*, 2002.

*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; 287: 356–9.

- Fortaine K.R., Cheskin L.J., Barofsky I.* Health-related quality of life in obese persons seeking treatment // *J. Fam. Pract.* — 1996, № 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.* — 1995; 61.
- Fujimoto W.Y., Abbate S.L., Kahn S.E.* et al. The visceral adiposity syndrome in Japanese-American men // *Obes. Res.* — 1994, № 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, № 36, P. 54–59.
- Garcia-Rubi E., Starling R., Tchernof A.* et al. Trp64Arg variant of the 3-adrenoreceptor and insulin resistance in obese postmenopausal women // *J. Clin. Endocr.* — 1998, vol.83, P. 4002–4005.
- Grimaldi A., Heurtier A.* Epidemiology of cardiovascular complication of diabetes // *Diabetes. Metab.* — 1999; 25 (Suppl. 3): 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 Jun;184(3):217–22.
- Grundy S.M., Hansen B., Smith S.C.* et al. Clinical Management of Metabolic Syndrome // *Circulation.* — 2004; 109: 551–6.
- Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P.* et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X) // *Diabetes.* — 1992, № 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, vol. 81, P. 4406–4413.
- Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P.* et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X) // *Diabetes.* — 1992; 41:715.
- Haffner S., Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M.* 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; 339: 229–34.
- Hashimoto N., Saito Y.* Diagnostic criteria of insulin resistance and multiple risk factor syndrome // *Nippon Rinsho.* — 2000, v. Feb; 58, № 2, P. 405–415.
- Henefeld M., Leonhardt W.* Das metabolische Syndrome // *Deutsch. Ges. Wes.* — 1980, № 36, P. 545–551.
- Himsworth H.* Diabetes mellitus: a differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types // *Lancet.* — 1936; 1(1): 127–30.
- Hodge A.M., Dowse G.K., Gareeboo H., Tuomilehto J., Alberti K.G., Zimmet P.Z.* 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, Feb. vol. 20, № 2, P. 137–46.
- 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; 67: 968–77.
- Imperatore G., Riccardi G., Iovine C., Rivellese A.A., Vaccaro O.* Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study // *Diabetes. Care.* — 1998 Apr; 21(4): 649–54.
- Jensen L., Kollerup G., Quaade R., Sorensen O.* Bone minerals changes in obese women during a moderate weight loss with and without calcium supplementation // *J. Bone Miner. Res.* — 2001 Jan; 16(1): 141–7.

*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; 34: 457–62.

*Juhan-Vague I., Alessi M.C.* PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events // *Thromb. Haemost.* — 1997; 78: 656–60.

*Juhan-Vague I., Pyke S.D., Alessi M.C., Jespersen J., Haverkate F., Thompson S.G.* 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; 94: 2057–63.

*Juhan-Vague I., Thompson S.G., Jespersen J.* Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris // *Arterioscl. Thromb.* — 1993, №13, p.1865–73.

*Juhan-Vague L., Valadier J., Alessi M.C., Aillaud M.F., Ansaldi J., Philip-Joet C., Holvoet P., Serradimigni A., Collen D.* Deficient t-PA release and elevated PA inhibitor levels in patients with spontaneous or recurrent deep venous thrombosis // *Thromb. Haemost.* — 1987, № 57, p. 67–72.

*Julius S., Gudbrandsson T., Jamerson K., Shahab S.T., Andersson O.* The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension // *J. Hypertens.* — 1991, 9:983–6.

*Kaiser P.S., Kirby R.S.* Obesity as a risk factor for cesarean in a low-risk population // *Obstet. Gynecol.* — 2001 Jan;97(1):39–43.

*Kamide K., Hori M., Zhu J. et al.* Insulin-mediated growth in aortic smooth muscle and the vascular rennin-angiotensin system // *Hypertension*. — 1998; 32:482–7.

*Kannel W.* Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension // *J. Hum. Hypertens.* — 2000, vol. 14, № 2, P. 83–90.

*Kannel W.B., Cuppels L.A., Ramaswami R., Stokes J., Kreger B.E., Higgins M.* Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study // *J. Clin. Epidemiol.* — 1991; 44 (2): 183–90.

*Kaplan N.M.* The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // *Arch. Intern. Med.* — 1989, № 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; 24:461.

*Kissebah A.H., Vydellingum N., Murray R.W. et al.* Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1982, № 54, P. 254–260.

*Krotkiewski M., Bjorntorp P., Sjostrom L. et al.* Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution // *J. Clin. Invest.* — 1983, № 72, P. 1150–1162.

*Kujovich Jody L.* Thrombophilia and pregnancy complications // *Amer. J. of Obstetr. and Gynec.* — 2004, № 191, P. 412–424.

*Kumari A.S.* Pregnancy outcome in women with morbid obesity // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2001 May;73(2):101–7.

*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, № 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 Mar 5; 105(9): 1135–43.
- Lijnen H.R.* Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1 // *J. Thromb. Haemost.* — 2005, № 3, P. 35–45.
- Lind L., Andersson P.E., Andren B., Hanni A., Lithell H.O.* Left ventricular hypertrophy in hypertension is associated with the insulin resistance metabolic syndrome // *J. Hypertens.* — 1995 Apr; 13(4): 433–8.
- Lind L., Lithell H.* Decreased peripheral blood flow in the pathogenesis of the metabolic syndrome comprising hypertension, hyperlipidemia and hyperinsulinemia // *Amer. Heart J.* — 1993, Vol. 125, P. 1494–1497.
- Lowe G.D.O.* Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease // *J. Thromb. Haemost.* — 2005; 3: 1618–27.
- Mavri A., Alessi M.C., Bastelica D., Geel-Georgelin O., Fina F., Sentocnik J.T., Stegnar M., Juhan-Vague I.* 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, № 44, P. 2025–31.
- Mehnert H., Kuhlmann H.* Hypertonie and Diabetes mellitus // *Deutsch. Med. J.* — 1968, № 19, P. 567–71.
- 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 Nov; 100(5 Pt 1): 959–64.
- Neel J.M.* Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by «progress»? // *Amer. J. Hum. Genet.* — 1962, Vol. 14, № 2, P. 353–362.
- Nestler J.* Obesity, insulin, sex steroids and ovulation // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2000, vol 2, № 24, P. 71–73.
- Nestler J.E., Jacobowicz D.J., Evans W.S., Pasquali R.* Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome // *New Engl. J. Med.* — 1998; 338: 1876–1880.
- Nohr E.A., Bech B.H., Davies M.J., Frydenberg M., Henriksen T.B., Olsen J.* Pre-pregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort // *Obstet. Gynecol.* — 2005 Aug; 106(2): 250–9.
- 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; 19(2): 191–8.
- 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, Vol. 46. P. 1341–1345.
- Pannacciulli N., De Mitrio V., Marino R., Giorgino R., De Pergola G.* Effect of glucose tolerance status on PAI-1 plasmal levels in over weight and obese subjects // *Obes. Res.* — 2002, № 10, P. 717–25.
- Pasquali R.* et al. Metabolic alterations and cardiovascular risk factor in the polycystic ovary syndrome // *Minerva Ginecologia*. — 2005, vol. 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, № 38, P. 1029–1036.
- Pi-Sunjyer F.X.* Medical hazards of obesity // *Ann. Intern. Med.* — 1993; 119 (7pt2): 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, Vol.33, P. 193–197.

*Pouta A., Hartikainen A.L., Sovio U., Gissler M., Laitinen J., McCarthy M.I., Ruokonen A., Elliott P., Jarvelin M.R.* Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy // *Hypertension.* — 2004 Apr;43(4):825–31.

*Raichel L., Sheiner E.* Maternal obesity as a risk factor for complications in pregnancy, labor and pregnancy outcomes // *Harefuah.* — 2005 Feb;144(2):107–11, 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, № 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, № 55, P. 1–11.

*Rasmussen M.S.* Is there a need for antithrombotic prophylaxis during laparoscopic surgery? Always // *J. Thromb. and Haemost.* — № 3, P. 210–211.

*Reaven G.* Diet and Syndrome X // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2000, Vol. 2, № 6, P. 503–507.

*Reaven G.M.* Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* — 1988, № 37, P. 1595–1607.

*Reaven G., Lithell H., Landsberg L.* Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system // *New Engl. J. Med.* — 1996, № 334, P. 374–381.

*Reaven G.M., Lerner R.L., Stern M.P. et al.* Role of insulin in endogenous hypertriglyceridaemia // *J. Clin. Invest.* — 1967, № 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 Apr;6(4):123S–134S.

*Resnick L.* The cellular ionic basis of hypertension and allied clinical conditions // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 1999, vol. 42, № 1, P. 1–22.

*Richard P., Donahue, Trevor J. Orchard.* Hyperinsulinemia and resistance: Associations with cardiovascular disease and cardiovascular risk factors. — 1993; 1: 12–8.

*Robertson R.P., Olson L.K., Zhang H.J. et al.* Differentiating glucose toxicity from glucose desensitization; a new message from insulin gene // *Diabetes.* — 1994; 43 (9): 1085–9.

*Rodie V.A., Freeman D.J., Sattar N., Greer I.A.* Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? // *Atherosclerosis.* — 2004 Aug; 175(2): 189–202.

*Samad F., Loskutoff D.J.* Tissue distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor-1 in obese mice // *Mol. Med.* — 1996, № 2, P. 568–582.

*Scherrer U., Sartori C.* Insulin as a vascular and sympathoexcitatory 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 middle-aged men // *Brit. Med. J.* — 1997, Vol. 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 Apr 10; 275(14):1127–8.

*Sheiner E., Levy A., Menes T.S., Silverberg D., Katz M., Mazor M.* Maternal obesity as an independent risk factor for caesarean delivery // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* — 2004 May; 18(3):196–201.

*Silfen M.E., Denburg M.R., Manibo A.M., Lobo R.A., Jaffe R., Ferin 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 Oct; 88(10): 4682–8.

*Sipilainen R., Uusitupa M., Heikkinen S. et al.* Polymorphism of the  $\beta_3$ -adrenergic receptor gene affects basal metabolic rate in obese Finns // *Diabetes.* — 1997, Vol. 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. S260–S270.

*Stamler J.* Epidemic obesity in the United States // *Arch. Intern. Med.* — 1998; 150: 1040–4.

*Stein E.A., Lane M., Laskarzewski P.* Comparison of statins in hypertriglyceridemia // *Amer. J. Cardiol.* — 1998, № 81, P. 66B–9.

*Steiner G.* Altering triglyceride concentration changes insulin-glucose relationships in hypertriglyceridemic patients. Double-blind study with gemfibrozil with implications for atherosclerosis // *Diabetes Care.* — 1991; 14:1077–81.

*Stern M.* Epidemiology of obesity and its link to heart disease // *Metabolism.* — 1995, 44(Suppl. 3), P. 1–3.

*Stone J.L., Lockwood C.J., Berkowitz G.S., Alvarez M., Lapinski R., Berkowitz R.L.* Risk factors for severe preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* — 1994 Mar; 83(3):357–61.

*Szymanska M., Suchonska B., Wielgos M., Bomba-Opon D., Marianowski L.* Pregnancy and labor in obese women // *Ginekol. Pol.* — 2003 Jun; 74(6):446–50.

The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Subgroup Analysis of Diabetic Subjects: Implications for the Prevention of Coronary Heart Disease // *Diabetes. Care.* — 1997, № 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; 106: 31–43.

*Tsao T.S., Stenbit A., Li J. et al.* Muscle-specific transgenic complementation of GLUT4-deficient mice. Effects on glucose but not lipid metabolism // *J. Clin. Invest.* — 1997, Vol. 100, P. 671–677.

*Usha Kiran T.S., Hemmadi S., Bethel J., Evans J.* Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index // *B.J.O.G.* — 2005 Jun; 112(6):768–72.

*Vague J., Vague P., Tramoni M. et al.* Obesity and diabetes // *Acta Diabetol. Lat.* — 1980; 17: 87–99.

*Vague J.* La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité // *Presse Med.* — 1947, № 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, № 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 non-diabetic obese subjects // *Thromb. Haemost.* — 1987, vol. 57, № 3, P. 326–328.

*Valentin T.D., Sorensen J.A., Andreassen E.E.* Obese pregnant women have complicated deliveries // *Ugeskr. Laeger.* — 2003 Mar 3; 165(10):1027–30.



*Vaughan D.E.* PAI-1 and atherothrombosis // *J. Thromb. Haemost.* — 2005; 3: 1879–83.

*Verma A., Boney C.M., Tucker R., Vohr B.R.* Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002 Jul; 87(7): 3227–35.

*Wajchenberg B.L.* Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome // *Endocr. Rev.* — 2000, № 21, p. 697–738.

*Wannamethee S.G., Lowe G.D.O., Shaper A.G., Rumley A., Lennon L., Whincup P.H.* Metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. *Atherosclerosis* 2005.

*Wannamethee S.G., Lowe G.D.O., Shaper A.G., Rumley A., Lennon L., Whincup P.H.* Insulin resistance, haemostatic and inflammatory markers and coronary heart disease risk factors in type 2 diabetes with and without coronary heart disease // *Diabetologia.* — 2004; 47: 1557–65.

*Warram J.H., Martin B.C., Krolewski 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; 113:909–15.

*Weiss J.L., Malone F.D., Emig D., Ball R.H., Nyberg D.A., Comstock C.H., Saade G., Eddleman K., Carter S.M., Craigo S.D., Carr S.R., D'Alton M.E.* FASTER Research Consortium. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2004 Apr; 190(4):1091–7.

*Werler M.M., Louik C., Shapiro S., Mitchell A.A.* Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects // *J.A.M.A.* — 1996 Apr 10; 275(14):1127–8.

*WHO.* Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, 3–5 June, 1997). — Geneva: WHO.

*Widen E., Ekstrand A.* et al. Insulin — resistance in type 2 diabetic patients with hypertriglyceridemia // *Diabetologia.* — 1992; 35:1140–34.

*Williams B.* Insulin resistance: the shape of things to come // *Lancet.* — 1994, V. 344, P. 521–524.

*World Health Organization:* Report of a WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. — Geneva, World Health Organization, 1999.

*Yen and Jaffes's Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology and Clinical Management* 5<sup>th</sup> Edition. ELSEVIER SAUNDERS. — Unated States of America, 2004, p. 746.

*Yokoyama C., Wang X., 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, vol. 75, P. 187–197.

# СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В АКУШЕРСТВЕ

## 5.1. ПОНЯТИЕ О ВОСПАЛЕНИИ

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 являются одной из самых сложных проблем теоретической и практической медицины. В США, например, ежегодно регистрируется 750 тыс. случаев сепсиса. По данным Американского центра по контролю заболеваний (Centers for disease 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, с повышением резистентных к антибиотикам микроорганизмов. Притом что методы антибиотикотерапии и реанимационных мероприятий совершенствуются, смертность от сепсиса сохраняется на постоянно высоком уровне, составляя от 36 до 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. Бактериemia у пациенток

акушерских и гинекологических стационаров наблюдается в 5 случаях на 1 тыс. женщин в год. При этом сепсис развивается у 5–25% пациенток [Lapinsky S.E. et al., 1997]. Септический шок наблюдается значительно реже и составляет 3–5% от всех гнойно-септических заболеваний в акушерстве.

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 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 синдром системного воспалительного ответа 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.

## 5.2. 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 так называемых 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 может 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 инъекцию фильтрата *V. 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. E. Williams Studdiford профессор (1897—1964) 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 (род. в 1921 г.) 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 было обнаружено обсеменение плаценты грамотрицательными бактериями. Studdiford и Douglas предположили, что причиной гемодинамических нарушений является поступление эндотоксина из очага инфекции — плаценты — в системный кровоток женщины.



E. Williams studdiford



Gordon Watkins Douglas

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 (раневого, гнойно-воспалительный, ожоговый), локализация первичного очага (акушерско-гинекологический, ангиогенный, урогенный, пупочный), этиологические признаки и др. При всем 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 Physicians — ACCP) и Общества по лечению больных, находящихся в критическом состоянии (Society of Critical Care Medicine — SCCM), приняла решение об унификации терминологии, касающейся сепсиса и его клинических проявлений. Одним из значимых решений конференции стало введение термина «синдром системного воспалительного ответа» — CCBO (Systemic Inflammatory Response Syndrome — SIRS). Автором термина является Roger C. Bone.

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.



**Roger C. Bone**  
(1941–1997)

### 5.3. ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

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, иммунодефицита [Jacobi J., 2002].

Единая классификация, созданная в 1992 г., выделила следующие состояния: бактериемию, 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. 5.1). Таким образом, согласно современным представлениям, ССВО является острой, неспецифической, неконтролируемой реакцией в ответ на воздействие повреждающего стимула.

Таблица 5.1

#### Классификация ССВО

ССВО	<p>Диагноз ССВО устанавливается при наличии двух и более следующих клинических признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ температура <math>&gt; 38^{\circ}\text{C}</math> или <math>&lt; 36^{\circ}\text{C}</math> ЧСС <math>&gt; 90</math> уд./мин</li> <li>◆ частота дыхания <math>&gt; 20/\text{мин}</math> или <math>\text{PCO}_2 &lt; 32</math> кПа/мл (для больных, находящихся на ИВЛ)</li> <li>◆ лейкоцитоз <math>&gt; 12 \times 10^9/\text{л}</math> или лейкопения <math>&lt; 4 \times 10^9/\text{л}</math> <math>&gt; 10\%</math> юных форм лейкоцитов</li> </ul>
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 лактацидоз, 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 сепсис/ССВО-индуцированной гипотензией понимают САД $< 90$ мм рт.ст. либо снижение САД более чем на 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
Синдром полиорганной недостаточности	Нарушение функции двух или более жизненно важных органов у пациентов с тяжелым ССВО, у которых не удается поддерживать гомеостаз без специфических мероприятий интенсивной терапии

Приведенная классификация позволяет определить прогноз летального исхода. Так, летальность при ССВО составляет 7%, при сепсисе — 16%, при тяжелом сепсисе — 20%, при септическом шоке — 45% и более [Blackwell T.S. et al., 1996].

#### **5.4. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА**

В результате повреждения или инфицирования тканей в организме человека развивается 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 провоспалительных 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. 5.2). Согласно современным представлениям, в основе реакции Санарелли—Шварцмана лежит системный ответ организма на инфекцию, опосредуемый воспалительными цитокинами и приводящий к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома).

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,

Таблица 5.2

**Компоненты, обеспечивающие формирование синдрома системного воспалительного ответа**

Лейкоциты: ◆ Гранулоциты ◆ Моноциты ◆ Естественные киллеры ◆ В-лимфоциты Эндотелий Тромбоциты Коагуляционный каскад Система комплемента Цитокины и хемокины Адипоциты Гепатоциты
---

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, который включает, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой — противовоспалительные медиаторы (табл. 5.3). Баланс между этими двумя антагонистическими группами во многом определяет характер течения и исход процесса.

*В развитии ССВО выделяют пять стадий:*

- 1) начальная (индукционная) стадия — представлена локальным воспалительным ответом на воздействие повреждающего фактора;
- 2) каскадная (медиаторная) стадия — характеризуется избыточной продукцией медиаторов воспаления и их выбросом в системный кровоток;

Таблица 5.3

**Провоспалительные и противовоспалительные медиаторы**

<b>Провоспалительные медиаторы</b>	<b>Противовоспалительные медиаторы</b>
Фактор некроза опухолей $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) Интерлейкины (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15) Интерферон- $\gamma$ (ИФН- $\gamma$ )	Антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ra) ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 Рецептор ИЛ-1 II типа (ИЛ-1RII)
Тромбоксан $A_2$ (TXA $_2$ ) Фактор активации тромбоцитов (PAF) Фосфолипаза $A_2$ (PLA $_2$ ) Ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) Простагландины Простаглицлин (PGI $_2$ ) Моноцитарный хемоаттрактантный протеин (MCP)	Трансформирующий фактор роста $\beta$ (TGF- $\beta$ ) Растворимый рецептор TNF- $\alpha$ Антагонист рецептора лейкотриена B4 Липополисахаридсвязывающий белок (LPB)



- 3) стадия вторичной аутоагрессии, для которой характерно развитие клинической картины ССВО, формирование ранних признаков органной дисфункции;
- 4) стадия иммунологического паралича — стадия глубокой иммуносупрессии и поздних органных нарушений;
- 5) терминальная стадия.

Таким образом, на первой стадии повреждающий фактор обуславливает 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, что приводит к появлению клинических симптомов ССВО и ранних признаков органной дисфункции.

Ключевым звеном развития полиорганной недостаточности при ССВО является повреждение сосудистого эндотелия (рис. 5.1). Формирование эндотелиальной дисфункции происходит под действием широкого спектра медиаторов воспаления и обуславливает активацию процессов коагуляции, системы комплемента, клеток крови, в первую очередь макрофагов и нейтрофилов. В результате массивного выброса провоспалительных цитокинов происходит непрерывная стимуляция лейкоцитов, макрофагов, их неконтролируемая активация и высвобождение широкого спектра медиаторов воспаления, включая цитокины, фактор активации тромбоцитов (PAF), колонестимулирующие факторы, метаболиты цикла арахидоновой кислоты, тромбоксан  $A_2$ , простагландины,

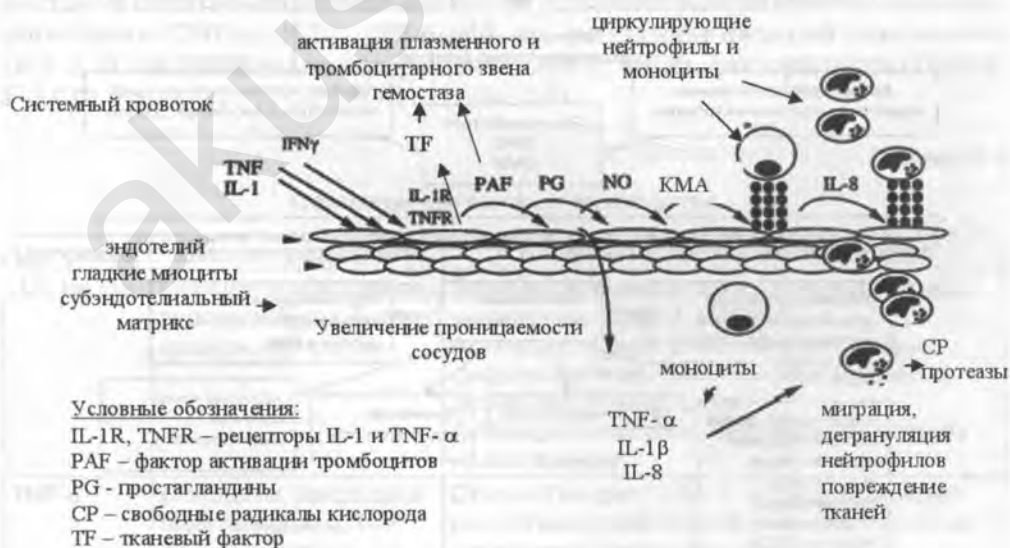


Рис. 5.1. Патогенез эндотелиальной дисфункции при ССВО

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 NO, что во многом предопределяет развитие шока. Сочетание повышенной проницаемости сосудистой стенки с практически 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. 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, увеличение проницаемости сосудистой стенки, дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК), неспособность поврежденного эндотелия участвовать в адекватной регуляции сосудистого тонуса — все это приводит к развитию шока и возникновению дисфункции жизненно важных органов (развитию «шоковых органов»).

В ответ на неконтролируемый избыточный выброс провоспалительных цитокинов происходит генерализованная активация противовоспалительных ци-

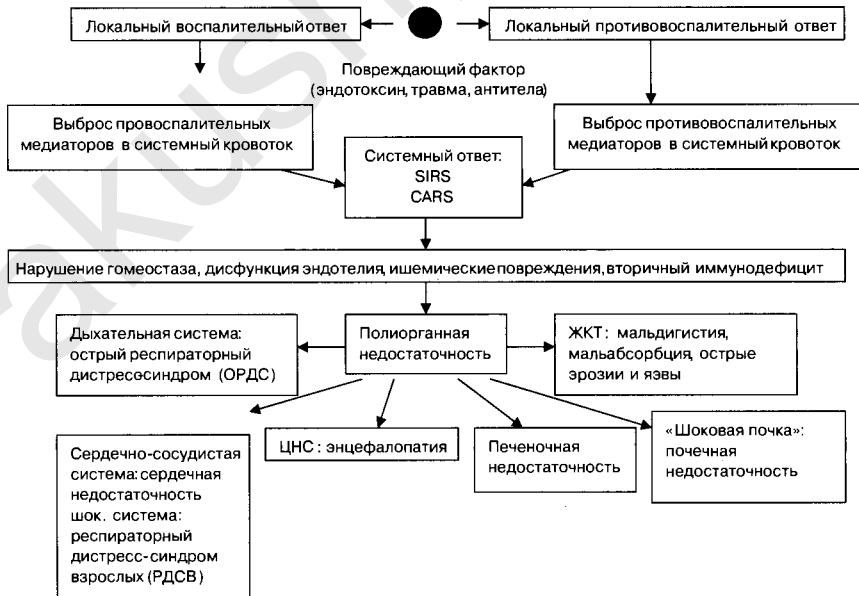


Рис. 5.2. Схема патогенеза полиорганной недостаточности при ССВО

токсинов. Развивающийся CARS вызывает выраженные изменения в иммунной системе, проявляющиеся комбинированными системными нарушениями клеточного и гуморального ответа, формированием вторичного иммунодефицитного состояния и дальнейшим прогрессированием органических повреждений. Характерным признаком CARS является снижение экспрессии HLA-DR (антигены главного комплекса гистосовместимости II класса) до уровня менее 30% от исходного, снижением их способности к продукции провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , ИЛ-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.

Терминальная стадия ССВО характеризуется полной дисрегуляцией иммунных механизмов и развитием необратимой полиорганной недостаточности (рис. 5.2).

#### 5.4.1. РОЛЬ ЦИТОКИНОВ И ДРУГИХ МЕДИАТОРОВ В РАЗВИТИИ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

##### *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, гемопозза, 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, нейтрофилы, фибробласты и тучные клетки. В настоящее время насчитывается более 100 протеинов с цитокиновой активностью. В понятие «цитокины» включены различные модуляторы воспалительного ответа (TNF- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10), регуляторы функций лимфоцитов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИФН- $\gamma$ ), хемоаттрактанты (ИЛ-8, MCP), факторы роста (TGF- $\beta$ , Г-КСФ, GM-КСФ, VEGF, PDGF) (табл. 5.4).

Таблица 5.4

Основные цитокины и их свойства

Цитокины	Клетки-продуценты	Влияние на состояние эндотелия
ИЛ-1 $\alpha$ , -1 $\beta$	Моноциты, макрофаги, эндотелиоциты, Т-лимфоциты, NK-клетки	Экспрессия молекул адгезии на эндотелиальных клетках (ICAM-1, VCAM-1). Активация прокоагулянтной и уменьшение фибринолитической активности эндотелия. Активация Т-лимфоцитов. Активация гемопозза, острофазового ответа на воспаление
TNF- $\alpha$	Моноциты, макрофаги. эндотелиоциты, Т- и В-лимфоциты	Сходный эффект с ИЛ-1, активация экспрессии антинейтрофильного антигена (ANCA) на моноцитах и нейтрофилах

Продолжение ↗

Окончание табл. 5.4

Цитокины	Клетки-продуценты	Влияние на состояние эндотелия
TNF- $\beta$ (лимфотоксин)	Моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты	Экспрессия МСН II класса. Экспрессия молекул адгезии на эндотелии (ELAM-1, ICAM-1)
ИФН- $\gamma$	НК-клетки, Т-лимфоциты	Экспрессия МСН II класса. Экспрессия молекул адгезии на эндотелии (ELAM-1, ICAM-1)
ИЛ-2	Т- и В-лимфоциты	Активация Т-лимфоцитов
ИЛ-6	Моноциты, макрофаги, эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, Т-лимфоциты	Пролиферация Т-лимфоцитов и фибробластов, активация продукции антител В-лимфоцитами. Активация гемопоэза, острофазового ответа на воспаление
ИЛ-12	В-лимфоциты, моноциты, макрофаги	Продукция ИФН- $\gamma$ , пролиферация и цитотоксичность Т-лимфоцитов
<i>Модуляторы иммунного ответа</i>		
ИЛ-4	Т-лимфоциты, тучные клетки	Активация Т- и В-лимфоцитов
ИЛ-10	Т- и В-лимфоциты, макрофаги	Ингибитор воспалительного и иммунного ответа
ИЛ-13	Т-лимфоциты, тучные клетки	Регуляция активности В-лимфоцитов и моноцитов
TGF- $\gamma$	Моноциты, макрофаги, лимфоциты, дендритные клетки	Стимуляция ангиогенеза, синтеза коллагена, индукция TNF- $\alpha$ и ИЛ-1
<i>Хемоаттрактанты</i>		
ИЛ-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

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 обуславливает передачу внутриклеточного сигнала и изменение экспрессии целого ряда генов. Цитокины обладают чрезвычайно высокой аффинностью к рецепторам и поэтому биологически активны уже в пиколярных концентрациях.

Цитокинам присущ целый ряд свойств: могут оказывать антагонистическое или синергическое действие, их эффекты характеризуются плеiotропностью и избыточностью. С одной стороны, под действием цитокинов реализуется широкий спектр биологических процессов в клетках-мишенях, а с другой стороны, 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 провоспалительных цитокинов. При этом ведущая роль принадлежит цитокинам TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-10. Активация воспалительного каскада происходит в определенной последовательности. В процесс инициации системного воспалительного ответа вовлечены так называемые ранние цитокины (TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ). 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- $\alpha$  — 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 ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10, частично опосредованное TNF- $\alpha$ .

Один из важнейших источников цитокинов — Т-клетки. В зависимости от спектра продуцируемых цитокинов выделяют Т-хелперы типа 1 (Th1), продуцирующие ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и Т-хелперы типа 2 (Th2), которые являются источником противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-1, ИЛ-13. Th1 являются эффекторами клеточного иммунного ответа, а Th2 — гуморального. ИФН- $\gamma$ , продуцируемый СВ8+-лимфоцитами, НК-клетками и нейтрофилами, и ИЛ-12, синтезируемый макрофагами и дендритными клетками, способствуют дифференцировке Th0 в Th1 и препятствуют формированию Th2-фенотипа. ИЛ-4 и ИЛ-10, продуцируемые тучными клетками и эозинофилами, наоборот, активируют гуморальный и подавляют клеточный иммунный ответ.

Дисбаланс Th1/Th2-цитокинов лежит в основе формирования эндотелиальной дисфункции при различных патологических процессах. Так, избыточная продукция Th1-цитокинов приводит к формированию сосудистого повреждения и хронического иммунного воспаления при васкулитах.

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

- ◆ рецепторы цитокинов I класса (семейство гемопозитиновых рецепторов) (ИЛ-2—ИЛ 9, ИЛ-11, 12, 13, ИЛ-15, Г-КСФ, LIF, гормон роста, пролактин);
- ◆ рецепторы цитокинов II класса (семейство рецепторов интерферонов) (ИФН- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ , ИЛ-10);

- ◆ семейство рецепторов TNF (TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , CD40, FAS);
- ◆ семейство хемокиновых рецепторов (ИЛ-8, RANTES, MIP-1, PF4, NAP-2);
- ◆ семейство Ig-подобных рецепторов (ИЛ-1).

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

Каждый из рецепторов подсемейства ГМ-КСФ состоит из двух субъединиц  $\alpha$  и  $\beta$ . Так,  $\alpha$ -субъединица специфична для каждого типа рецептора, тогда как  $\beta$ -субъединица, обеспечивающая передачу внутриклеточного сигнала, является общей для всего подсемейства рецепторов. Изначально происходит низкоаффинное взаимодействие цитокина с  $\alpha$ -субъединицей рецептора. В дальнейшем наблюдается димеризация рецептора за счет нековалентного взаимодействия  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. В результате этих процессов изменяется конформация рецептора, увеличивается аффинность его связи с цитокином и активация передачи внутриклеточного сигнала. Точно такая же ситуация и в подсемействе рецепторов ИЛ-6. Эти рецепторы состоят из специфической субъединицы и одной или двух общих субъединиц gp130, обеспечивающих передачу внутриклеточного сигнала.

Подобное строение рецепторов объясняет избыточность эффектов цитокинов. Так, ИЛ-3, ИЛ-5 и ГМ-КСФ активируют одинаковый путь внутриклеточного сигнала и вызывают пролиферацию эозинофилов и дегрануляцию базофилов. Однако цитокины одного подсемейства обладают также и антагонистическими свойствами. Так, ИЛ-3 предотвращает связывание ГМ-КСФ с клетками; аналогичным эффектом обладает и ГМ-КСФ по отношению к ИЛ-3. Это связано с конкуренцией цитокинов за связывание с  $\beta$ -субъединицами рецепторов, количество которых весьма ограничено.

*Провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-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 тканевого фактора (ТФ) и снижения активности антикоагулянтных факторов — протеинов С и S. TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  индуцируют экспрессию Fc $\gamma$ -рецепторов на эндотелиальных клетках, способствуя адгезии иммунных комплексов к стенке сосуда и формированию повреждения эндотелиального слоя. При васкулитах выявляется повышение содержания сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), экспрессия которого активируется под действием TNF- $\alpha$  и ИЛ-6. VEGF увеличивает проницаемость стенки сосу-

да и является маркером активности воспалительного процесса. Ключевую роль в формировании воспалительного инфильтрата в стенке сосуда играет ИФН- $\gamma$ , который активирует продукцию провоспалительных цитокинов гранулоцитами и макрофагами. При васкулите повышается уровень TGF- $\beta$ , который способствует миграции клеток воспаления в субэндотелиальный матрикс и экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-8). Таким образом, в процессе формирования эндотелиальной дисфункции вовлечен целый ряд различных механизмов, в основе которых лежит срыв регуляции продукции цитокинов.

Многочисленные данные свидетельствуют о влиянии генетических факторов на течение системного ответа на воспаление. Так, было доказано значение полиморфизма гена TNF- $\alpha$  в патогенезе ССВО. У пациентов с септическим шоком, гомозиготных по аллелю TNFB2, выявляется более высокий уровень TNF- $\alpha$  в плазме, развиваются более тяжелые нарушения в работе органов и наблюдается большая частота смертельных исходов. У мышей с мутацией гена ИЛ-10 развиваются воспалительные заболевания кишечника. У мышей с дефицитом ИЛ-1Ra выявляется патологический процесс, сходный с ревматоидным артритом. На исход ССВО оказывает влияние также полиморфизм генов молекул адгезии и фибриногена.

Более подробно рассмотрим свойства наиболее важных цитокинов.

**TNF- $\alpha$  (кахектин)** представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 17 кДа, продуцируемый в основном мононуклеарными фагоцитами, активированными Т-лимфоцитами и гладкомышечными клетками (ГМК) [Тотоян А.А., 2000]. Он обладает плеiotропными 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- $\alpha$  выполняет важнейшие функции в период запуска воспаления: активирует эндотелиальные клетки и лейкоциты, увеличивает проницаемость эндотелия, цитотоксичность фагоцитов, адгезивные свойства лейкоцитов (рис. 5.3). Он способствует миграции лейкоцитов в зону воспаления и их дегрануляции, что обуславливает развитие тканевых повреждений. Действуя синергично с ИЛ-2, TNF- $\alpha$  активирует Т-клетки. Вместе с тем TNF- $\alpha$  принимает участие в репарации тканей в связи со способностью стимулировать ангиогенез и пролиферацию фибробластов. Активация пролиферации фибробластов и депозиция коллагена под действием TNF- $\alpha$  обуславливают его роль в развитии ряда патологических процессов, например легочного фиброза и силикоза. Следует отметить, что TNF- $\alpha$  играет ведущую роль в развитии атеротромбоза при антифосфолипидном синдроме (АФС) и атеросклерозе. Показано, что увеличение концентрации TNF- $\alpha$  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- $\alpha$ , обуславливающих его участие в формировании воспалительного и иммунного ответа: p55 и p75 с молекулярной массой соответственно 55 и 75 кДа. Кроме того, взаимодействуя с рецептором p55, TNF- $\alpha$  модулирует процессы апоптоза. При связывании p55 с TNF- $\alpha$  происходит активация семейства внутриклеточных протеинов, так называемых TNF-ассоциированных доменов смерти (TRADDs), которые, в свою очередь, активируют ключевые индукторы апоптоза — каспазы и цистеиновые протеазы.

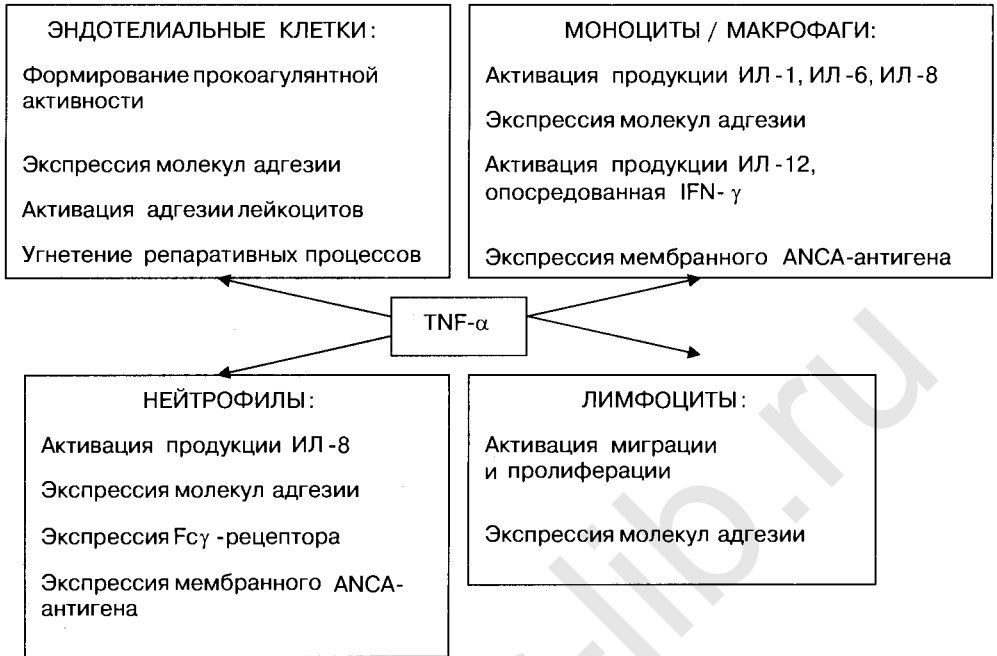


Рис. 5.3. Механизм формирования эндотелиальной дисфункции под действием TNF-α

Интересно, что каспаза-1, являясь необходимым фактором для синтеза ИЛ-1β и ИЛ-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 (лихорадка, изменения гемодинамики, коагулопатия 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 S. et al., 1994]. TNF-α может служить маркером тяжести ССВО и прогностически неблагоприятным признаком исхода патологического процесса [Pinsky M.R. et al., 1993].

**ИЛ-1** синтезируется преимущественно моноцитами и макрофагами под действием провоспалительных стимулов и представлен двумя видами цитокинов — ИЛ-1α и ИЛ-1β. Хотя обе формы ИЛ-1 являются продуктами разных генов, они взаимодействуют с общим рецептором и обладают сходной биологической активностью. В ответ на воспалительные стимулы вырабатывается в основном ИЛ-1β, который имеет сходные биологические эффекты с TNF-α. ИЛ-1β 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 ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2, TNF-α, ИЛ-1β играет важную роль в активации воспалительного каскада.

Эффект ИЛ-1 опосредуется его взаимодействием со специфическим рецептором ИЛ-1R. Последний состоит из трех субъединиц: ИЛ-1-связывающих



протеинов первого и второго типа (ИЛ-1RI и ИЛ-1RII) и добавочного протеина (ИЛ-1R-АсР). Каждая субъединица включает экстрацеллюлярный, трансмембранный и внутриклеточный домены. Экстрацеллюлярный домен принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов и состоит из трех IgG-подобных участков. Интересно, что цитозольный домен ИЛ-1RI на 45% гомологичен Toll-подобному рецептору (TLR), связывающему эндотоксин. Возможно, рецепторы ИЛ-1 и эндотоксина произошли от общего предшественника и обладают сходными сигнальными свойствами [Greenfeder S.A. et al., 1995]. ИЛ-1 $\beta$  содержит два участка связывания с рецептором. Первоначально происходит низкоаффинное взаимодействие ИЛ-1 $\beta$  с одним из трех IgG-подобных участков экстрацеллюлярного домена ИЛ-1RI. Это приводит к изменению конформации ИЛ-1RI и взаимодействию второго рецептор-связывающего участка с другим IgG-подобным доменом ИЛ-1RI. Только после этого происходит образование комплекса ИЛ-1 $\beta$  с ИЛ-1RI и ИЛ-1R-АсР, что является ключевым моментом для активации передачи внутриклеточного сигнала. ИЛ-1RII обладает коротким внутриклеточным доменом и не участвует в реализации биологического ответа ИЛ-1 $\beta$ . Конкурируя с ИЛ-1RI за связывание лиганда, ИЛ-1RII ограничивает провоспалительную активность ИЛ-1.

Роль ИЛ-1 $\beta$  в патогенезе ССВО была изучена с помощью И IRa — антагониста рецептора ИЛ-1RI. Так, при введении И IRa обезьянам с сепсисом наблюдалось снижение уровня ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 в плазме и увеличивалась выживаемость животных [Fisher E. et al., 1992]. Концентрация ИЛ-1 $\beta$ , так же как и содержание TNF- $\alpha$ , может отражать тяжесть заболевания. В исследовании L.S. Casey и соавт. (1993) показано, что уровень ИЛ-1 $\beta$  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.

**ИЛ-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. ИЛ-6 участвует в активации Т- и В-лимфоцитов, гемопоэза, синтеза острофазовых белков, процессов коагуляции. Так, содержание ИЛ-6 при воспалении коррелирует с интенсивностью лихорадки и уровнем С-реактивного белка (СРБ). Причем повышение содержания ИЛ-6 предшествует увеличению продукции СРБ.

Между провоспалительными цитокинами существуют сложные взаимоотношения. Ранние цитокины (TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ) обладают синергичным эффектом по отношению к ИЛ-6, активируя его экспрессию. В эксперименте Н.Р. Michie и соавт. (1988) прослежена кинетика цитокинов и последовательность вовлечения различных медиаторов в воспалительный каскад. Пик концентрации TNF- $\alpha$  наблюдается через 60–90 мин, ИЛ-1 — через 4 ч после введения эндотоксина *E. coli* здоровым добровольцам, тогда как концентрация ИЛ-6 достигает максимума лишь через 6 ч. Кроме того, на экспериментальной модели сепсиса у обезьян показано, что введение антител к TNF- $\alpha$  и ИЛ-1Ra приводит к уменьшению продукции ИЛ-6 [Fisher E. et al., 1992]. В свою очередь, ИЛ-6

ингибирует экспрессию ранних цитокинов, а кроме того, он воздействует непосредственно на гипоталамус. В результате происходит активация гипоталамо-гипофизарной системы, усиление выработки аденокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола, которые стимулируют синтез острофазовых белков и тормозят экспрессию провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6.

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

Помимо выброса провоспалительных цитокинов при системной реакции на воспаление, наблюдается увеличение продукции противовоспалительных медиаторов, включающих противовоспалительные цитокины, антагонисты рецепторов и растворимые (плазменные) рецепторы цитокинов (sR). Растворимые рецепторы цитокинов образуются при протеолитическом расщеплении экстрацеллюлярного домена мембранных рецепторов цитокинов. Плазменные рецепторы обнаружены для рецепторов TNF- $\alpha$  (p55 и p75), ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, GM-КСФ, и ИФН- $\gamma$ . Уровень плазменных рецепторов цитокинов повышается при многих заболеваниях. Например, содержание растворимого ИЛ-2R увеличивается при хронической стимуляции Т-клеток и служит клиническим маркером таких патологических процессов, как реакция отторжения трансплантата, СПИД, аутоиммунные процессы.

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

Значение противовоспалительных медиаторов в патогенезе ССВО точно не установлено. Предполагается, 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- $\alpha$  (sTNF- $\alpha$ R) и ИЛ-1Ra превышает уровень TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в 10–100 раз [Blackwell T.S. et al., 1996]. Кажется парадоксальным, но, несмотря на предполагаемую провоспалительную активность, содержание sTNF- $\alpha$ R и ИЛ-1Ra коррелирует с тяжестью заболевания и с летальностью [Ertel W. et al., 1994]. Возможно, уровень плазменных рецепторов цитокинов просто отражает активность ССВО. В то же время они могут пролонгировать время циркуляции цитокинов в плазме, способствуя таким образом, поддержанию воспалительного ответа.

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

При изучении влияния цитокинов на свертывающую систему крови установлены следующие закономерности. TNF- $\alpha$  играет ключевую роль в регуляции фибринолиза, однако не является ведущим фактором, активирующим процесс коагуляции. В течение первого часа после внутривенного введения TNF- $\alpha$  происходит выраженная активация фибринолитического ответа, обусловленная увеличением продукции t-PA и u-PA. Впоследствии наблюдается ингибирование фибринолиза за счет стимуляции экспрессии PAI-1 под действием TNF- $\alpha$ . И то же время введение антител к TNF- $\alpha$  не влияет на эндотосин-индуцированную активацию коагуляции; соответственно, уровни F1+2 и ТАТ-комплексов не изменяются. ИЛ-1 вовлечен в активацию как свертывающей, так и фибринолитической системы; ИЛ-6 является медиатором коагуляционного каскада и не затрагивает систему фибринолиза. ИЛ-10 потенциально может тормозить коагуляционный ответ за счет ингибирования экспрессии тканевого фактора. Однако для уточнения влияния экзогенного и эндогенного ИЛ-10 на свертывающую систему крови требуются дальнейшие исследования.

*Молекулярными посредниками медиаторов воспаления* служат различные факторы транскрипции (NF- $\kappa$ B, AP-1, N1AT, STAT). Особое значение имеет ядерный фактор NF- $\kappa$ B, которому отводят универсальную роль в развитии воспалительного ответа при многих заболеваниях, включая сепсис, ревматические и атеросклеротические поражения сосудов. NF- $\kappa$ B активирует транскрипцию различных генов, продукты которых принимают участие в развитии воспалительного ответа (табл. 5.5).

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- $\kappa$ B приводит к накоплению различных производных арахидоновой кислоты: простагланди-

Таблица 5.5

**Гены медиаторов воспаления, регулирующиеся NF- $\kappa$ B**

Гены цитокинов	Гены хемокинов	Гены ферментов	Гены клеточных молекул адгезии
TNF- $\alpha$ ИЛ-1 ИЛ-6 ИЛ-11 ГМ-КСФ	ИЛ-8 MCP-1 RANTES	Индукцибельная NO-синтаза (iNOS) Циклооксигеназа Г-2 Фосфолипаза A <sub>2</sub> 5-липоксигеназа	ICAM-1 VCAM-1 E-селектин

нов, лейкотриенов, тромбксана  $A_2$ , которые обладают способностью активировать воспалительный ответ и процессы коагуляции.

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

Активность NF- $\kappa$ B, в свою очередь, контролируется многими воспалительными и противовоспалительными стимулами. Естественными ингибиторами NF- $\kappa$ B являются противовоспалительные цитокины (ИЛ-10, TGF- $\beta$ ). К факторам, активирующим NF- $\kappa$ B, относятся эндотоксины и другие продукты клеточной стенки бактерий, провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ), продукты оксидативного стресса, различные факторы иммунной агрессии, включая антифосфолипидные и аутоантитела. В норме NF- $\kappa$ B находится в цитоплазме и связан с ингибитором I $\kappa$ B. Провоспалительные медиаторы вызывают фосфорилирование и диссоциацию I $\kappa$ B. После отделения ингибитора димер NF- $\kappa$ B 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.

**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  $\beta$ -2-интегринов, стал первым рецептором, для которого была показана возможность связывания с липополисахаридом (ЛПС). Однако это взаимодействие в эксперименте недостаточно стимулировало клеточный ответ. Это явилось стимулом для дальнейших исследований и для 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 *toll-like receptors*, *toll-подобных рецепторов* (TLR), обеспечивающих внутриклеточную передачу сигнала, связываясь с CD14 [Poltorak A. et al., 1998]. На сегодняшний день открыто несколько клеточных рецепторов для различных компонентов клеточной стенки бактерий, установлена роль плазменных факторов, таких как липополисахаридсвязывающий белок (ЛПБ) и растворимый CD14 (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- $\alpha$  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 растворимый sCD14. Взаимодействие комплекса sCD14—ЛПС с эпителиальными и эндотелиальными клетками приводит к увеличению экспрессии молекул адгезии, ИЛ-6, ИЛ-8 и повреждению эндотелия. sCD14 продуцируется мононуклеарами и ПЯЛ под действием ЛПС и TNF- $\alpha$ . 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 10TLR. Они включены в состав так называемого TIR-суперсемейства рецепторов, обладающих общим Toll/IL-1-доменом (TIR-доменом). Помимо TLR, в TIR-суперсемействе рецепторов выделяют подгруппу рецепторов, содержащих иммуноглобулиновый домен (ИЛ-1RI и ИЛ-18R), и подгруппу адаптерных белков, включающую 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 НК-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 [Edwin et al., 2003]. Синтез ЛПБ индуцируется под действием ИЛ-1 и ИЛ-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 типа А, 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.

### **Хемокины**

Хемокины являются ключевыми медиаторами воспаления, представляют собой семейство низкомолекулярных полипептидов, содержащих от 80 до 130 аминокислотных остатков. Специфически контролируют адгезию, таксис, активацию различных типов лейкоцитов. Продукция хемокинов осуществляется большинством клеток периферической крови и тканей, активируется под действием воспалительных стимулов и способствует миграции различных типов лейкоцитов в поврежденные ткани. ИЛ-8, например, активирует адгезию, хемотаксис, дегрануляцию нейтрофилов, базофилов, эозинофилов, лимфоцитов, НК-клеток; инициирует респираторный взрыв в нейтрофилах и моноцитах. Однако многие хемокины постоянно экспрессируются в организме и обеспечивают регуляцию иммунных процессов. Так, они постоянно продуцируются в органах лимфатической системы, коже, обеспечивая движение сформировавшихся в костном мозге лимфоцитов и их распределение в организме. Кроме того, хемокины принимают участие в регуляции ангиогенеза и процессов репарации.

В настоящий момент насчитывается более 50 различных хемокинов и 15 типов рецепторов хемокинов.

Выделяют две группы хемокинов:

- 1) С-С-группа, содержащая непрерывную последовательность цистеиновых остатков (к этой группе относится ИЛ-8);
- 2) С-Х-С-группа, включающая MIP-1 (macrophage inflammatory protein — макрофагальный воспалительный белок), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein — моноцитарный хемоаттрактантный белок), RANTES (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted — факторы активированных Т-лимфоцитов, которые экспрессируются и активируются нормальными Т-клетками), где постоянная последовательность цистеиновых остатков прерывается вариабельной аминокислотной последовательностью. Рецепторы хемокинов представлены трансмембранным полипептидом, который 7 раз пронизывает клеточную мембрану, и также разделены на две подгруппы: СС и СХС. Передача внутриклеточного сигнала при взаимодействии хемокинов со специфическими рецепторами опосредуется G-белками и включает активацию аденилатциклазной и фосфоинозитол-фосфатной систем. Хемокины влияют на целый ряд биологических процессов в клетке. Например, они вызывают реорганизацию цитоскелета, регулируют адгезии, клеточную

дифференцировку и пролиферацию. Разные типы лейкоцитов экспрессируют разный набор хемокинов и их рецепторов, что обуславливает формирование специфического ответа на различные воспалительные стимулы.

Особый интерес представляют механизмы регуляции продукции нейтрофилами ИЛ-8 при сепсисе. В течение 5–6 ч после стимуляции ЛПС нейтрофилы продуцируют значительное количество ИЛ-8 в сочетании с ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . Последние два цитокина, действуя через специфические рецепторы нейтрофилов, обеспечивают вторую, позднюю фазу продукции ИЛ-8, наступающую через 20 ч после стимуляции ЛПС [Тоголян А.А., 2002]. Противовоспалительные цитокины, в частности ИЛ-10, блокируют экспрессию ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , что приводит к уменьшению продукции ИЛ-8.

Высокий уровень ИЛ-8 является неблагоприятным прогностическим признаком у пациентов с ССВО [Marty C. et al., 1994]. Показано, что ИЛ-8 играет роль в развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Так, обнаружена корреляция между уровнем ИЛ-8 и нейтрофилов в жидкости, полученной при бронхиальном лаваже, и риском летального исхода при сепсисе [Chollet-Martin et al., 1993].

#### *Эйкозаноиды*

Эйкозаноиды являются естественными медиаторами воспаления, образуются из арахидоновой кислоты, входящей в состав мембранных фосфолипидов. Запас эйкозаноидов в клетках отсутствуют; эти вещества быстро синтезируются в ответ на различные стимулы: повреждение тканей, медиаторы воспаления, гормоны. К продуктам метаболизма арахидоновой кислоты относятся простагландины (PG), эндопероксиды PG, лейкотриены (LT), тромбоксан A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>).

Простагландины способны продуцировать все типы клеток, принимающих участие в развитии воспалительных и иммунных реакций. Однако наиболее важными источниками PG являются эндотелий (где происходит синтез PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>), моноциты и макрофаги, синтезирующие все типы PG, которые выявляются в очаге воспаления, начиная с ранней фазы острого отека и заканчивая хроническим воспалением. Тромбоциты являются основным источником TXA<sub>2</sub>, тучные клетки — PGD<sub>2</sub>. Нейтрофилы синтезируют PG в небольших количествах, однако активно вырабатывают лейкотриены, особенно LTB<sub>4</sub>. PG относятся к числу важнейших паракринных и аутокринных регуляторов. Они вызывают расширение сосудов, гиперемия, лихорадку, являются синергистами веществ, вызывающих боль, за счет повышения чувствительности афферентных нервов к действию брадикинина и гистамина. Наряду с участием в процессах воспаления, PG играют фундаментальную роль в регуляции разнообразных физиологических процессов организма, в первую очередь сосудистого гомеостаза. Описано два класса рецепторов PG: ассоциированные с G-белком цитоплазматические рецепторы (ER-4 для PGE<sub>2</sub>) и ядерные рецепторы (PPAR), действующие напрямую как факторы транскрипции.

Существует несколько путей метаболизма арахидоновой кислоты, однако универсальную роль играет фосфолипаза A<sub>2</sub>, которая обеспечивает образование достаточного количества метаболитов арахидоновой кислоты для действия специфических ферментов арахидонового каскада — циклооксигеназы (ЦОГ) и липооксигеназы.

Выделены две основные изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 — конститутивный фермент, постоянно присутствующий в большинстве клеток (за исключением эндотелия). Он регулирует продукцию PG, участвующих в обеспечении нормальной функциональной активности клеток, контролирует ТХА<sub>2</sub>-зависимую агрегацию тромбоцитов. ЦОГ-2 обнаруживается в большинстве тканей (за исключением мозга и коркового слоя почек) в следовых количествах, однако экспрессия ЦОГ-2 существенно (более чем в 50 раз) увеличивается при воспалении и зависит от активации фактора транскрипции NF- $\kappa$ B.

Несмотря на значительное сходство структур и функций, ЦОГ-1 и ЦОГ-2 представляют собой самостоятельные ферментные системы. ЦОГ-1 локализуется в эндоплазматическом ретикулуме, а ЦОГ-2 — как в эндоплазматическом ретикулуме, так и на ядерной мембране. Предполагается, что внутриядерная локализация ЦОГ-2 позволяет ей взаимодействовать с ядерными рецепторами и регулировать экспрессию некоторых клеточных генов. Кроме того, обнаружены особенности структуры области генов, кодирующих синтез изоформ. Промоторный участок гена ЦОГ-2 содержит несколько дополнительных элементов, чем можно объяснить способность различных гормонов, медиаторов и факторов роста влиять на экспрессию ЦОГ-2.

#### *Плазменные медиаторы воспаления*

В формировании воспалительного ответа участвуют различные плазменные факторы. К ним относятся кининовая, свертывающая, фибринолитическая системы и система комплемента. Кининовая система активируется в ответ на повреждение тканей. При этом активируется фактор Хагемана, запускающий каскад реакций, включающих прекращение прекалликреина в калликреин, который в свою очередь катализирует образование брадикинина из киногена. Брадикинин является важнейшим медиатором воспаления; он увеличивает сосудистую проницаемость, вызывает дилатацию сосудов, сокращение гладких мышц и участвует в формировании боли. Помимо этого, калликреин непосредственно регулирует активность системы комплемента, расщепляя компонент комплемента C5 до C5a и C5b. C5a является анафилатоксином и стимулирует дегрануляцию тучных клеток, что приводит к выбросу целого спектра медиаторов воспаления. Кроме того, активированный фактор Хагемана запускает внутренний путь коагуляционного каскада и формирование сгустков фибрина. Биологическое значение этой реакции заключается в предотвращении кровопотери при повреждении тканей и в ограничении поступления патогенного фактора в системный кровоток.

Активация фибринолитической системы ведет к образованию плазмина. Продукты деградации фибрина, формирующиеся под действием на последний плазмина, обладают провоспалительными свойствами. Это связано с их способностью увеличивать сосудистую проницаемость. Кроме того, ПДФ являются хемоаттрактантами для нейтрофилов. Плазмин также может активировать комплемент по классическому пути. Факторы комплемента запускают многочисленные биологические реакции. Они вызывают лейкопению, повреждение мембраны и дегрануляцию тромбоцитов, гемолиз эритроцитов с выделением эритроцитарного тромбопластина. Компоненты комплемента также обладают провоспалительной активностью. Так, анафилатоксины C3a, C4a, C5a вызыва-



ют дегрануляцию тучных клеток, в результате чего происходит выброс целого ряда провоспалительных агентов, включая гистамин, который вызывает сокращение гладких мышц и увеличение сосудистой проницаемости. Компоненты комплемента С3а и С5а активируют адгезию моноцитов и нейтрофилов к эндотелиальным клеткам. Таким образом, активация системы комплемента направлена на привлечение в область тканевого повреждения плазмы, содержащей антитела и фагоциты, необходимые для элиминации патогенного фактора.

### ***Острофазовый ответ на воспаление***

Острофазовый ответ на воспаление включает повышение температуры, лейкоцитоз, выброс АКТГ и гидрокортизона, синтез белков острой фазы в гепатоцитах.

Выделяют положительные факторы воспалительного ответа, синтез которых активируется при ССВО, и негативные факторы воспалительного ответа, экспрессия которых при ССВО подавляется (табл. 5.6). Ведущая роль в регуляции этих процессов принадлежит цитокинам ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF- $\alpha$ . Последний активирует выработку ряда стимуляторов гемопоэза, таких как М-КСФ, Г-КСФ и ГМ-КСФ, стимулируя, таким образом, лейкопоэз. В результате взаимодействия ИЛ-6, ИЛ-1 и TNF- $\alpha$  с рецепторами гепатоцитов происходит активация фактора транскрипции NF-ИЛ-6 и увеличение выработки белков острой фазы (СРВ, сывороточного амилоида А, фибриногена, компонентов комплемента). В гепатоцитах происходит постоянная экспрессия фактора транскрипции С/ЕВР, который регулирует продукцию альбумина. Интересно, что NF-ИЛ6 и С/ЕВР обладают практически идентичной аминокислотной последовательностью и связываются с одним и тем же промотором генов, регулирующим синтез различных белков в гепатоцитах. Индукция NF-ИЛ6 под действием цитокинов приводит к подавлению активности фактора транскрипции С/ЕВР, что объясняет уменьшение концентрации альбумина в условиях воспалительного ответа. Кроме того, как указывалось выше, продукция острофазовых белков при воспалительном ответе возрастает под действием АКТГ и кортизола, синтез которых активируется вследствие непосредственного воздействия цитокинов на гипоталамо-гипофизарную систему.

Классическим острофазовым белком, синтезируемым в ответ на воспаление и повреждение тканей, является СРБ. По структуре он представляет собой циклическую дискообразную пентамерную структуру, образованную путем нековалентного взаимодействия полипептидных субъединиц с молекулярной массой 2327 кДа. В норме СРВ присутствует в сыворотке крови в следовых количествах, однако при воспалении его концентрация может увеличиться в 100 раз и более. Повышение концентрации СРВ обнаруживается уже через 4–6 ч после повреждения тканей и достигает максимума через 24–72 ч. Совместно с другими медиаторами СРБ регулирует воспалительный ответ организма; также он активирует экспрессию КМА (ICAM-1, VCAM-1, E-селектина), усиливает экспрессию и активность ингибитора активатора плазминогена PAI-1 на эндотелиальных клетках, стимулирует выработку тканевого фактора в моноцитах, связываясь с С1q, активирует комплемент по классическому пути.

Интересно, что СРБ является маркером тяжести атеросклероза и играет важную роль в прогрессировании этого заболевания. Кроме того, по данным

Таблица 5.6

**Изменения содержания различных белков плазмы крови  
в рамках острой фазы ответа**

Тип белка	Пример
Белки, концентрация которых возрастает в ответ на воспалительные стимулы — положительные факторы острофазового ответа	
Ингибиторы протеиназ	$\alpha_1$ -Антитрипсин $\alpha_1$ -Антихимотрипсин
Коагуляционные белки	Фибриноген Протромбин Фактор VIII Пламиноген РАI-1
Компоненты комплемента	C1s C2 Фактор В C3, C4, C5 Лектин, связывающий маннозу
Транспортные белки	Гаптоглобин Гемопиксин Церулоплазмин
Факторы, участвующие в воспалительном ответе	Растворимая фосфолипаза A <sub>2</sub> Антагонист рецептора ИЛ-1 Протеин, связывающий липополисахарид
Разнородные белки	С-реактивный белок Сывороточный амилоид А Фибронектин Ферритин $\alpha_1$ -Кислый гликопротеин
Белки, концентрация которых снижается в ответ на воспалительные стимулы — негативные факторы острофазового ответа	
Разнородные белки	Альбумин Трансферрин Инсулиноподобный фактор роста 1 Транстирелин ЛПВП ЛПНП

Н.Д. Danberg и соавт. (2003), у трансгенных мышей с гиперэкспрессией СРБ человека наблюдается существенное увеличение частоты тромботической окклюзии сосудов.

Изменения функций гипоталамо-гипофизарной системы играют важную роль в патогенезе ССВО. Изменения гормонального статуса являются прогностически важными для определения тяжести и исхода заболевания. Так, в исследовании D. Annane и соавт. (2000) показано, что у пациентов с септическим шоком, у которых сохраняется нормальный ответ на введение АКТГ, выживаемость составляет 80%, тогда как при неадекватном ответе на введение АКТГ — только 20%.

#### 5.4.2. 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 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 (табл. 5.7).

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- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-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. Rober 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 простаглицлина 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.

Таблица 5.7

## Функции эндотелия

Свойства эндотелия	Медиатор
Сосудистый тонус: вазоконстрикция	эндотелин-1 тромбоксан A <sub>2</sub> простагландин H <sub>2</sub> ангиотензин II кислородные радикалы
Вазодилатация	NO Простациклин Брадикинин Эндотелиальный фактор гиперполяризации
Антитромботические свойства	Отрицательно заряженные холинсодержащие фосфолипиды NO Простациклин Экто-АДФаза
Прокоагулянтные/проагрегантные свойства	Тканевый фактор Рецепторы тромбина (PARs) Поверхность для формирования протромбиназного комплекса Связывание факторов IXa, VIIIa, высокомолекулярного киногена, vWF, фибриногена, других компонентов субэндотелиального матрикса
Антикоагулянтные свойства	Гепаран-, дерматансульфаты/антитромбин III Тромбомодулин Протеин S Рецептор протеина C/активированного протеина C (EPCR) Ингибитор тканевого фактора (TFPI)
Антифибринолитические свойства	Активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типа (t-PA, u-PA) Рецепторы t-PA, u-PA (t-PAR, u-PAR) Рецепторы плазминогена
Профибринолитические свойства	Ингибиторы активатора фибринолиза (PAI-1, PAI-2, PAI-3) Ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином (TAFI)
Пролиферация гладкомышечных клеток: ♦ стимуляция  ♦ угнетение	Эндотелин-1 Фактор роста фибробластов (PDGF) Инсулиноподобный фактор роста Ангиотензин II Цитокины NO Простациклин TGF-β Гепарансульфат
Ангиогенез	Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)

Свойства эндотелия	Медиатор
Барьерно-транспортная функция	Рецепторы эндоцитоза Поверхностный клеточный гликокаликс Межклеточные контакты
Воспаление: ♦ провоспалительные свойства  ♦ противовоспалительные свойства	КМА (Е-селектин, ICAM-1, VCAM-1) Хемоаттрактанты (ИЛ-8, MCP-1) Фактор активации тромбоцитов (PAF) PARs Ангиотензин II Эндотелин 1 Взаимодействие с липополисахаридом оЛПНП Цитокины (TGF- $\alpha$ , ИЛ-10, ИЛ-1Ra, ИЛ-13) NO ЛПВП Ненасыщенные жирные кислоты
Синтез компонентов соединительной ткани	Коллаген, фибронектин, тромбоспондин, ламинин, хондроитин-, дерматан- и гепарансульфат
Регуляция метаболических процессов	Рецепторы ЛПНП Липопротеинлипаза Ангиотензинпревращающий фермент

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.

Robert и Cotan (1991) выделили два типа ответа эндотелия на воздействие повреждающего фактора: стимуляция эндотелиальных клеток, при которой не происходит изменения экспрессии генов (экспозиция субэндотелиального матрикса, выброс P-селектина, фактора фон Виллебранда (vWF), PAF из гранул эндотелиоцитов), и 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 — ИЛ-1, ИЛ-6; хемокинов — ИЛ-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 простаглицлин), которые способны ингибировать адгезию и агрегацию тромбоцитов;
- 3) на эндотелии экспрессируется фермент АДФаза, разрушающая 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.

При взаимодействии с эндотелием происходит активация лейкоцитов, увеличение экспрессии Fc-рецепторов к антителам и рецепторов к компонентам комплемента. Эти процессы направлены на активацию процессов фагоцитоза и элиминацию патогенного агента. Однако активированные лейкоциты выделяют многочисленные субстанции (свободные радикалы кислорода, протеазы, фосфолипазы, эластазы, коллагеназы), которые могут вызывать прогрессирующее повреждение тканей.

Миграция лейкоцитов через эндотелиальный барьер включает ряд последовательных стадий:

- ◆ стадию ограничения (tethering), заключающуюся в замедлении скорости движения лейкоцитов в кровяном руле;
- ◆ качение (rolling) — транзитное взаимодействие лейкоцитов с эндотелием;
- ◆ активацию лейкоцитов под действием хемокинов;
- ◆ прочную адгезию лейкоцитов к эндотелиальной поверхности;
- ◆ миграцию лейкоцитов 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, а именно в посткапиллярных венах нелимфоидных тканей и высокоэндотелиальных венах 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 ограничены. Однако при воспалении происходит значительная активация этих процессов под влиянием провоспалительных медиаторов, регулирующих NF-κB-опосредованную экспрессию КМА. В настоящее время описано более 30 КМА, которые разделяются на четыре основных семейства: селектины, интегрины, суперсемейство иммуноглобулинов и муциноподобные КМА (табл. 5.8).

Лектиноподобный домен селектинов связывается со специализированными сиализированными карбогидратными последовательностями (Syal-Lewis) на муциноподобных КМА.

Таблица 5.8

## Семейства клеточных молекул адгезии

Муциноподобные КМА	Селектины	Суперсемейство иммуноглобулинов	Интегрины
CD34	L-селектины	1С AM-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	$\alpha 6\beta 1$ (VLA-6) $\alpha L\beta 2$ (LFA-1) $\alpha m\beta 2$ (Mac-1) $\alpha X\beta 2$ (CR4, PECAM-1)

Лейкоциты и эндотелиальные клетки способны экспрессировать как селектины, так и муциноподобные КМА, благодаря чему обеспечивается двунаправленное взаимодействие между этими типами клеток.

Интегрины — КМА, локализованные на лейкоцитах, представляют собой гетеродимеры, состоящие из двух субъединиц —  $\alpha$  и  $\beta$ . Они обеспечивают адгезию лейкоцитов к эндотелию, связываясь с КМА из суперсемейства иммуноглобулинов на эндотелиоцитах.

Исключение составляет молекула адгезии MAdCAM-1, содержащая как лектиноподобный, так и Ig-подобный домен. MAdCAM-1 экспрессируется на эндотелии сосудов слизистых оболочек, обеспечивая миграцию лимфоцитов в слизистую.

Селектины представляют собой мембранные гликопротеины, состоящие из экстрацеллюлярного домена, который включает N-терминальный лектиноподобный  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимый домен и короткую последовательность пептидов, подобную эпидермальному фактору роста, а также трансмембранный и цитоплазматический домены. Различают три вида селектинов: L-, P- и E-селектины.

L-селектины экспрессируются на поверхности практически всех лейкоцитов и обеспечивают их взаимодействие с эндотелием, а также с другими лейкоцитами.

P-селектины хранятся в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов и тельцах Weibel-Palade эндотелиальных клеток и обеспечивают взаимодействие этих клеток с лейкоцитами. Под действием активаторов тромбоцитов (тромбина, гистамина) и эндотелиоцитов происходит мгновенный выброс P-селектина из секреторных гранул и его экспрессия на поверхности клеток. Максимальная экспрессия P-селектина на мембранной поверхности тромбоцитов и эндотелиоцитов наблюдается в течение 5–10 мин после воздействия стимуляторов и постепенно снижается в течение 10–60 мин вследствие эндоцитоза.

E-селектин экспрессируется эндотелиальными клетками в ответ на воздействие эндотоксина или провоспалительных цитокинов (ИЛ- $1\beta$ , TNF- $\alpha$ ). Пик экспрессии E-селектина наблюдается через 4 ч после экспозиции цитокинов, затем его уровень падает в течение 12–24 ч за счет интернализации.

Экспрессия E-селектина вовлечена в начальные стадии формирования органных повреждений, особенно почек, легких и печени, на модели сепсиса у животных и сопровождается быстрым поступлением нейтрофилов в эти органы.

Интегрины — семейство родственных молекул адгезии, которые экспрессируются на лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиальных и эпителиальных клетках

и опосредуют межклеточные взаимодействия и связывание клеток с субэндотелиальным матриксом. Интегрины состоят примерно из 15  $\alpha$ -субъединиц (с молекулярной массой 120–180 кДа) и  $\beta$ -субъединиц (90–110 кДа), образующих около 20 гетеродимеров. В зависимости от строения  $\beta$ -цепи выделяют три подкласса интегринов ( $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$ ), каждый из которых включает общую  $\beta$ -цепь, нековалентно соединенную с варибельной  $\alpha$ -цепью. V1- (CD29 или VLA белки) и  $\beta 3$ -интегрины служат рецепторами для гликопротеинов тромбоцитов IIb/IIIa и компонентов экстрацеллюлярного матрикса (фибронектина, ламинина, витронектина).  $\beta 2$ -Интегрины состоят из трех различных  $\beta$ -цепей (CD11a, b, c) и общей  $\beta$ -цепи (CD18); располагаются на поверхности лейкоцитов и обуславливают их взаимодействие с Ig-подобными КМА на эндотелии. Кроме того, лейкоцитарные интегрины также могут связываться и с другими лигандами. Например, фибриноген играет роль молекулярного мостика, способствующего эндотелиально-лейкоцитарному взаимодействию, т. к. он связывается одновременно с молекулой адгезии Mac-1 (относится к  $\beta 2$ -интегринам) на лейкоцитах и молекулами интрацеллюлярной адгезии (ICAM-1) на эндотелии. Интегрины также участвуют в связывании компонентов системы комплемента и факторов свертывания крови.

КМА из суперсемейства иммуноглобулинов экспрессируются на эндотелии и являются лигандами лейкоцитарных интегринов. К ним относятся межклеточные молекулы адгезии (ICAM-1 и ICAM-2), тромбоцитарно-эндотелиальная молекула адгезии (PECAM-1), сосудистая молекула адгезии (VCAM-1), а также молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II класса.

Экспрессия ICAM-1 и VCAM-1 индуцируется под действием TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ . 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.

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

Первоначально происходит низкоаффинное взаимодействие эндотелиальных селектинов с муциноподобными молекулами адгезии на лейкоцитах. Эта связь непрочная, быстро разрушается под действием кровотока и вновь образуется, обуславливая перемещение (*rolling*) лейкоцитов вдоль стенки сосуда. Благодаря такой селектин-опосредованной связи лейкоцитов с эндотелием становится возможной их активация под действием различных факторов, выделяемых эндотелиоцитами. Так, под влиянием провоспалительных агентов стимулируется продукция хемоаттрактантов (ИЛ-8, MIP-1b) эндотелием, активирующих лейкоциты за счет взаимодействия с их рецепторами. В результате связывания хемокинов с рецепторами лейкоцитов происходит активация G-белков и передача внутриклеточного сигнала, что приводит к изменению конформации интегринов на лейкоцитах и к увеличению их аффинности к Ig-подобным КМА на эндотелии. Последующее образование связи интегрины—Ig-подобные КМА обеспечивает формирование плотной адгезии лейкоцитов к эндотелию. Поми-



мо хемокинов, хемоаттрактантами для лейкоцитов являются компоненты комплемента (C3a, C5a), продукты деградации фибрина (ПДФ), простагландины, лейкотриены, PAF, а также различные субстанции клеточной стенки бактерий.

Взаимодействие селектин-лиганд обеспечивает передачу сигнала внутрь лейкоцита, а также потенцирует действие активаторов лейкоцитов. Так, моноциты синтезируют цитокины только при инкубации с P-селектином и PAF, но не секретируют их при инкубации с P-селектином или с PAF по отдельности.

Миграция лейкоцитов происходит за счет хемотаксического градиента и требует ослабления адгезивной связи КМА с эндотелием. После активации лейкоцитов L-селектин удаляется путем эндоцитоза, а повышенная связывающая активность интегринов является транзиторной и в дальнейшем уменьшается. КМА и хемокины обеспечивают поляризацию лейкоцитов в процессе их миграции в субэндотелиальный матрикс.

Так, рецепторы хемокинов и активированные интегринны локализуются преимущественно на так называемом ведущем полюсе лейкоцита, а ICAM располагаются на псевдоподобных выростах лейкоцитов. В процессе миграции P2-интегринны на поверхности лейкоцитов взаимодействуют с ICAM на других лейкоцитах, что обеспечивает привлечение новых клеток в очаг воспаления. С другой стороны, такое взаимодействие еще больше активизирует экспрессию  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-интегринов на поверхности мигрирующих лейкоцитов. Таким образом, реализуется самоактивирующийся каскад процессов воспаления. Взаимодействие лейкоцитов с субэндотелиальным матриксом обеспечивается за счет  $\beta$ 1-,  $\beta$ 2- и  $\beta$ 5-интегринов. При этом в лейкоцитах активируется продукция матриксных металлопротеиназ, которые способствуют миграции клеток воспаления в субэндотелиальном пространстве.

Первыми клетками, участвующими в ответе на воспаление, являются нейтрофилы. Максимальный уровень инфильтрации поврежденных тканей нейтрофилами выявляется через 6 ч после начала воспалительного ответа [Goldby R.A. et al., 2002]. В период острого воспаления продукция их возрастает более чем в 10 раз. Сходный механизм взаимодействия с эндотелиальными клетками наблюдается для разных видов лейкоцитов: нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, лимфоцитов.

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 обуславливает развитие, амплификацию и длительное существование процессов воспаления и тканевого повреждения. При активной форме васкулитов выявляется повышение экспрессии  $\rho$ 1- и P2-интегринов на поверхности циркулирующих CD4+-лимфоцитов, что свидетельствует об активации процессов системного воспаления.

Дифференцированная экспрессия селективных, 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 E-се-

лектина, что способствует миграции нейтрофилов в очаг воспаления; на более поздних стадиях преобладает экспрессия ICAM-1 и VCAM-1, что обуславливает привлечение моноцитов в стенку сосуда.

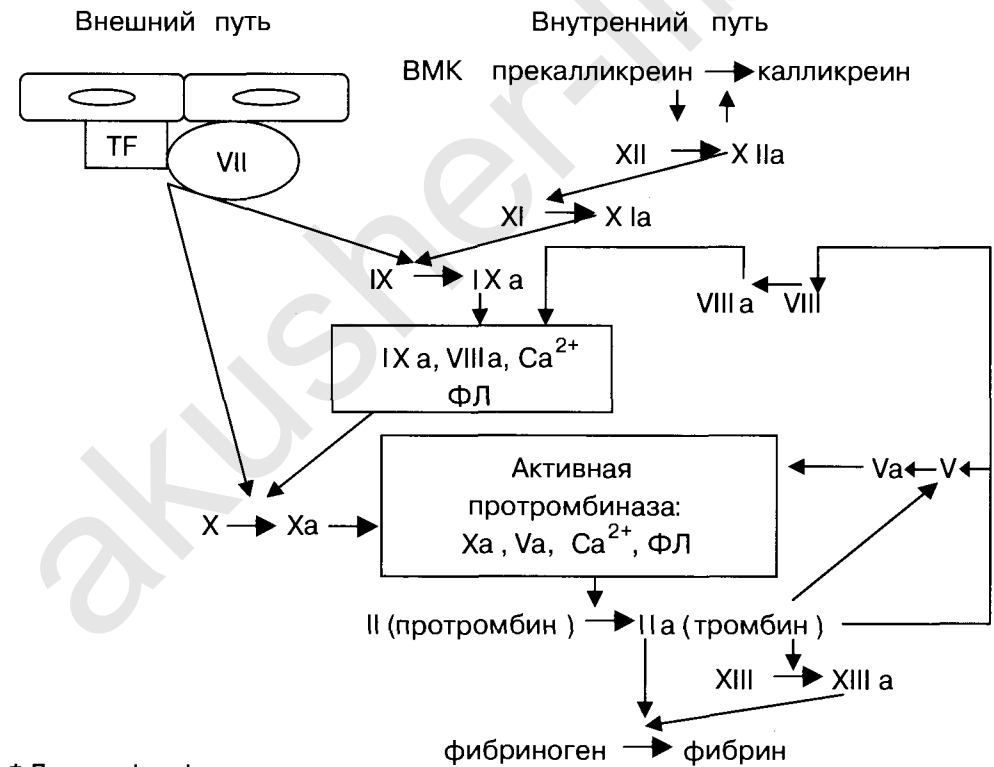
В процессе воспалительного ответа наблюдается увеличение концентрации плазменных (растворимых) форм селектинов и интегринов в кровотоке (sE-, sP-селектина, sICAM-1, sVCAM-1). Они образуются в результате протеолитического отщепления экстрацеллюлярного домена КМА на активированном эндотелии. Так, уровень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

#### *Прокоагулянтные свойства эндотелия*

Поврежденный эндотелий экспрессирует тканевой фактор (TF), который является мощным инициатором коагуляции и регулятором воспалительного ответа (рис. 5.4).

TF, образуя комплекс с фактором VIIa, участвует в активации как внешне-го, так и контактного пути коагуляции. Комплекс TF-VIIa может активировать

#### Коагуляционный каскад



ФЛ — фосфолипиды

BMK — высокомолекулярный киноген

TF — тканевой фактор

Рис. 5.4. Активация коагуляционного каскада под действием тканевого фактора

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 VIIa и  $Ca^{2+}$  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 VIIa совместно с фактором IXa значительно увеличивает количество 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  $\alpha v \beta 3$ . Значение этого взаимодействия еще предстоит выяснить, однако уже установлено, что при связывании фибрина с эндотелием активируется адгезия лейкоцитов и ингибируется синтез простаглицлина.

#### ***Роль эндотелия в регуляции фибринолиза***

В норме эндотелий обладает профибринолитической активностью. Это связано с экспрессией на его поверхности активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типа (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 —  $\alpha$ -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 является наиболее эффективным ингибитором 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 (АТ III), ингибитора тканевого фактора (TFPI), антикоагулянтного пути РС. АТ 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 об-

разуется путем отщепления сигнального полипептида от молекулы неактивного предшественника, синтезируемого в печени. АТ 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 АТ III. Гепарин вызывает конформационные изменения молекулы АТ III, повышает сродство АТ III к факторам свертывания крови и в несколько тысяч раз увеличивает степень их ингибиции. В присутствии гепарина становится значимым блокирующее влияние АТ III на фактор XI и калликреин. Кроме того, компонент субэндотелиального матрикса витронектин связывает комплекс АТ III—тромбин и обеспечивает депозицию тромбина в неактивной форме в экстрацеллюлярном пространстве. Важно отметить, что, помимо антикоагулянтных свойств, 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 (НС-II). НС-II — относительно недавно открытый член семейства серпинов. Подобно АТ III, он ингибирует тромбин в реакции, которая в присутствии гепарина активируется в 100 раз. Однако уникальность НС-II заключается в том, что его активность стимулируется также и компонентом субэндотелиального матрикса — дерматансульфатом. НС-II по сравнению с АТ III значительно слабее ингибирует тромбин и вряд ли играет существенную роль в системной регуляции образования тромбина. Однако считается, что НС-II имеет большое значение для контроля синтеза тромбина в зоне сосудистого повреждения. Кроме того, НС-II обладает способностью ингибировать хемотаксические факторы нейтрофилов и моноцитов и, таким образом, принимает участие в ответе на воспаление.

TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) является ингибитором пути тканевого фактора (ингибитором внешнего пути свертывания крови). По структуре относится к Kunitz-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 Ха.

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

Физиологическая важность РС подтверждается уже тем, что более 50% генетических форм тромбофилии у пациентов в возрасте до 45 лет с рецидивирующими тромбозами обусловлены дефектами в системе РС. Гомозиготный дефицит РС является довольно редким явлением и проявляется неонатальной пурпурой и развитием фатального синдрома ДВС. Гетерозиготный дефицит РС встречается чаще, проявляется венозными тромбозами. Наиболее частым нарушением в системе РС является мутация FV Leiden, влекущая за собой развитие состояния резистентности к APC. Важная роль активированного РС в регуляции коагуля-

ции установлена с помощью исследований, проведенных у бабуинов. Инфузия активированного РС у бабуинов с сепсисом предупреждает развитие гиперкоагуляции и смерть, в то время как его ингибция моноклональными антителами приводит к развитию глубокого шока и гибели животных при использовании сублетальных доз LD10 *E. coli*.

Важнейшим антикоагулянтным фактором является ТМ. Он представляет собой трансмембранный протеин, локализованный на поверхности эндотелиоцитов; 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 ингибции 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 — EPCR.

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 ингибитор активатора плазминогена PAI-1, APC может оказывать 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 в 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 K-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 (C4Vp) — протеином острой фазы и отрицательным регулятором пути комплемента. C4Vp 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 PC. Уменьшение уровня PS также было отмечено при беременности и при 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 в условиях различных патологических процессов.

Одним из важнейших факторов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, является 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). Под действием NO-синтазы в присутствии кофакторов (НАДФН, тетрагидробиоптерина, кальмодулина и молекулярного кислорода) происходит окисление гуанидиновых атомов L-аргинина с образованием L-цитруллина и NO. 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, т. к. 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<sup>-/-</sup>) наблюдается развитие гипертензии, усиление спазма сосудов легких в ответ на гипоксию и снижение чувствительности к вазодилаторам. Интересно, что в мелких сосудах сохраняется вазодилатация при введении АХ, что возможно благодаря компенсации отсутствия NO за счет других вазодилаторов, в частности простаглицлина.

К факторам, стимулирующим eNOS, относятся АХ, брадикинин, вещество Р; тромбоцитарные факторы (тромбин, АДФ, гистамин), некоторые гормоны (ка-техоламины, вазопрессин, эстрогены). Эти вещества связываются с Gq-рецепторами эндотелия и активируют инозитол-3-фосфатную систему. При этом увеличивается образование комплексов  $Ca^{2+}$ —кальмодулин, которые активируют eNOS. В отличие от eNOS, активация iNOS не является Ca-зависимым процессом. eNOS локализуется в caveолах — специфических участках плазматической мембраны, богатых холестерином и создающих благоприятную среду для функционирования этого фермента. В caveолах локализуется переносчик катионных аминокислот CAT1, который облегчает захват L-аргинина и синтез NO. Входящая в состав плазматической мембраны eNOS связана с белком caveолином, который ингибирует ее активность. Под влиянием кальмодулина происходит диссоциация caveолина от eNOS и активация синтеза NO.

Важнейшим стимулятором продукции NO является гемодинамический стресс. При этом наблюдается мгновенный выброс NO вследствие активации ионных каналов (кальций-, калий- и хлорозависимых). В результате перфузии культуры эндотелиальных клеток в течение минуты наблюдается значительное повышение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ . Гемодинамический стресс активирует не только моментальную транзиторную Ca-зависимую продукцию NO, но и увеличивает базальный уровень его продукции эндотелиальными клетками. В основе этих процессов лежит активация eNOS в результате фосфорилирования под действием протеинкиназы А, протеинкиназы В (Akt), протеинкиназы С и кальмодулинкиназы. Фосфорилирование eNOS является кальцийнезависимым процессом и достигает своего пика через час после воздействия гемодинамического стресса. Кроме того, под действием гемодинамического стресса активируется экспрессия eNOS. Через 3 ч после воздействия гемодинамического стресса увеличивается содержание мРНК eNOS в эндотелиальных клетках у животных и у человека [Uematsu M. et al., 1995].

Существуют и другие механизмы регуляции активности eNOS. Так, под действием насыщенных жирных кислот (миристиновой и пальмитиновой) происходит ацетилирование eNOS, что приводит к уменьшению активности этого фермента. Связывание с остатком миристиновой кислоты — необратимый, а с остатком пальмитиновой кислоты — обратимый процесс. Брадикинин вызывает отщепление остатка пальмитиновой кислоты, усиливая таким образом продукцию NO.

Постоянная базальная продукция NO является важным механизмом 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. Интересно, что L-NMMA не оказывает подобного эффекта при введении в венозные сосуды, что указывает на иные механизмы регуляции тонуса сосудов венозного русла по сравнению с артериальными.

NO способствует расслаблению гладких миоцитов сосудистой стенки, уменьшая внутриклеточный уровень кальция. Механизм вазодилатирующего действия NO включает ряд последовательных этапов. NO, образовавшийся



в эндотелиоцитах, путем диффузии проникает в ГМК, где связывается с гемсодержащим участком гуанилатциклазы и активирует ее. Это приводит к образованию из гуанозинтрифосфата (ГТФ) вторичного мессенджера NO — цГМФ. Последний модулирует различные биологические эффекты NO, включая регуляцию сосудистого тонуса, артериального давления, активности тромбоцитов и передачу нервного импульса. Также цГМФ активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу, мишенями которой являются транспортеры ионов  $Ca^{2+}$ . Они переносят ионы кальция во внеклеточную среду и во внутриклеточное депо — саркоплазматический ретикулум, способствуя таким образом уменьшению содержания  $Ca^{2+}$  в цитозоле.

Транспортные белки включают  $Ca^{2+}$ -АТФазу и  $Ca^{2+}$ - $Na^{+}$ -АТФазу плазматической мембраны, а также  $Ca^{2+}$ -АТФазу саркоплазматического ретикулула. С  $Ca^{2+}$ -АТФазой связан белок фосфоломбан, который ингибирует этот фермент и препятствует транспорту  $Ca^{2+}$  в саркоплазматический ретикулум. цГМФ-зависимая протеинкиназа, фосфорилируя фосфоломбан, обеспечивает его диссоциацию от  $Ca^{2+}$ -АТФазы. Этот фермент становится активным и обеспечивает уменьшение содержания кальция в цитозоле. Кроме того, NO способствует миорелаксации за счет прямого ингибирующего влияния на  $Ca^{2+}$ -каналы L-типа гладких миоцитов. С другой стороны, NO активирует  $Ca^{2+}$ - $Na^{+}$ -АТФазу плазматической мембраны, что приводит к ее гиперполяризации. В результате блокируется работа кальциевых каналов L-типа, которые активируются лишь при деполяризации плазматической мембраны.

В результате снижения концентрации  $Ca^{2+}$  в цитоплазме гладких миоцитов нарушается фосфорилирование киназы легких цепей миозина (КЛЦМ) и превращение ее из неактивной (дефосфорилированной) формы в активную. Неактивная КЛЦМ не способна катализировать образование активной (фосфорилированной) формы миозина. Следовательно, становится невозможным взаимодействие актина с миозином и нарушается сократительная способность клетки. Таким образом, NO обеспечивает расслабление гладких миоцитов сосудистой стенки и способствует вазодилатации.

Помимо участия в регуляции сосудистого тонуса, NO контролирует процессы воспаления и коагуляции. За счет снижения внутриклеточного содержания кальция NO ингибирует экспрессию P-селектина и предотвращает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов. Кроме того, NO препятствует активации гликопротеина ИЛь-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 эндотелий-зависимой 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 трехкратное увеличение продукции NO у кролика с ате-

росклерозом аорты, наблюдается значительное нарушение эндотелийзависимой дилатации [Minor et al., 1990]. Это объясняется снижением биодоступности NO при его связывании с реактивными производными кислорода и оЛПНП. NO-зависимая вазодилатация нарушается при гипертензии и восстанавливается при антигипертензивной терапии [Hirooka Y. et al., 1992]. Продукция NO также снижается при курении, что может быть связано с уменьшением содержания кофактора eNOS тетрагидробиоптерина (ТГБП). Одной из причин увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с возрастом является нарушение свойств эндотелия и уменьшение продукции NO. Кроме того, продукцию NO могут регулировать эндогенные ингибиторы NOS. В плазме человека обнаружен диметиларгинин, идентичный по свойствам синтетическому ингибитору NOS L-NMMA, концентрация которого повышается при различных патологических состояниях, включая атеросклероз, сахарный диабет, гиперхолестеринемию, артериальную гипертензию, гестоз, почечную недостаточность.

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- $\kappa$ B.

Неконтролируемая продукция NO лежит в основе развития рефрактерной гипотензии и шока при ССВО. Введение TNF- $\alpha$  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 [Gunneth 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 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 аспарат 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

нюю сердца. Замена «786 T/C» в 5-конце гена eNOS приводит к снижению 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 сердечно-сосудистых заболеваний, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Другим мощным эндотелиальным вазодилататором является продукт метаболизма арахидоновой кислоты простаглицлин ( $PGI_2$ ). 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 простаглицлина продуцируется локально в ответ на воздействие повреждающих факторов. Синтез  $PGI_2$  стимулируют гемодинамические изменения, механическое повреждение сосудистой стенки, а также различные медиаторы: тромбин, брадикинин, АТ II, ИЛ-1,  $TXA_2$ . Вероятно, физиологическая роль простаглицлина 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 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 простаглицлины также могут продуцироваться в довольно высоких концентрациях, участвуя в сосудистом гемостазе и регуляции воспалительных процессов. Арахидоновая кислота, отщепляясь от мембранных ФЛ, под действием ЦОГ метаболизируется до эндопероксида —  $PGH_2$ . Последний представляет собой субстрат для ряда простаглицлинсинтезирующих ферментов, которые образуют  $PGE_2$ ,  $PGI_2$ ,  $PGF_{2a}$ . Как предшественник всех простаглицлинов  $PGH_2$  обнаруживается в наибольших количествах. Он является мощным вазоконстриктором, однако выраженность этого эффекта зависит от быстроты его превращения под действием простаглицлин-синтаз в вазодилатирующие продукты, например в простаглицлин. При различных сосудистых заболеваниях, включая сахарный диабет, гипертензию, синтез простаглицлина 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, простаглицлин  $PCN_2$ -синтаза является индуцибельным ферментом и значительно активируется в условиях хронического воспаления.

Важнейшим регулятором сосудистого тонуса, коагуляции и воспаления является PAF. При системном воспалении происходит значительная активация синтеза PAF под действием тромбина, гистамина, лейкотриенов. Наряду с цитокинами, PAF является ключевым медиатором воспаления. Он обуславливает 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. Он относится к семейству изопептидов, включающих ET-1, ET-2 и ET-3 и связывающихся с разной аффинностью с рецепторами ET<sub>A</sub>, ET<sub>B</sub> и ET<sub>C</sub>. В эндотелиальных клетках синтезируется лишь ET-1. Локализация рецепторов ET также тканеспецифична: ET<sub>A</sub> обнаруживается на гладких миоцитах, тогда как ET<sub>B</sub> — на эндотелиальных клетках. ET-1, открытый Yanagisawa в 1988 г., является наиболее мощным из известных вазоконстрикторов. ET-1 представляет собой пептид, состоящий из 21 аминокислоты, и образуется за счет кливажа неактивного предшественника ирэндопелина-1 под действием ET-превращающего фермента. Синтез ET-1 усиливается под действием тромбина, катехоламинов, ЛПНП, вазопрессина, АТ II, в условиях гипоксии, гемодинамического стресса и ингибируется с помощью NO. ET-1 взаимодействует с рецепторами ET<sub>A</sub>, ассоциированными с G-белками. В результате активации рецепторов ET<sub>A</sub> увеличивается поступление кальция из внеклеточной жидкости и внутриклеточных депо в цитоплазму, что приводит к сокращению гладких миоцитов. Интересно, что эффект ET-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 эндотелином-1. При различных патологических состояниях, связанных с эндотелиальной дисфункцией, в частности при атеросклерозе, в результате снижения содержания NO эффекты ET-1 не ингибируются, что способствует усилению вазоконстрикции. ET-1 обладает рядом провоспалительных свойств, проявляя цитокиновую активность. Так, он активирует адгезию и дегрануляцию лейкоцитов, синтез цитокинов в мононуклеарных клетках, продукцию ИЛ-6 и факторов роста в эндотелии.

Кроме того, ET-1 стимулирует пролиферацию ГМК и может участвовать в формировании атеросклеротической бляшки. ET-1 является важным участником патогенеза атеросклероза, артериальной гипертензии, ИБС [Schiffrin E.L., 1998].

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

#### *Функции эндотелия в условиях гипоксии*

В норме парциальное давление кислорода в крови составляет 150 мм рт.ст., однако в условиях гипоксии в тканях оно может достигать 40 мм рт.ст. Эндотелий чувствителен к уменьшению содержания кислорода менее 70 мм рт.ст. Под действием гипоксии в эндотелии происходит активация факторов транскрипции NF-κB, AP-1, HIF-1 (hypoxia-inducible transcription factor-1, фактор транскрипции 1, индуцируемый гипоксией), которые индуцируют экспрессию ряда веществ (PDGF-β, ET-1, VEGF, TSP-1 — тромбоспондина), активирующих процессы вазоконстрикции, клеточной пролиферации и миграции. Одновременно снижается экспрессия и активность eNOS.

Пик экспрессии PDGF-β и ET-1 под действием гипоксии выявляется через 48 ч. Эти вещества являются хемоаттрактантами и митогенами для гладких

миоцитов и фибробластов. VEGF служит митогеном для эндотелиоцитов. Под действием гипоксии в 6 раз увеличивается экспрессия TSP-1, матриксного гликопротеина, активирующего адгезию и агрегацию тромбоцитов, пролиферацию и миграцию гладких миоцитов, фибробластов.

Таким образом, под действием гипоксии активируются процессы ремоделирования сосудов, являющиеся ключевыми в патогенезе легочной гипертензии при хронической гипоксии плода и вторичной легочной гипертензии при сердечной недостаточности.

### 5.4.3. 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 тяжелых 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 является ключевым фактором, обуславливающим развитие полиорганной недостаточности и смерти при ССВО. У умерших от септического шока выявляется более выраженная активация коагуляции и значительное нарушение процессов фибринолиза [Gando S. et al., 1995]. В свою очередь, многие компоненты коагуляционного 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 (рис. 5.5).

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 тканевым фактором. 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.

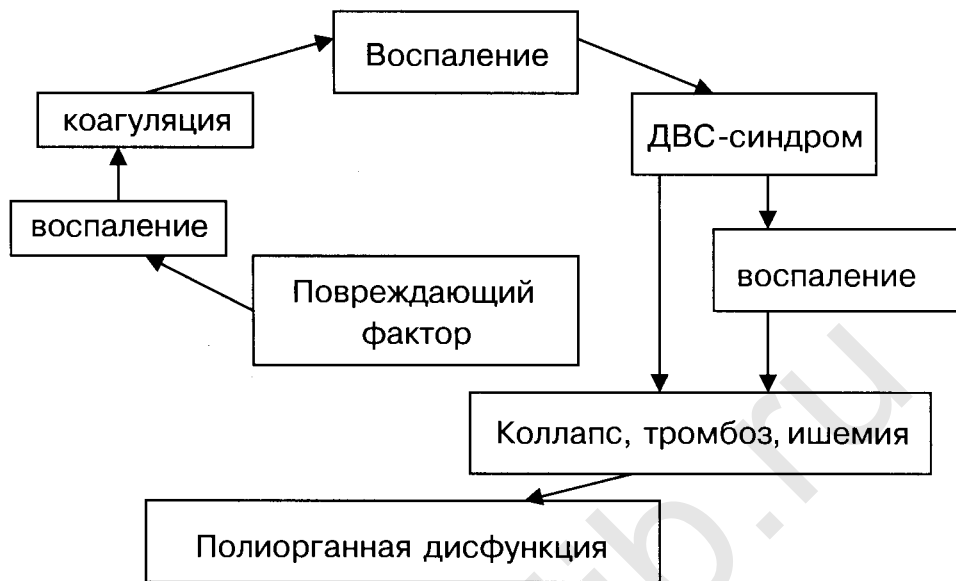


Рис. 5.5. Порочный круг воспаления и коагуляции при ССВО

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-Bezerra 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 ИЛ-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 ИЛ-6. На экспериментальной модели эндотоксинемии показано, что введение моноклональных антител к ИЛ-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, со-

держащих ТФ и способных активировать процессы воспаления и коагуляции. Их источником служат активированные под действием провоспалительных стимулов клетки.

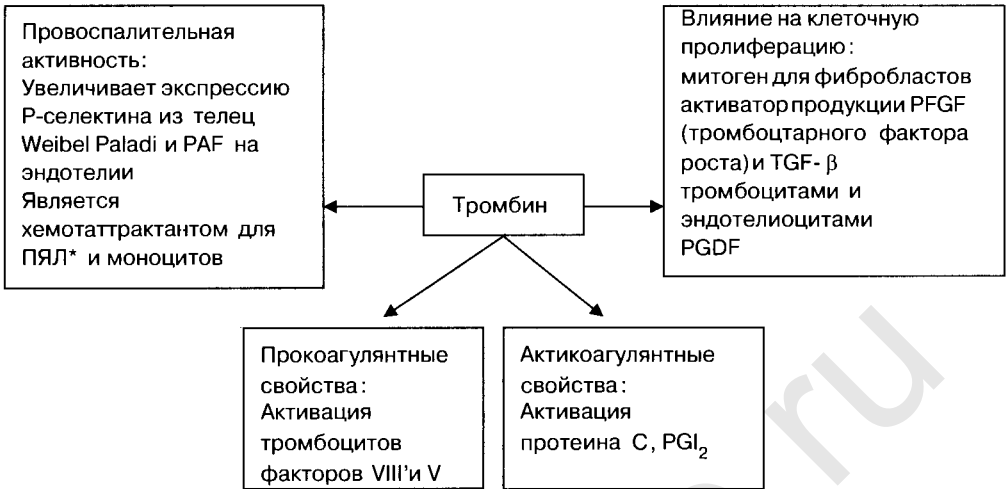
Как отмечалось ранее, ТФ активирует процессы коагуляции, которые в условиях системного воспаления становятся критическими и приводят к развитию ДВС-синдрома.

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 Ха и комплекса ТФ—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 4 изоформы PARs. PAR-1 обнаруживается на эндотелии и тромбоцитах, PAR-2 — исключительно на эндотелии, а PAR-3 экспрессируется клетками миелоидного ряда. PARs-1, -3 и -4 служат рецепторами тромбина. PAR-2, а также PAR-1 активируются комплексом ТФ—VIIa и фактором Ха [Levi M. et al., 2004]. Возможно, в условиях системного воспалительного ответа, когда уменьшается количество ТМ, происходит активация связывания PARs с тромбином.

Активация PAR-2 под действием комплекса ТФ—VIIa приводит к усилению продукции макрофагами активных радикалов кислорода и молекул адгезии, активации взаимодействия лейкоцитов с эндотелием и экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-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 ИЛ-6 и ИЛ-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 ТФ может активировать миграцию моноцитов, а также способствовать метастазированию. Ведущая роль в инициации этих процессов приписывается фосфорилированию внутриклеточного домена ТФ [Levi M. et al., 2004].

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



\* ПЯЛ — полиморфно-ядерные лейкоциты

Рис. 5.6. Биологические эффекты тромбина

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 (рис. 5.6).

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<sub>2</sub> 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 (Р-селектина, PAF) на эндотелиальных клетках, активирует хемотаксис макрофагов и нейтрофилов за счет своего собственного хемотаксического домена, а также за счет усиления высвобождения 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



ся 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- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ). Высокий уровень PAI-1 является прогностически неблагоприятным признаком у пациентов с ДВС-синдромом. Интересно, что при полиморфизме гена PAI-1 в области промотора, обуславливающим большую чувствительность этого гена к стимулирующему влиянию ИЛ-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 комплексов тромбин—антитромбин (ТАТ). 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- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  на мононуклеарных клетках и активируют продукцию хемокинов (ИЛ-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 к 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 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 взаи-

модействию 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. *In vitro* обнаружена способность PAI-1 ингибировать эндотоксин-индуцированную продукцию TNF- $\alpha$  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. Важнейшее 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 ИЛ-10.

Важнейшим фактором, обладающим противовоспалительной активностью, является TM. Во-первых, он участвует в активации PC, которому присущи антикоагулянтные и противовоспалительные свойства. Во-вторых, TM активирует TAFI (тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза). TAFI, представляющий собой прокарбокисептидазу B, отщепляет терминальные лизиловые остатки от фрагментов фибрина, уменьшая интенсивность процессов фибринолиза. TAFI является важнейшим ингибитором компонента комплемента C5a и, таким образом, препятствует комплемент-опосредованному повреждению эндотелия. В-третьих, TM связывает тромбин, блокируя, следовательно, формирование фибрина, активацию тромбоцитов и PARs. Противовоспалительное действие TM связано также с его способностью ингибировать 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 отмечается более высокий уровень TNF- $\alpha$  и ИЛ-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 понижа-

ет экспрессию цитокинов и активность лейкоцитов у крыс с эндотоксией [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, являющихся ключевыми причинами развития ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности при ССВО. Противовоспалительное действие APC связано с его способностью ингибировать продукцию моноцитами TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и блокировать E-селектин-опосредованную адгезию лейкоцитов к активированным эндотелиоцитам. Противовоспалительный эффект PC опосредован его связыванием с EPCR. По структуре он гомологичен CD1 (MHC-1). Взаимодействуя с PC, EPCR ингибирует транслокацию NF- $\kappa$ B в ядро и, следовательно, предотвращает синтез цитокинов и молекул адгезии. EPCR также снижает экспрессию тканевого фактора 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.

#### ***Изменения 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 выявляется 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 ТМ на эндотелии. Это связано с усилением интернализации и ингибирования транскрипции ТМ под действием эндотоксина и провоспалительных медиаторов (TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ). Кроме того, при воспалении продукты активированных нейтрофилов снижают активность ТМ за счет окисления и его протеолитической деградации под действием эластазы. В результате протеолиза ТМ на сосудистом эндотелии в крови и в 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 патогенез сепсиса, инфаркта миокарда, тромбозов при АФС, важны в развитии атеросклероза. Тромбоциты имеют огромное значение в развитии тромбообразования при системном воспалительном ответе. Под действием провоспалительных агентов наблюдается повреждение эндотелия и обнажение прокоагулянтной поверхности субэндотелиального матрикса, которая содержит различные компонен-

ты, включая коллаген, vWF, витронектин, ламинин, TSP-1, обеспечивающие адгезию и активацию тромбоцитов. vWF связывается с гликопротеином Ib на поверхности тромбоцитов, обуславливая 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 происходит активация тромбоцитов и выброс стимуляторов агрегации (адреналина, АДФ, серотонина, ТХА<sub>2</sub>). В результате массивной внутрисосудистой агрегации происходит разрушение и дегрануляция тромбоцитов, что приводит к дальнейшему высвобождению стимуляторов агрегации в плазме и обуславливает явление потенциальной гиперагрегации тромбоцитов. При септическом шоке выявляется тромбоцитопения. При иммунологическом определении белка ос-гранул тромбоцитов (3-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 же 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 P-селектины, в норме хранящиеся в  $\alpha$ -гранулах. P-селектины обеспечивают связывание активированных тромбоцитов с моноцитами, ПЯЛ и некоторыми Т-лимфоцитами. Впервые увеличение экспрессии P-селектина на тромбоцитах *in vivo* и наличие циркулирующих тромбоцитов, связанных с моноцитами, было показано во время операций с использованием аппаратов искусственного кровообращения. Повышение уровня P-селектина и агрегатов тромбоцитов с лейкоцитами также было выявлено у пациентов с септическим шоком, с нестабильной стенокардией.

В области геморрагии происходит вовлечение лейкоцитов в состав тромбоцитарных агрегатов. Тромбоцит-лейкоцитарные взаимодействия включают процессы связывания, активации и прочной адгезии. P-селектин тромбоцитов связывается с рецептором PSGL-1, постоянно экспрессируемым на поверхности лейкоцитов. P-селектин, взаимодействуя одновременно с рецепторами на лейкоцитах и на 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, P-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- $\kappa$ B в ядро, вследствие чего увеличивается экспрессия провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ ) и хемоаттрактантов (ИЛ-8, MCP-1). Благодаря адгезии активированных лейкоцитов к тромбоцитам повышается продукция таких факторов, как цитокины, TE, и активируется как система гемостаза, так и воспалительный ответ.

Различные факторы роста, выделяемые активированными тромбоцитами вследствие разрушения  $\alpha$ -гранул, регулируют процессы клеточной пролиферации. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF — Platelet-Derived Growth Factor) способствует пролиферации ГМК и играет важную роль в развитии атеросклероза. СТАР III (Connective Tissue-Activating Peptid III, т.е. пептид, активирующий соединительную ткань) вызывает пролиферацию фибробластов. TGF- $\beta$  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 взаимодействием 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.

## 5.5. СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Септический шок — тяжелейший клинический синдром, проявляющийся нарушением способности организма к поддержанию гемодинамики и гомеостаза в результате неадекватной оксигенации тканей и циркуляторных расстройств, возникающих при системном воспалительном ответе на инфекцию.

Такие физиологические изменения, характерные для беременности, как снижение иммунного статуса и повышенная свертываемость крови, уже сами по себе создают благоприятный фон для генерализации инфекции и развития септических осложнений. К предрасполагающим факторам септического шока у беременных относят пиелонефрит, инфекции мочеполового тракта, экстрагенитальные заболевания (аппендицит, пневмония). Если во время беременности имеют место явления локальной инфекции, риск бактериемии составляет 8–10%. Развитие септического шока в I и II триместре беременности может наблюдаться при инфицированном аборте (начавшийся аборт, аборт в ходу, неполный аборт). Особенно неблагоприятны в этом аспекте криминальные аборты при больших сроках — свыше 13–14 нед. гестации. Септический шок, связанный с абортом, чаще возникает при инструментальном опорожнении матки, но может развиваться и вне связи с хирургической манипуляцией. В конце беременности или во время родов при длительном безводном промежутке (свыше 15 ч) также возможно инфицирование родовых путей, приводящее в последующем к септическому шоку.

К развитию септического шока могут приводить все инфекционные послеродовые осложнения (хориоамнионит, послеродовой эндометрит, септический

аборт, послеродовой мастит, перитонит). В результате увеличения матки у беременных наблюдается высокое стояние диафрагмы, приводящее к ухудшению вентиляции легких, замедляется пассаж пищи в желудке. Вследствие иммобилизации мышц брюшного пресса нарушается кашлевой рефлекс. Все это в ургентной ситуации значительно повышает риск аспирационной пневмонии и может усугубить и без того крайне критическую ситуацию.

#### ***Проявления полиорганной недостаточности при септическом шоке***

Патофизиологической основой клинических проявлений септического шока являются прогрессирующие изменения системы гемостаза с развитием тромботических, геморрагических и ишемических повреждений. Неадекватная капиллярная перфузия при септическом шоке, обуславливающая выпадение функции и дисфункцию различных органов, является следствием 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 в акушерской практике при септическом шоке, характеризующемся прогрессированием клинических симптомов заболевания (кома, коллапс, олигоанурия, печеночная недостаточность, появление кровоточивости на фоне предшествующей гиперкоагуляции), характерно падение уровня фибриногена, удлинение времени свертывания крови, времени рекальцификации плазмы, протромбинового времени, появление в сосудистом русле повышенных концентраций растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) и ПДФ и 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 является прогностически неблагоприятным 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 D. et al., 2002].

По мере нарастания тяжести шока появляется схваткообразная боль в животе, а спустя 6–8 ч может появиться частый обильный стул с характером мелены. Помимо диареи, проявлениями прогрессирующих желудочно-кишечных расстройств служат тошнота, рвота, желтуха. Развивается олигурия, азотемия, прогрессирует почечная недостаточность. Моча становится кровянистой, с повышенным содержанием белка и разрушенных эритроцитов.

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.

Выделяют следующие три фазы септического шока:

- ◆ ранняя, или «теплая», фаза — характеризуется гипердинамической циркуляцией и снижением системной сосудистой резистентности. При этом наблюдается лихорадка, озноб, тахикардия. Несмотря на гипотонию (САД = 95–85 мм рт.ст.), кожа конечностей остается теплой, а диурез — достаточным;
- ◆ поздняя, или «холодная», фаза — характеризуется нарушением перфузии и оксигенации, дисфункция миокарда. Определяется субнормальная температура, кожные покровы влажные, холодные на ощупь, цианотичные, с геморрагиями. Отмечается выраженная гипотензия (САД < 70 мм рт.ст.), быстрый нитевидный пульс, олигурия;
- ◆ необратимый шок (финальная фаза) — проявляется аолитиорганной недостаточностью. Независимо от причин шока его проявления носят крайне тяжелый характер и отодвигают на задний план симптомы заболевания, послужившего источником его развития. Непосредственной причиной летального исхода при септическом шоке являются остро развивающаяся печеночная и легочная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, тромбозы внутренних органов.

#### ***Патологоанатомическая картина***

Морфологические изменения при септическом шоке характеризуются множественными участками тромбозов в системе микроциркуляции, геморрагиями и инфарктами. При патологоанатомическом исследовании женщин, умерших от септического шока, обнаруживаются как местные изменения в родовых путях, так и генерализованные изменения в жизненно важных органах. Изменения в родовых путях обусловлены травматическими повреждениями при внебольничных вмешательствах (криминальный аборт), недавним выкидышем или гнойно-септическим процессом в матке. На вскрытии обнаруживается атоничная матка с дряблыми стенками, зияющими сосудами, полость которой значительно расширена и содержит сгустки крови и участки некротизированной плаценты. Если смерть наступает до отделения плаценты, то при макро- и микроскопическом исследовании последней выявляются признаки септического процесса. Плацента при этом имеет вид вареного мяса и резкий гнилостный запах. При микроскопическом исследовании определяются множественные тромбоцитарно-фибриновые тромбы и очаги некроза, содержащие многочисленные бактерии. В месте плацентарной площадки находят кровоизлияния и некрозы поверхностных отделов мышцы матки.

Патоморфологические изменения внутренних органов характеризуются наличием многочисленных тромбоцитарно-фибриновых тромбов в микроциркуляторном русле почек, печени, легких, надпочечников, гипофиза, ЖКТ, сочетающихся с многочисленными участками кровоизлияний. Последние наблюдаются преимущественно в коре надпочечников и стволе головного мозга,

а также в коже, слизистой оболочке ЖКТ, в легких, почках, яичниках. Такие морфологические изменения, как правило, сочетаются с переполнением кровью венозной системы, депонированием ее в системе паренхиматозных органов и в системе воротной вены.

Тромбы в синусоидах печени представляют собой тонкие нити фибрина длиной от 20 до 40 мкм и одинаково повреждают обе доли. Тромбоз часто распространяется на воротную и печеночные вены. Иногда при патологоанатомическом исследовании в брюшной полости обнаруживается жидкая кровь, однако источник кровоизлияния в брюшную полость установить удается не всегда.

Необходимо отметить, что только иммуноморфологические исследования с высокой степенью достоверности позволяют диагностировать тромбоз в системе микроциркуляции. Большой интерес могло бы представить исследование отложений фибрина в микрососудах биопсийного материала, однако такое исследование трудно осуществить ввиду тяжелого состояния больных с септическим шоком. Возможно, что эти морфологические изменения в органах (аденогипофиз, надпочечники, диэнцефальная область, почки) могут явиться причиной нередко развивающегося синдрома Шихана, синдрома Уотерхауса—Фридериксена, послеродового ожирения, острой и хронической почечной недостаточности.

### *Диагностика*

Только ранняя диагностика септического шока и своевременная терапия могут предотвратить необратимые изменения в органах.

Для диагностики септического шока необходимо проведение следующих мероприятий:

- 1) контроль артериального и центрального венозного давления, частоты дыхания каждые 30 мин;
- 2) измерение ректальной температуры минимум 4 раза в сутки, особенно после озноба, для сопоставления с данными температуры тела в подмышечной впадине;
- 3) ежечасный контроль диуреза;
- 4) постоянный мониторный контроль ЭКГ, частоты сердечных сокращений;
- 5) рентгенологическое исследование грудной клетки, брюшной полости;
- 6) общий анализ крови (лейкоцитарная формула, гемоглобин, гематокрит, количество тромбоцитов);
- 7) определение концентрации электролитов в сыворотке, мочевины, креатинина, газов артериальной крови, рН;
- 8) бактериологическое исследование крови и мочи (особенно во время озноба), выявление возбудителей в канале шейки матки, определение чувствительности микрофлоры к антибиотикам;
- 9) показателей свертывания крови — количество тромбоцитов, фибриногена, РКМФ, ПДФ, Д-димера, АТ III, агрегации тромбоцитов.

Новым чувствительным маркером ДВС-синдрома является двухфазное изменение оптического профиля при определении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Этот показатель является более чувствительным, чем определение уровня Д-димера. Чувствительность и специфичность этого метода составляют соответственно 97,6 и 98%. Изменения



параметров АЧТВ являются ранним маркером аномалий системы гемостаза и выявляются у 56% пациентов с сепсисом за 18 ч до развития ДВС-синдрома [Toh С.Н. et al., 2002]. Двухфазное изменение прозрачности плазмы при определении АЧТВ является неблагоприятным прогностическим признаком для исхода септических состояний. Причиной двухфазного изменения оптической плотности плазмы при определении АЧТВ является образование преципитатов СРВ и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в присутствии  $\text{Ca}^{2+}$ . Впервые образование комплексов СРВ—ЛПОНП в присутствии  $\text{Ca}^{2+}$  было обнаружено Sabana (1982).

Определение концентрации СРВ и ЛПОНП в плазме в отдельности является гораздо менее прогностически значимым, чем определение комплексов СРВ—ЛПОНП. Вероятно, комплексы СРВ—ЛПОНП не просто отражают интенсивность системного воспалительного ответа, но и принимают непосредственное участие в патогенезе заболевания. Фосфолипиды ЛПОНП образуют обширную прокоагулянтную поверхность. С.Н. Тоh и соавт. (2003) показали, что в комплексе с СРВ способность ЛПОНП активировать продукцию тромбина значительно возрастает. Модифицированные ЛПОНП могут связываться с СРВ и активировать комплемент. Возможно, этот механизм играет роль в патогенезе атеросклероза.

Таким образом, двухфазное изменение оптической плотности при определении АЧТВ является простым и быстрым методом оценки состояния системы гемостаза, который можно использовать для прогнозирования развития ДВС-синдрома и контроля эффективности терапии.

Итак, диагностика септического шока неотделима от диагностики ДВС-синдрома. Его проявления могут быть выраженными (кровоточивость в месте уколов, из матки, из поврежденных при операции тканей, наличие пурпуры, кровоподтеков, геморрагический некроз кожи лица, синюшность кожи рук, ног, носа, щек и ушей) и скрытыми, судить о которых приходится по клиническим признакам нарушения функций различных органов и диагностика которых возможна только при своевременном лабораторном исследовании системы гемостаза.

В диагностике септического шока важную роль играет оценка функции легких. Следует заметить, что при перкуссии и аускультации не всегда удается заподозрить патологические изменения. Большую диагностическую ценность в связи с этим приобретает определение частоты дыхания (тахипноэ), газового состава крови (метаболический ацидоз); рентгенологическое исследование позволяет выявить отек легких.

Нередко при септическом шоке на первый план выступают явления острой сердечной недостаточности, которая проявляется гипотонией и коллапсом. Первыми симптомами прогрессирующей сердечной недостаточности может служить увеличение печени и ее болезненность при пальпации. При диагностике септического шока должны насторожить также ригидность затылочных мышц и сильная головная боль у больных с сепсисом.

### **Терапия**

Программа интенсивной патогенетической терапии септических осложнений должна строиться комплексно, с учетом фазы заболевания и включать рациональную антибиотикотерапию, направленную иммунокоррекцию, лик-

видацию нарушений гемостаза, микроциркуляции, дезинтоксикационную терапию, коррекцию гемостаза различных органов.

Основными целями терапии септического шока являются:

- ◆ систолическое артериальное давление (САД) более 90 мм рт.ст.;
- ◆ диурез более 30 мл/ч;
- ◆  $PO_2$  в артериальной крови более 60 мм рт.ст.;
- ◆ нормальное сознание;
- ◆ нормализация оксигенации и перфузии тканей;
- ◆ купирование кровоточивости;
- ◆ удаление септического очага.

Для достижения указанных целей необходимы:

1. Раннее полное удаление септического очага, дренирование гнойника. Инструментальная ревизия и опорожнение матки с помощью кюретажа сразу при поступлении больной в стационар, если заболевание обусловлено инфицированным абортom. Показаниями к лапаротомии и экстирпации матки с маточными трубами могут стать: отсутствие эффекта от кюретажа и промывания матки растворами антисептиков, проведения интенсивной терапии в течение 4–6 ч, скудный соскоб, наличие гноя в матке, маточные кровотечения, гнойное образование в области придатков матки, большие размеры матки, при которой выполнение выскабливания опасно, обнаружение при УЗИ патологических образований в брюшной полости. При любом оперативном вмешательстве на фоне прогрессирующего ДВС-синдрома существует риск усугубления коагулопатии и возникновения смертельного кровотечения. Лапаротомию у больных с септическим шоком следует проводить под прикрытием заместительной терапии свежезамороженной плазмой, ингибиторов свертывания крови (концентратов АТ III и PC), переливания тромбоцитарной массы в случае выраженной тромбоцитопении и тромбоцитопатии.
2. Проведение массивной длительной антибактериальной терапии, которую следует начинать с эмпирического назначения антибиотиков широкого спектра действия. Препаратами выбора являются цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемы, комбинация аминогликозидов с бета-лактамазами или фторхинолонами. Обязательным компонентом терапии должно быть применение антианаэробных антибиотиков (метронидазол или клинамицин) и противогрибковых препаратов (дифлюкан). При установлении возбудителя инфекции проводится целенаправленная антибиотикотерапия.
3. Восполнение ОЦК в режиме умеренной гемодилюции с использованием препаратов, улучшающих реологические свойства крови — растворов глюкозы, солевых растворов, синтетических кровезаменителей (реополиглюкин, реоглюкан), препаратов крахмала (волекам), растворов аминокислот, альбумина, сухой и нативной плазмы. Если отсутствует клинический ответ на восполнение жидкости, следует ввести катетер в легочную артерию с целью контроля инфузионной и вазопрессорной терапии. Необходимо улучшить преднагрузку с целью максимального увеличения сердечного выброса, после чего ввести адреналин (стартовая доза 0,5–1,0 мкг/мин).

4. В случае развития недостаточности миокарда нужно решить вопрос о значении сердечных гликозидов или других инотропных препаратов.
5. Коррекция дыхательной недостаточности, оксигенотерапия, по показаниям — трахеостомия. Искусственную вентиляцию легких следует проводить в режиме положительного давления на выдохе.
6. Коррекция нарушения водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния в зависимости от лабораторных показателей.
7. Иммуноterapia (введение иммунных сывороток, бактериофагов, иммуноглобулина).
8. Применение антикоагулянтов при гнойно-септических заболеваниях, служащее профилактикой септического шока. Препаратом выбора является низкомолекулярный гепарин (НМГ). Он не вызывает выраженную гипокоагуляцию, обладает антиагрегантным эффектом и увеличивает активность главного естественного антикоагулянта ТГР1. Его применение направлено не только на купирование ДВС-синдрома, но и на профилактику септической легочной эмболии. Антикоагулянты должны применяться под контролем показателей свертывания крови и параллельно с восполнением уровня факторов свертывания крови и их ингибиторов за счет свежезамороженной плазмы.
9. Устранение чрезмерной гипертермии с использованием ацетаминофена или охлаждающего одеяла.
10. Учитывая прогрессирующее истощение организма, у ряда больных целесообразно проводить энтеральное сбалансированное гиперкалорийное зондовое питание (2000–4000 ккал).
11. В тяжелых случаях показано проведение плазмафереза, гемо- и плазмосорбции.

В настоящее время раннее использование кортикостероидов при септическом шоке считается нецелесообразным. Они остаются терапией резерва при возникновении надпочечниковой недостаточности. Вопрос об использовании высоких доз кортикостероидов является наиболее противоречивым в терапии септического шока. Теоретически применение кортикостероидов оправдано: они стабилизируют лизосомные мембраны, ингибируют комплемент-индуцированные воспалительные изменения, ослабляют эффекты цитокинов и других медиаторов воспаления. Тем не менее в двух больших рандомизированных плацебо-контролируемых проспективных исследованиях не было отмечено сколько-нибудь заметного эффекта от раннего использования кортикостероидов при септическом шоке. Более того, почти у 25% больных, получавших кортикостероиды, развилась суперинфекция.

#### ***Перспективы патогенетической терапии синдрома системного воспалительного ответа***

Проблема лечения сепсиса по-прежнему не утратила своей актуальности и, к сожалению, во многом далека от разрешения. Несмотря на интенсивное развитие реаниматологии и усовершенствование антибиотикотерапии, смертность от септических осложнений не имеет заметных тенденций к снижению и составляет в среднем 40% [Horn et al., 1998]. Значительное расширение представлений о молекулярных механизмах воспалительного ответа явилось стимулом к разработке новых патогенетически обоснованных терапевтических подходов к лечению септического шока.

В настоящее время усилия ученых направлены на создание эффективной стратегии терапии ССВО, основанной на подавлении активности воспалительного каскада. Предметом многочисленных исследований стала разработка и определение эффективности антагонистов эндотоксина и различных продуктов метаболизма бактерий, цитокинов и других медиаторов воспалительного ответа.

Основой патогенеза септического шока является активация каскада медиаторов воспаления в ответ на воздействие эндотоксина. ЛПС, воздействуя на клетки иммунной системы, приводит к генерализованному выбросу широкого спектра медиаторов, включая провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6), эйкозаноиды, КМА, PAF, NO, свободные радикалы кислорода. Ведущую роль в патогенезе изменений гомеостаза отводят TNF- $\alpha$ . Предполагается, что его блокада позволит предотвратить эффекты эндотоксина и прогрессирование системного воспаления.

#### **Антиэндотоксиновая терапия**

Несмотря на первые успешные результаты применения гипериммунной плазмы и иммуноглобулина, попытки использования моноклональных антител к эндотоксину оказались неудачными. Применение человеческих (HA-1 A) и мышиных (E5) антител к липиду A не позволяло эффективно нейтрализовать ЛПС как *in vivo*, так и *in vitro*, а также не улучшало выживаемость у больных с сепсисом [Warren H.S. et al., 1993]. В результате недавно проведенной третьей фазы клинических испытаний эдобакомаба (моноклональных IgM к липиду A) была показана его неэффективность, несмотря на успешное применение у животных [Nagia et al., 1996]. В результате мета-анализа 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 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 et al., 1998].

Другим направлением антиэндотоксиновой терапии является блокада связывания ЛПС со специфическими рецепторами CD14 на макрофагах. Показано, что уровень растворимой (плазменной) формы CD14 (sCD14) является прогностически неблагоприятным признаком как при грамнегативном, так и при грампозитивном сепсисе [Burgmann H. 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/permeability 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 A. Как *in vivo*, так и *in vitro* показано, что применение BPI позволяет блокировать ЛПС-индуцирован-

ную активацию нейтрофилов и продукцию TNF- $\alpha$  [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- $\alpha$  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 (ЛПНП, ЛПОНП, хиломикроны) обладают способностью блокировать продукцию TNF-6, индуцированную под действием эндотоксина. В то же время при системном ответе на воспаление обнаруживается дефицит липопротеинов. В исследовании B.R. 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 [Astiz M.E. et al., 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 происходит активация провоспалительного каскада и включение многочисленных патологических процессов, приводящих к развитию необратимых органических 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- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ), инициирующих развитие воспалительного каскада. В экспериментах на животных показано, что введение TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  сопровождается развитием клинической картины септического шока без применения эндотоксина. В то же время применение антагонистов ранних цитокинов (sTNF- $\alpha$  и ИЛ-1Ra) у животных снижает риск летального исхода при бактериемии и эндотоксинеми [Abraham E., 1999].

Введение других провоспалительных цитокинов экспериментальным животным не сопровождалось развитием тяжелых органических 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- $\gamma$  предупреждает развитие летального исхода у животных с эндотоксинемией. При применении антител к ИЛ-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- $\alpha$  позволяло блокировать воспалительный каскад вследствие снижения продукции ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и увеличить выживаемость павианов с *E. coli*-индуцированным сепсисом. Несмотря на положительные результаты первых исследований антицитокиновых препаратов у людей, в более широкомасштабном исследовании С. J. Fisher и соавт. (1993) применение антител к TNF- $\alpha$  оказалось эффективным только у пациентов с изначально (до начала испытаний) высоким уровнем TNF- $\alpha$ . В широкомасштабных клинических испытаниях INTERSEPT (1996) и NORASEPT II (1998) показана незначительная эффективность моноклональных антител к TNF- $\alpha$  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 Т. J. Evans и соавт. (1994) показана эффективность рецептора TNF- $\alpha$  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 ИЛ-1Ra, то, несмотря на обнадеживающие результаты, полученные в экспериментах на животных, широкомасштабные клинические испытания показали, что ИЛ-1Ra не увеличивает выживаемость у пациентов с сепсисом. Возможно, ИЛ-1Ra 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.

На различных экспериментальных моделях была показана эффективность пентоксифиллина при лечении сепсиса и септического шока. Пентоксифиллин ингибирует фосфодиэстеразу и повышает уровень внутриклеточного цАМФ, что, в свою очередь, обуславливает торможение синтеза TNF- $\alpha$ . В отличие от кортикостероидов, пентоксифиллин тормозит синтез TNF- $\alpha$  селективно, не влияя на экспрессию ИЛ-6. Применение пентоксифиллина при лечении геморрагического и эндотоксического шока позволяет с высокой достоверностью увеличивать выживаемость пациентов. Пентоксифиллин, подавляя эффекты TNF- $\alpha$ , тормозит активацию лейкоцитов, уменьшает их способность к продукции свободных радикалов кислорода, препятствуя повреждению легочной ткани. *In vitro* установлено, что пентоксифиллин тормозит адгезию гранулоцитов к эндотелию и снижает экспрессию их поверхностных антигенов CD11a, CD11b, CD11c, CD18, что способствует уменьшению микроциркуляторных нарушений.

Другой ингибитор фосфодиэстеразы — амринон, помимо инотропного эффекта, предупреждает развитие лактат-ацидоза и истощения при сепсисе, что связано с его способностью ингибировать продукцию TNF- $\alpha$ .

### ***Ингибиторы синтеза NO***

Ингибирование NOS на экспериментальных моделях сепсиса позволяет улучшить показатели гемодинамики. Введение блокатора NOS L-NMMA собакам с сепсисом приводит к подъему АД [Kilbourn R.G. et al., 1990]. Такой же эффект получен и у людей в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании А. Petros и соавт. (1994). Однако селективного ингибитора iNOS на сегодняшний день пока нет. Блокирование разных типов NO-синтез может привести к непредсказуемым последствиям. Так, в эксперименте А. Petros и соавт. (1994) при введении ингибитора NO-синтазы животным наблюдалась легочная гипертензия и уменьшение сердечного выброса. Неясным остается также и то, в какой мере необходимо ингибировать активность iNOS для нормализации гемодинамики при септическом шоке. По данным Е. Nava и соавт. (1991), при введении низких доз L-NMMA параметры гемодинамики у крыс с сепсисом не изменяются, тогда как применение высоких доз L-NMMA вызывает еще большее падение АД и приводит к смерти. Остается также неясным, в какой степени функция eNOS влияет на продукцию NO и показатели АД при сепсисе у человека. Таким образом, применение ингибиторов NOS на практике пока исключено. Этот вопрос требует дальнейших исследований.

### ***Регуляция свертывающей системы крови***

Сегодня пристальное внимание исследователей направлено на определение эффективности применения антикоагулянтов (AT III, PC и PS, TFPI) при ССВО.

При введении PC на экспериментальной модели сепсиса у мышей наблюдались менее выраженные лейкоцитарная инфильтрация и повреждения легочной ткани по сравнению с контрольной группой. В недавнем исследовании Gordon и соавт. (2001) показано, что применение дротрекогина альфа (рекомбинантного APC) позволяет снизить уровень Д-димера и ИЛ-6 в плазме и значительно увеличить выживаемость по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что этот препарат эффективен лишь при дефиците эндогенного PC. Исследование по международной оценке эффективности и безопасности рекомбинантного PC при тяжелом сепсисе (PROWESS) показало, что рекомбинантный человеческий активированный PC (APC, дротрекогин альфа активированный) уменьшает 28-дневную смертность 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 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. С другой стороны, у больных с недостаточностью одного органа лечение дротрекогином альфа сопровождалось статистически недостоверным уменьшением риска 28-дневной смертности от всех причин. Новое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование ADDRESS (исследование назначения дротрекогина альфа (активированного) при ранних стадиях тяжелого сепсиса) проводится в настоящее время и должно разрешить вопрос о потенциальной пользе дротрекогина альфа при тяжелом сепсисе у больных, имеющих низкий риск смерти [Laterre P.F. et al., 2003].

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, тогда как последние контролируемые рандомизированные испытания E. Abraham и соавт. (2003) 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 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 тканевому фактору. Большой интерес представляет разработка антагониста PAF. В опытах на животных применение ингибитора PAF позволяет улучшить гемодинамические параметры, уменьшить продукцию TNF- $\alpha$  и заблокировать 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 инфаркта миокарда у животных и, возможно, может оказывать положительный эффект 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, т. к. при этом подавляется синтез PGE, который обладает способностью ограничивать ЛПС-индуцированный синтез TNF- $\alpha$ .

#### ***Ингибиторы активности лейкоцитов***

Антиадгезивные препараты, включающие моноклональные антитела, блокирующие молекулы адгезии на эндотелии, лейкоцитах и тромбоцитах, открывают интересную перспективу в лечении воспалительных и тромботических расстройств.

В качестве основной мишени для терапевтических агентов рассматриваются КМА. Так, при введении моноклональных антител к субъединице CD18 интегрина лейкоцитов у пациентов с инфарктом миокарда наблюдается торможение адгезии и трансмиграции лейкоцитов через эндотелиальный барьер и уменьшение реперфузионных повреждений миокарда по сравнению с контрольной группой [McDonagh P.F. et al., 1996]. Блокада E- и P-селектина приводит к торможению взаимодействия лейкоцитов с эндотелием на модели сепсиса у крыс [Hansbrough J.F. et al., 1996].

Потенциальный риск, связанный с применением таких средств, заключается в возможном нарушении физиологического процесса адгезии лейкоцитов и снижении сопротивляемости организма к инфекционным агентам.

Обсуждается также возможность регуляции процессов активации лейкоцитов. Возможной мишенью может стать NADPH-оксидаза, играющая важную роль в регуляции активности и процессов дегрануляции нейтрофилов и моноцитов, а также продукции свободных кислородных радикалов этими клетками. Применение ингибиторов NADPH-оксидазы дифинилена йодониумхлорида (DPI) и староспорина, блокирующих процессы активации нейтрофилов при артрите у мышей, вероятно, может использоваться в качестве одного из дополнительных методов при терапии ССВО. В опытах на животных при введении DPI наблюдалось снижение продукции NO в легочной ткани и уменьшался спазм сосудов легких, развивающийся под действием гипоксии.

#### ***Антиоксидантная терапия***

ССВО характеризуется нарушением баланса прооксидантных и антиоксидантных процессов. При сепсисе выявляется избыточная продукция факторов окислительного стресса, источниками которых являются активированные лейкоциты, продукты метаболизма арахидоновой кислоты и перекисное окисление липидов (ПОЛ). В то же время ССВО характеризуется значительным снижением функциональной активности антиоксидантных механизмов. Понятно, что внимание многих исследователей привлекла возможность использования антиоксидантов в терапии ССВО. Применение витамина E позволяет уменьшить интенсивность ПОЛ и достоверно снизить летальность у животных с сепсисом. Хороший результат получен при проведении клинических испытаний эффективности N-ацетилцистеина, тогда как эффективность витамина C у больных с сепсисом ставится под сомнение в связи с его возможной прооксидантной активностью.

Бурное развитие молекулярной биологии позволило разработать подходы к генетической терапии сепсиса. В терапии ССВО нашли применение вирус-

ные и невирусные (на основе липосом) генные векторы. Разработаны векторы, содержащие гены противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, TGF- $\beta$ , Г-КСФ), антагонистов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1R, sRTNF- $\alpha$ ), антиоксидантных ферментов (каталазы) [Liu M. et al., 1999].

Первые клинические результаты антицитокиновой терапии при системном воспалительном ответе оказались, надо признать, противоречивыми и разочаровывающими. Сложности применения ингибиторов воспалительного каскада связаны с участием цитокинов не только в развитии патологических изменений в ответ на воспаление, но и в репаративных процессах в рамках воспаления и в физиологической защите организма от инфекционных агентов.

Одной из причин неэффективности антицитокиновой терапии является недостаточно развитая система диагностики иммунного статуса. Без определения спектра медиаторов воспаления и состояния иммунного статуса у данной группы пациентов часто бывает невозможно подобрать адекватную патогенетически обоснованную терапию. Мониторинг иммунологических маркеров воспалительного ответа необходим для выбора тактики лечения, прогнозирования тяжести заболевания и определения вероятности развития ССВО у пациентов группы риска (например, в послеоперационном периоде).

Таким образом, ССВО объединяет чрезвычайно сложные патогенетические механизмы, обуславливающие 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.

## **5.6. РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И БАЛАНСА ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ В СОХРАНЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ**

Иммунная система и баланс провоспалительного и противовоспалительного ответа играют ключевую роль в регуляции процессов имплантации, инвазии трофобласта, развития иммунной толерантности матери к плоду с наполовину чужеродными отцовскими антигенами, сохранения беременности. Вне беременности слизистая оболочка матки богата клетками, продуцирующими факторы локальной защиты и контролирующими иммунный ответ, которые призваны защищать организм от проникновения чужеродных агентов. С наступлением беременности происходят коренные изменения в составе и функциях субпопуляций лейкоцитарных клеток, содержащихся в слизистой матки. Это позволяет создать среду, обладающую иммуносупрессивными свойствами и позволяющую обеспечить толерантность матери к плоду.

Иммунные механизмы в эндометрии у человека осуществляют в основном при участии антиген-специфичных Т- и В-лимфоцитов, а также макрофагов, дендритных клеток и естественных киллеров (NK-клеток). В конце менструального цикла отмечается преобладание тучных клеток, которые играют критическую роль в осуществлении менструальной функции. Регуляция функций

и соотношения различных видов лейкоцитарных клеток регулируется под действием половых гормонов и зависит от фазы менструального цикла. В первую фазу цикла лейкоциты обеспечивают привлечение в эндометрий эозинофилов и макрофагов, тогда как прогестерон является основным регулятором функции НК-клеток.

Предполагается, что иммунная толерантность матери к плоду обеспечивается благодаря взаимодействию иммунных факторов как матери, так и плода.

#### ***Изменения иммунной системы во время беременности***

Во время беременности характерно увеличение циркулирующих лейкоцитов и моноцитов. Это может быть связано с активацией синтеза гемопоэтических факторов роста и макрофагального колониестимулирующего фактора 1 (М-КСФ-1) в матке и повышением чувствительности предшественников моноцитов в костном мозге к фактору роста под влиянием эстрогенов. При беременности отмечается повышение маркеров активации моноцитов: CD11b, CD14, CD64, базального уровня реактивных производных кислорода, фагоцитоза. Однако прогестерон, половой гормон который преобладает во время беременности, инактивирует фагоцитарную активность мононуклеаров, продукцию цитокинов и экспрессию в них индуцибельной NO-синтазы. Во время беременности общее число циркулирующих НК-клеток остается постоянным и не отличается от такового у небеременных женщин, тем не менее, активность НК-клеток периферической крови во время беременности значительно снижается.

В ответ на снижение активности клеточного иммунитета во время нормальной беременности происходит увеличение плазменных уровней компонентов комплемента C3, C4 и CH50. В то же время чрезмерная активация системы комплемента в условиях антифосфолипидного синдрома, системной красной волчанки, гестоза ассоциируется с неблагоприятными исходами беременности [Sacks G.P. et al., 1999].

Что касается гуморального ответа, то во время беременности общий процент В-лимфоцитов не изменяется, в то время как отмечается снижение содержания CD5+-клеток, которые отвечают за продукцию поликлональных антител. Сывороточные уровни IgM и IgA не изменяются, тогда как уровень IgG снижается, что, возможно, связано с гемодилюцией. Следует отметить, что повышенный уровень антител ассоциируется с целым рядом осложнений беременности, включая гипертензию, СЗРП и синдром потери плода [Shoenfeld Y. et al., 2004].

Во время беременности происходит инволюция тимуса, что сопровождается постепенным снижением количества CD4+ Т-лимфоцитов с небольшой тенденцией к увеличению уровня CD8+ Т-лимфоцитов. При этом во время нормальной беременности происходит снижение соотношения CD4+/CD8+, что наиболее ярко проявляется в третьем триместре. Физиологической супрессии клеточного иммунитета отдается ведущая роль в сохранении беременности. До сих пор остается окончательно неизученным влияние беременности на течение заболеваний, при которых ведущую роль играет клеточный иммунитет. Однако имеется информация об ухудшении течения инфекций, вызываемых внутриклеточными патогенами (малярия, токсоплазма, цитомегаловирус) и улучшение симптомов таких клеточно-опосредованных аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит, рассеянный склероз. Однако после окончания беременности нередко развивается обострение этих заболеваний. В то же время течение

аутоиммунных заболеваний, опосредованных антителами, во время беременности ухудшается. Так, уже с первого триместра беременности отмечается прогрессирование симптомов миастении — заболевания, в основе которого лежит образование антител к ацетилхолину. Значительные сложности представляет оценка ответа организма на вирусную инфекцию во время беременности, что связано с участием как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Хотя заболеваемость первичной цитомегаловирусной инфекцией во время беременности сравнима с таковой в общей популяции, реактивация во время беременности происходит значительно чаще. Инфицирование гепатитом Е во время беременности сопряжено с тяжелыми осложнениями, вплоть до фатального исхода, тогда как вне беременности это заболевание протекает относительно легко.

Т-лимфоциты классифицируются на две большие популяции Т-киллеров и Т-хелперов. Среди последних в свою очередь выделяют Т-хелперы 1-го типа (Th1), которые продуцируют провоспалительные цитокины, и Т-хелперы типа 2 (Th2), которые направляют иммунный ответ по противовоспалительному механизму. Во время беременности характерна активация баланса в сторону Th2, т.е. в сторону противовоспалительного потенциала. Такое изменение баланса цитокинов в пользу противовоспалительного потенциала контролируется на гормональном уровне и обеспечивается прогестероном, эстрогенами и глюкокортикоидами. Для успешного вынашивания беременности необходимо преобладание ответа Th2 как локально в трофобласте, так и в системной циркуляции. У женщин с синдромом потери плода наблюдается снижение продукции Th2-цитокинов и увеличение продукции Th1-цитокинов лимфоцитами периферической крови при стимуляции антигенами трофобласта [Hill J.A. et al., 1995]. В то же время выявлена важность ответа Th1 для сохранения беременности, обеспечения процессов инвазии трофобласта, регуляции функции НК-клеток матки. Это свидетельствует о том, что изменения иммунной системы во время беременности являются гораздо более сложными и не вписываются исключительно в определение «преобладание Th2-ответа над Th1-ответом» (табл. 5.9).

Таблица 5.9

### Влияние беременности на экспрессию цитокинов

Медиатор	Основной источник	Эффект	Изменения во время беременности
Th1-цитокины: ИЛ-2 ИФН- $\gamma$ TNF- $\alpha$	Т-клетки, макрофаги, децидуальная ткань, плацента	Регуляция клеточного иммунитета, острого воспалительного ответа, активация макрофагов	↓
Th2-цитокины: ИЛ-4 TGF- $\beta$ ИЛ-10	Т-клетки, макрофаги, децидуальная ткань, плацента	Ингибирование Th1-ответа, пролиферация В-лимфоцитов, продукция антител, индукция толерантности	↑

Примечание: (↓) — снижение; (↑) — повышение; (?) — уровень цитокинов и их функция во время беременности определены не для всех провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

В норме на ранних этапах имплантации преобладает провоспалительный ответ. На этапах разрушения децидуальной оболочки бластоцистой характерны реакции, за которые ответственны Т-хелперы первого типа. При этом происходит привлечение лейкоцитов в децидуальную оболочку и активация синтеза провоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ-1.

Затем функции клеток перестраиваются таким образом, чтобы обеспечить преобладание противовоспалительного ответа в процессе гестации, т.е. преобладание противовоспалительных цитокинов, источником которых являются Th2, что согласуется с выработкой толерантности материнского организма к плоду.

### ***Иммунная функция плаценты***

Беременность сопровождается формированием нового органа — плаценты, который также обладает способностью регулировать процессы местного иммунитета. Так, клетки плаценты и децидуальной ткани экспрессируют на своей поверхности лиганды, обладающие хемоаттрактантной активностью, которые могут регулировать иммунный ответ в процессе плацентации (CCL5/RANTES, CXCL1). Интересно, что попадание так называемых «внутренних антигенов» в кровотоки матери (резус-антиген, эритроциты) приводит к развитию выраженного иммунного ответа и тяжелых осложнений со стороны плода, вплоть до его гибели, тогда как к «внешним» антигенам трофобласта вырабатывается иммунная толерантность. Эта ситуация может изменяться, например, при прямом повреждающем воздействии антифосфолипидных антител на структуру трофобласта.

Вероятно, описанные изменения, происходящие в процессе имплантации в децидуальной ткани, могут быть связаны с факторами, выделяемые эмбрионом. В исследованиях на животных в качестве таких факторов были идентифицированы ИФН- $\gamma$  и TGF- $\beta$  [Spencer T.E. et al., 2004; Robertson S.A. et al., 1997]. Одними из таких факторов могут быть также человеческий хорионический гонадотропин и HLA-G, которые продуцируются эмбрионом. Интересно, что снижение уровня растворимого HLA-G ассоциируется со снижением имплантационного потенциала у культивируемых эмбрионов [Hunt J.S. et al., 2005].

Ниже приведены лишь некоторые возможные механизмы, играющие роль в формировании толерантности к плоду:

- ◆ Регуляция миграции материнских лейкоцитов.
- ◆ Контроль экспрессии на поверхности трофобласта молекул HLA, которые обеспечивают ответ на внедрение чужеродных антигенов.
- ◆ Экспрессия большого количества протеинов, которые ингибируют презентацию антигенов (B7) или обладают иммуносупрессивными свойствами.
- ◆ Синтез молекул, уничтожающих активированные лимфоциты (суперсемейство лигандов TNF).
- ◆ Продукция протеинов, защищающих от цитотоксических антител.

Одним из возможных механизмов развития толерантности материнского организма к полуаллотрансплантатному плоду является замена антиген-специфичных лейкоцитов на неспециализированные клетки иммунной системы. Во время беременности в матке начинают преобладать NK-клетки и макрофаги, в меньшем количестве присутствуют дендритные клетки и регуляторные Т-лимфоциты. Такие изменения могут регулироваться факторами, синтезируе-

мыми плодом. Так, моноцитарный воспалительный белок  $1\alpha$  (MIP- $1\alpha$ , CCL3), который является одним из основных продуктов цитотрофобласта, является аттрактантом для моноцитов и NK-клеток в децидуальной оболочке [Drake P.M. et al., 2001].

Те же самые субпопуляции лейкоцитов в эндометрии вне и во время беременности выполняют разные функции.

NK-клетки преобладают в децидуальной оболочке в течение первого и второго триместра беременности, составляя до 20–40% от всей популяции клеток, однако их количество прогрессивно снижается к родам. Это особый вид NK-клеток, которые отличаются от NK-клеток, циркулирующих в периферической крови. Этот тип клеток обнаруживается исключительно в матке во время лютеиновой фазы менструального цикла и во время беременности. Маточные NK-клетки выполняют ключевую роль в регуляции процессов имплантации, плацентации и сохранения беременности. Поверхностные антигены NK-клеток децидуальной оболочки (CD56brightCD16 $-$ ) отличаются от антигенов, которые обнаруживаются на NK-клетках крови (CD56dim CD16 $+$ ). Несмотря на то, что в NK-клетках матки содержатся гранулы с веществами, которые могут участвовать в разрушении чужеродных клеток, эту функцию они не выполняют. Это может быть связано с контролируемой экспрессией HLA на поверхности мигрирующих клеток цитотрофобласта и продукцией в нем не стимулирующих, а в основном ингибирующих факторов. Вероятно, высокая концентрация перфоринов в NK-клетках матери, является механизмом, обеспечивающим готовность организма к прерыванию беременности. NK-клетки в матке продуцируют как цитокины Th1 типа, которые ассоциируются с воспалением и активацией клеток, например ИФН- $\gamma$ , так и цитокины Th2 типа, например, TGF- $\beta$ , которые обладают противовоспалительной активностью.

ИФН- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  ассоциируются с прерыванием беременности. Эти цитокины оказывают прямой цитотоксический эффект на ворсины трофобласта. ИФН- $\gamma$  посредством непрямого механизма стимулирует развитие спонтанных абортс за счет нарушения плацентарного кровотока. Это связано с активацией под действием этого цитокина протромбиназы fg12 в сосудистом эндотелии и в трофобласте, что стимулирует хемотаксис и активацию нейтрофилов. Парадоксально, но в то же время продуцируемый NK-клетками ИФН- $\gamma$  положительно влияет на сосудистую систему материнского организма и способствует росту плаценты [Ashkar A.A. et al., 2000].

В отличие от NK-клеток содержание макрофагов в децидуальной оболочке остается постоянным на протяжении всей беременности и составляет 15–20% от децидуальных стромальных клеток. Они необходимы для обеспечения иммунной защиты от чужеродных агентов, гомеостаза в матке и модуляции местного иммунитета. Спектр цитокинов, которые экспрессируют макрофаги (ИЛ-10, TGF- $\beta$ 1), свидетельствует о том, что они запрограммированы на иммуносупрессию. Кроме того, макрофаги синтезируют ряд ингибиторных молекул, таких как B7-N1, ILT3, MS-1, которые также играют роль в формировании противовоспалительного ответа и в обеспечении иммунной толерантности к плоду.

В небольшом количестве в децидуальной оболочке выявляются дендритные клетки — один из основных типов антигенпредставляющих клеток. Зрелые дендритные клетки (содержащие на своей поверхности CD83 $+$ ) характеризуются

иммуносупрессивным фенотипом и стимулируют дифференцировку Т-клеток по Th2 фенотипу.

Т-лимфоциты составляют приблизительно 10% от лейкоцитов, содержащихся в децидуальной оболочке. В основном это регуляторные Т-клетки, экспрессирующие антигены CD4+CD25+, которые интенсивно подавляют иммунный ответ, продуцируя основные противовоспалительные цитокины, обнаруживающиеся в децидуальной оболочке — ИЛ-10 и TGF-1 $\beta$ . Эти цитокины, продуцируемые преимущественно макрофагами, НК-клетками и лимфоцитами децидуальной оболочки, предотвращают лейкоцитарную инфильтрацию и активацию клеток-киллеров под действием провоспалительных цитокинов. Эти иммуносупрессивные цитокины регулируются прогестероном и простагландином E<sub>2</sub>, что открывает просторы для разработки методов лечения угрозы прерывания беременности и влияния на патофизиологические механизмы, вовлеченные в этот процесс.

Одним из ведущих факторов иммунной защиты клеток трофобласта является ограниченная экспрессия на их поверхности антигенов HLA, обеспечивающих презентацию чужеродных антигенов и иммунный ответ. Децидуальные клетки не экспрессируют HLA-антигены II класса, а вместо них продуцируют HLA-G антигены класса Ib. Взаимодействие рецепторов НК-клеток с атипичными антигенами HLA-G на поверхности трофобласта связано с ингибированием цитотоксической активности этих клеток.

Таким образом, трофобласт является характерным исключительно для беременности органом и регулятором иммунной системы. Помимо перечисленных свойств на трофобласте экспрессируется Fas-лиганд, который взаимодействует с рецепторами Fas (CD95) на поверхности активированных Т-лимфоцитов. В результате происходит индукция апоптоза. Трофобласт также проявляет рефрактерность к эффектам комплемента вследствие выработки различных ингибиторных молекул (мембранного кофакторного протеина, CD46 — кофактора C3b-ингибитора, CD55). Важная роль активации системы комплемента в условиях антифосфолипидного синдрома для развития осложнений беременности свидетельствует о высоком значении ингибировании системы комплемента в микросреде децидуальной оболочка — трофобласт.

#### ***Изменение баланса про- и противовоспалительных механизмов в условиях патологии беременности***

Баланс про- и противовоспалительных факторов во время беременности, лежащий в основе ее сохранения, может нарушаться под действием различных инфекционных агентов. Преждевременное излитие околоплодных вод, основной причиной которого является воздействие инфекционных факторов, в трети случаев служит причиной преждевременных родов, что в свою очередь на 50% обуславливает перинатальную смертность [Bibby E. et al., 2004]. С угрозой прерывания беременности связаны такие микроорганизмы, как *Ureaplasma urealiticum*, *цитомегаловирус*, *Listeria monocytogenes*, *Gardnerella*, *Mycoplasma* и парвовирус B19, а также микроорганизмы, вызывающие перииодонтоз [Peebles D.M. et al., 2006]. Основными механизмами, обуславливающими прерывание беременности, при этом является замещение характерного для децидуальной оболочки спектра клеток иммунной системы на короткоживущие воспалительные клетки, преимущественной нейтрофилы. Липополисахариды, содержащиеся

ся в клеточной стенке бактерий, взаимодействуя со специфическими Toll-like рецепторами (TLR) на поверхности макрофагов, стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ ). Взаимодействие активированных макрофагов с NK-клетками может приводить к индукции синтеза провоспалительных цитокинов NK-клетками, и как следствие, к нарушению толерантности к плоду и к прерыванию беременности. Интересно, что TLR 4-го типа содержатся только в шейке матки, в эндометрии и в маточных трубах, отсутствуя во влагалище и в эктоцервиксе, что может обеспечивать защиту от восходящей инфекции. Было выявлено, что преждевременное излитие околоплодных вод и угроза преждевременных родов сопровождается повышением уровней TNF- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 [Romero R. et al., 2004]. Согласно современной концепции, развитие воспалительного ответа в плаценте приводит к нарушению ее функций, нарушению иммунной толерантности к плоду, к развитию угрозы преждевременных родов, инфицированию плода и повреждению его органов.

Таким образом, новые данные о патогенезе невынашивания беременности, преждевременного излития околоплодных вод, преждевременных родов диктуют необходимость разработки новых диагностических и терапевтических подходов для профилактики и лечения этих патологий, в основе которых будет лежать определение цитокинового баланса и влияние на иммунные факторы.

## **5.7. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ, СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ, ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Окислительный стресс и процессы воспаления неразрывно связаны между собой. Оксидативный стресс определяется как нарушение баланса между синтезом прооксидантов и компонентами антиоксидантной защиты. Свободным радикалом, который синтезируется в наибольшем количестве, является супероксид. Это очень нестабильный радикал, который быстро трансформируется в менее активный, но более стабильный пероксид водорода  $H_2O_2$ . Свободные радикалы постоянно образуются в митохондриях в качестве побочного продукта окислительного фосфорилирования. Большая их часть активируется антиоксидантной системой и лишь небольшая часть супероксида (1–3%) остается в активном состоянии. Разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях приводит к увеличению продукции супероксида и ассоциируется с активацией апоптоза.

Основным источником свободных радикалов является семейство ферментов НАД(Ф)Н-оксидазы. Эти ферменты генерируют супероксид при окислении НАД(Ф)Н и являются основным фактором, стимулирующим образование свободных радикалов в нейтрофилах, эндотелии сосудов и в плаценте. Регуляцию активности НАД(Ф)Н-оксидазы обеспечивают как гуморальные (ангиотензин II, цитокины), так и гемодинамические факторы (гемодинамический стресс). В настоящее время ведутся активные исследования по изучению роли оксидаз НАД(Ф)Н в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, артериальной гипертензии.



Другим важным источником свободных радикалов является ксантиноксидаза, которая в основном обнаруживается в печени и в кишечнике, но также присутствует и в плацентарной ткани. В норме фермент функционирует как ксантин дегидрогеназа, однако в условиях ишемии и/или реперфузии ферментный комплекс трансформируется в ксантиоксидазу, и метаболизм пуринов сопровождается синтезом мочевой кислоты и образованием супероксида. В условиях низкого парциального давления при участии супероксида под действием ксантиноксидазы происходит образование мощного прооксиданта пероксинитрила.

Антиоксидантная система включает ряд ферментных и неферментных факторов защиты (табл. 5.10, 5.11).

Первой линией защиты против свободных радикалов является глутатионпероксидаза. Этот фермент, функция которого зависит от присутствия селена, катализирует восстановление пероксида водорода или органических пероксидов (например, пероксидов жирных кислот или ДНК) с образованием соответствующих спиртов. Дефицит селена может обуславливать развитие окислительного стресса.

В норме начальные сроки беременности ассоциируются с активацией окислительных процессов, что, возможно, имеет значение для дифференцировки и пролиферации трофобласта. В плаценте на сроке гестации 11–14 нед. под действием НАД(Ф)Н-оксидазы образуется супероксидный радикал. Существует предположение о том, что НАД(Ф)Н играет роль «сенсора кислорода» и регулирует дифференцировку цитотрофобласта в синцитиотрофобласт при увеличении парциального напряжения кислорода [Manes С., 2001]. Недавно было показано, что окислительный стресс регулирует экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста А, который в обилии экспрессируется плацентой [Schafer G. et al., 2003]. Матриксные металлопротеиназы, которые играют важную роль в процессах ремоделирования тканей, также являются редокс-зависимыми. Таким образом, увеличение экспрессии НАД(Ф)Н во время беременности может быть необходимо для осуществления процессов ангиогенеза в плаценте и ремоделирования спиральных артерий. Нарушение этих процессов связано с развитием таких осложнений беременности, как синдром потери плода, гестоз и внутриутробная задержка роста плода.

В то же время в ранние сроки беременности в плаценте отмечено компенсаторное усиление экспрессии антиоксидантных систем: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы. Такие изменения сохраняются до конца беременности. Это обеспечивает надежную защиту плода от окислительного стресса во время беременности и родов, когда активируются процессы ишемии и реперфузии вследствие активных маточных сокращений. Кроме того, плод имеет свою антиоксидантную систему защиты. Ферментные системы, участвующие в инактивации свободных радикалов, включая глутатион-зависимые ферменты, были найдены в печени, селезенки, почках и легких плода. Экспрессия этих ферментов возрастает с увеличением гестационного возраста плода. В тканях эмбриона также обнаруживается глутатион и цистеин. В пуповинной крови активность ферментов каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, а также содержание уратов, билирубина, тиолов и витамина С выше, чем в материнской крови, что указывает на хорошо развитую антиоксидантную систему

Таблица 5.10

**Ферментные антиоксидантные системы, их локализация в организме и функция**

<b>Ферментная система</b>	<b>Основная локализация в организме</b>	<b>Функция</b>
Глутатион-S-трансфераза	Печень Плацента	Восстановление органических гидроперекисей. Конъюгирование продуктов распада с окислительной активностью с образованием глутатиона
Глутатион пероксидаза	Внутриклеточно (цитоплазма клеток) и внеклеточно (плазма крови). Желудочно-кишечный тракт	Восстановление органических гидроперекисей. Восстановление $H_2O_2$ с образованием $H_2O$
Супероксиддисмутаза	Цитоплазма Митохондрии Внеклеточно	Превращение пероксида в $H_2O_2$
Каталаза	Матрикс пероксисом	Восстановление $H_2O_2$ с образованием $H_2O$ и $O_2$
Тиреодоксин/тиорексин редуктаза	Внутриклеточно	Регенерация антиоксидантов

Таблица 5.11

**Неферментные антиоксиданты и их функция**

<b>Антиоксидант</b>	<b>Основная функция</b>
<i>Водорастворимые вещества</i>	
Глутатион	Кофактор глутатион-зависимых ферментов
Витамин С	Восстановление реактивных производных азота и свободных радикалов кислорода. Регенерация витамина Е
Мочевая кислота	Захват свободных радикалов. Стабилизация витамина С
Трансферрин/ферритин	Связывание железа
Гаптоглобин	Связывание гемоглобина
<i>Жирорастворимые вещества</i>	
Витамин Е	Ингибирование перекисного окисления липидов
Каротеноиды	Ингибирование перекисного окисления липидов
Убиквинон	Мембран-ассоциированные восстановительные реакции
Билирубин	Ингибирование перекисного окисления липидов. Кофактор для УДФ-глюкуронил трансферазы

у плода. Кроме того, уровень глутатиона и  $\alpha$ -токоферола в плазме крови прямо коррелирует с весом новорожденных [Ripalda M.J. et al., 1989].

Доказательством того, что беременность является состоянием умеренно выраженного воспалительного ответа и окислительного стресса, является также обнаружение маркеров воспаления и свободных радикалов в системной цирку-

ляции беременных. Прежде всего, это связано с активацией лейкоцитов и, как следствие, с активацией продукции свободных радикалов. По сравнению с небеременными женщинами у беременных было выявлено повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов при одновременном повышении активности антиоксидантной системы — фермента супероксиддисмутазы [Loverio G. et al., 1996]. После родов уровень свободных радикалов и антиоксидантов (например,  $\alpha$ -токоферола), возвращается к прежним значениям, характерным до беременности, что указывает на обратимость умеренных сдвигов в сторону окислительного стресса.

### ***Окислительный стресс и осложнения беременности***

Существует гипотеза, что невынашивание беременности может быть связано с окислительными повреждениями плаценты. Так, у женщин с невынашиванием беременности было выявлено более раннее развитие сосудов внутри ворсин хориона, при этом усиление кровотока может быть связано с большим парциальным напряжением кислорода и активацией воспалительного стресса [Jauniaux E. et al., 2003]. Кроме того, при исследовании плаценты в группе женщин с невынашиванием беременности была выявлена активация экспрессии маркеров воспалительного стресса — белка теплового шока 70 и остатков нитротирозина. Отмечено, что у женщин с синдромом потери плода на ранних сроках ниже концентрации антиоксидантных факторов (аскорбиновой кислоты,  $\alpha$ -токоферола, тиолов и глутатиона эритроцитов) в системном кровотоке по сравнению с женщинами с неосложненной беременностью [Vural P. et al., 2000].

Оксидативный стресс рассматривается не только как одно из проявлений гестоза, но и как ведущий этиологический фактор этого осложнения, который проявляет себя еще с самых ранних сроков беременности. Считается, что оксидативный стресс и недостаточность системы антиоксидантной защиты приводят к нарушению процессов инвазии трофобласта, трансформации спиральных артерии, плацентации и становлению нормального маточно-плацентарного кровотока. В настоящее время принято считать, что нарушение этих процессов и приводит к развитию гестоза. Так, было показано, что продукты перекисного окисления липидов, в частности, окисленные липопротеины низкой плотности, нарушают инвазию трофобласта [Pavan L. et al., 2004].

В условиях гестоза плацента является важным источником свободных радикалов. Это может быть связано с неадекватным кровоснабжением вследствие исходно нарушенных процессов инвазии трофобласта, эндотелиальной дисфункцией, неадекватных процессов ишемии/реперфузии. Кроме того, адекватное кровоснабжение плаценты нарушается также вследствие образования микротромбоза в условиях гестоза. Гипоксия/реоксигенация является важным стимулом к активации ксантиоксидазы — фермента, который в большом количестве экспрессируется в цитотрофобласте, синцитиотрофобласте и в стромальных клетках ворсин хориона. Процессы гипоксии/реперфузии обуславливают также активацию апоптоза, что приводит к отщеплению в системный кровоток плацентарных микрочастиц. Эти частицы обладают провоспалительной, прокоагулянтной и прооксидантной активностью, и рассматриваются как один из факторов, определяющих развитие симптомов гестоза. Попадая в системный кровоток, они активируют лейкоциты и могут быть причиной развития системного воспалительного ответа и системного прооксидантного статуса у женщин с гестозом.

Другим важным источником свободных радикалов в плаценте является НАД(Ф)-оксидаза. В условиях гестоза этот фермент активируется за счет циркуляторного стресса, который обусловлен повышением резистентности в маточно-плацентарном сосудистом русле. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов в системном кровотоке также может быть стимулом к экспрессии НАД(Ф)Н-оксидазы. Активация экспрессии фермента происходит при прохождении крови через межворсинчатые пространства плаценты. Кроме того, было показано, что у женщин с гестозом в системном кровотоке повышена концентрация антител к рецептору ангиотензина II 1-го типа. Связывание этих антител с их рецепторами приводит к индукции экспрессии НАД(Ф)Н [Deshend R. et al., 2003]. Кроме того, в плаценте у пациенток с гестозом по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности было обнаружено повышенное содержание маркеров окислительного стресса: F2 изопропанов и нитротирозина.

Также был получен ряд данных в пользу системного окислительного стресса у беременных с гестозом: усиление продукции активных радикалов кислорода нейтрофилами вследствие индукции НАД(Ф)Н, увеличенный уровень свободных жирных кислот, легко подвергающихся перекисному окислению, повышение уровня F2 изопропанов и окисленных липопротеинов низкой плотности, отражающих активацию окислительных процессов [Peeble D.M. et al., 2006]. Это сопровождается снижением антиоксидантной активности в системной циркуляции: уменьшением плазменной концентрации глутатиона, селена, витамина С. Интересно, что у мышей, которые во время беременности получали пищу, обедненную селеном, было отмечено развитие артериальной гипертензии и протеинурии [Vanderlie J. et al., 2004]. Системный окислительный стресс может быть связан с развитием основными симптомами гестоза: активации коагуляции, вазоконстрикции, гипертензии, эндотелиальной дисфункции, усилению проницаемости сосудов, протеинурии.

Многочисленные данные о ключевой роли окислительного стресса в патогенезе гестоза стали стимулом к исследованию применения антиоксидантов для профилактики этого осложнения беременности. С точки зрения теории, очень привлекательным кажется применения витамина Е, который не только обезвреживает свободные радикалы, но и влияет на экспрессию генов, кодирующих окислительно-восстановительные системы, ингибирует апоптоз, обладает противовоспалительными свойствами, ингибирует активность НАД(Ф)Н в моноцитах за счет ингибирования протеинкиназы С, необходимой для фосфорилирования субъединицы p47phox, что критично для активации фермента. Синергичным эффектом с витамином Е обладает витамин С. Следует отметить, что такая терапия не эффективна при уже развившихся симптомах гестоза [Stara P. et al., 1994; Gulmezoglu A.M. et al., 1997]. Подобные результаты удивления не вызывают, т. к. гестоз — это патология, которая на молекулярном и клеточном уровне закладывает уже в самые ранние сроки беременности, и лечение, которое проводится после развития известной на протяжении многих веков триады клинических симптомов отеков, протеинурии, гипертензии, может быть лишь симптоматическим. В то же время применение антиоксидантов (1000 мг витамина С и 400 МЕ витамина Е в сутки) на сроке беременности 16–22 нед. оказалось эффективным для профилактики гестоза у женщин с гестозом в анамнезе [Peeble D.M. et al., 2006].

Интересно, что признаки активации оксидативного стресса, сходные с таковыми, которые характерны для гестоза, наблюдаются и у пациенток с внутриутробной задержкой роста плода. Причины, по которым у одних женщин развивается гестоз, у других СЗРП, а у третьих эти патологии наблюдаются одновременно, еще предстоит выяснить.

## **5.8. ИМПЛАНТАЦИЯ, ИНВАЗИЯ ТРОФОБЛАСТА И ВОСПАЛЕНИЕ**

Имплантация, инвазия трофобласта и плацентация являются крайне важными процессами, определяющими течение и исход беременности. При недостаточности этих процессов возникают такие осложнения беременности, как гестоз, синдром потери плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. С нарушениями механизмов инвазии трофобласта связана такая патология, как плотное прикрепление/истинное приращение плаценты, трофобластическая болезнь, хорионкарцинома.

Интересно отметить сходство процессов инвазии трофобласта с опухолевой прогрессией, с той разницей, что процессы плацентации подвержены значительно более мощной регуляции. Контроль инвазии трофобласта осуществляется генами-супрессорами опухолей. Так, трофобласт экспрессирует на своей поверхности Fas-лиганд, что определяет его высокую способность к апоптозу во время процессов инвазии и плацентации.

Исследования последних лет свидетельствуют о непосредственном участии иммунной системы и цитокинов в процессах инвазии трофобласта. Кроме того, на ранних этапах плацентации роль играет определенная степень гипоксии. Плацентарный кровоток устанавливается примерно на сроке 8–12 нед. беременности в условиях низкого парциального давления. Избыточное поступление кислорода на этом этапе может быть связано с нарушением развития эмбриона и плаценты, что вероятно, обусловлено окислительным стрессом и чрезмерной активацией процессов воспаления.

Дифференцировка трофобласта происходит одновременно с его пролиферацией и связана с экспрессией специфических антигенов гистосовместимости HLA-G на его поверхности. Кроме того, в процессе инвазии трофобласта происходит изменение эпителиального фенотипа на эндотелиальный. При этом наблюдается изменение экспрессии интегринов на поверхности трофобласта. Таким образом, в процессе инвазии и перестройки трофобласта он приобретает свойства и функции эндотелия, включая его антикоагулянтный и противовоспалительный фенотип и способность экспрессировать целый ряд биологически активных веществ. Процесс эндотелиальной мимикрии трофобласта регулируется под действием целого ряда цитокинов, включая TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , и факторов роста (VEGF, плацентарный фактор роста — PLGF). Нарушение этих процессов связано с развитием осложнений беременности, в частности гестозов.

Кроме того, трофобласт обладает необыкновенно высокой способностью к миграции, которая регулируется такими веществами, как фактор роста гепатоцитов, VEGF, PLGF. Миграция трофобласта в экстрацеллюлярный матрикс

контролируется матриксными металлопротеиназами, которые в свою очередь, регулируются провоспалительными цитокинами ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  эндометриального происхождения. Интересно, что ген ММП-9 содержит участок AP-1, который активируется под действием проонкогенов c-fos и c-jun. Таким образом, активация онкогенов обуславливает инвазивные свойства трофобласта.

В регуляции инвазии трофобласта принимает участие и децидуальная оболочка. Маточные НК-клетки могут напрямую взаимодействовать с HLA-G антигеном трофобласта, обуславливая толерантность матери к наполовину чужеродному плоду. Этот процесс контролируется провоспалительным цитокином ИФН- $\gamma$ . В патологических условиях этот процесс может нарушаться, что приводит к нарушению процессов инвазии трофобласта и плацентации, и, следовательно, к развитию гестозов, синдрома потери плода. Так, нарушение инвазии трофобласта может быть связано с мутациями в генах HLA I типа, экспрессируемых трофобластом. Кроме того, у пациенток с синдромом потери плода и с изменениями кариотипа у плода в децидуальной оболочке выявляется повышенное количество НК-клеток [Quack K.C. et al., 2001]. Таким образом, НК-клетки могут быть регуляторами инвазии трофобласта и участвовать в распознавании физиологической и патологической беременности.

В норме трофобласт резистентен к лизису, стимулируемому Т-клетками (активированными антителами или клеточно-опосредованными механизмами), макрофагами и НК-клетками. Однако в условиях избыточной стимуляции воспалительных процессов, например, в условиях инфекции, повреждающее воздействие на трофобласт могут оказывать НК-клетки, стимулированные ИЛ-2. Кроме того, стимулированные липополисахаридом моноциты могут индуцировать апоптоз в синцитиотрофобласте.

Одним из факторов, которые нарушают процессы инвазии трофобласта и его эндотелиальной трансформации, являются антифосфолипидные антитела, которые обладают прямым повреждающим действием на трофобласт.

## **5.9. СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И НОРМАЛЬНЫЕ РОДЫ**

Процессы воспаления выполняют интегральную роль в процессе беременности, во время родов, при созревании шейки матки, разрыве плодных оболочек и регуляции маточных сокращений.

В норме во время беременности плацента служит источником целого ряда различных про- и противовоспалительных цитокинов, спектр и интенсивность экспрессии которых различается в зависимости от гестационного срока и патологических состояний (табл. 5.12). Плацента является не только источником цитокинов, но и экспрессирует огромное количество рецепторов к цитокинам, что свидетельствует о том, что плацента является не только регулирующим органом, но и важнейшим органом-мишенью.

Синтез мРНК многих цитокинов в течение беременности и к сроку родов изменяется. Эти изменения могут играть значительную роль в регуляции процессов, обеспечивающих успешное течение беременности и родов. Например, ближе к родам в амниотической жидкости нарастает концентрация провоспа-

Таблица 5.12

## Продукция цитокинов во время физиологической беременности

Цитокины	Ткани		
	Плацента	Децидуальная оболочка	Плодные оболочки
<i>Провоспалительные цитокины</i>			
ИЛ-1 $\alpha/\beta$	В течение всей беременности в трофобласте и в макрофагах плаценты	В течение всей беременности	Ближе к сроку родов в амнионе и хорионе
ИЛ-6	В течение всей беременности в трофобласте и в макрофагах плаценты	В течение всей беременности	В I триместре и ближе к сроку родов в амнионе и хорионе
ИЛ-12	III триместр	III триместр и ближе к сроку родов	III триместр и ближе к сроку родов
ИЛ-16	Не известно	III триместр и ближе к сроку родов	III триместр и ближе к сроку родов
ИЛ-18	I триместр в трофобласте	I и III триместр	III триместр (в хорионе)
TNF- $\alpha/\beta$	В течение всей беременности в трофобласте и в макрофагах плаценты	I триместр и ближе к сроку родов	Ближе к сроку родов в амнионе и хорионе
MIF (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов)	I триместр в трофобласте	I триместр и ближе к сроку родов	Ближе к сроку родов в амнионе и хорионе
<i>Противовоспалительные цитокины</i>			
ИЛ-4	В течение всей беременности в трофобласте	В течение всей беременности	Ближе к сроку родов в амнионе и хорионе
ИЛ-10	В течение всей беременности в трофобласте и в макрофагах плаценты	I триместр и ближе к сроку родов	Ближе к сроку родов в хорионе
ИЛ-13	В течение всей беременности (в основном в I триместре)	I триместр	Не известно
ИЛ-1RA (антагонист рецептора ИЛ-1)	В течение всей беременности	I триместр и ближе к сроку родов	Ближе к сроку родов в амнионе и хорионе
<i>Другие цитокины</i>			
Г-КСФ	В течение всей беременности преимущественно ближе к сроку родов	III триместр	Ближе к сроку родов и во время родов
ГМ-КСФ	Ближе к сроку родов	III триместр и ближе к сроку родов	III триместр и ближе к сроку родов
<i>Хемокины</i>			
ИЛ-8	В течение всей беременности в трофобласте	В течение всей беременности	III триместр и ближе к сроку родов в амнионе и в хорионе

Продолжение ⇨

Окончание табл.5.12

Цитокины	Ткани		
	Плацента	Децидуальная оболочка	Плодные оболочки
RANTES (факторы активированных Т-лимфоцитов, которые экспрессируются и активируются нормальными Т-клетками)	Не известно	III триместр и ближе к сроку родов	III триместр и ближе к сроку родов в хорионе
MCP-1/2/3/4 (монокитарные хемоаттрактантные белки)	В течение всей беременности в трофобласте	III триместр и ближе к сроку родов	III триместр и ближе к сроку родов в амнионе

лительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF- $\alpha$ , стимулирующих локальную продукцию хемокинов, простагландинов и коллагеназ. К сроку родов происходит активация экспрессии ИЛ-1 $\alpha$  в плаценте, амнионе, хорионе, децидуальной оболочке и в плодных оболочках, кроме того, активируется синтез мРНК ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в амнионе, хорионе, децидуальной оболочке. Провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF- $\alpha$  также обнаруживаются в цервикаловгинальном секрете в третьем триместре и при приближении к сроку родов и достигают максимума при созревании шейки матки. Особенно резкое повышение уровней этих цитокинов наблюдается в условиях патологии, например, при хориоамнионите, преждевременных родах, ассоциированных с бактериальным вагинозом. В то же время в отличие от провоспалительных цитокинов, для противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-1RA) не было получено четких данных по изменению их концентрации в материнских тканях и в околоплодных ближе к сроку родов и во время родов.

В настоящее время установлен тот факт, что привлечение и активация лейкоцитов играет важную роль в созревании шейки матки и в индукции родов. В шейке матки в ответ на стимуляцию хемоаттрактантов (в частности ИЛ-8) и провоспалительных цитокинов происходит привлечение различных субпопуляций лейкоцитов, включая Т-клетки, макрофаги и нейтрофилы, которые служат дополнительным мощным источником различных цитокинов и медиаторов, включая простагландины и матриксные металлопротеиназы. Эти процессы играют ключевую роль в созревании шейки матки, активируются к сроку родов и еще больше прогрессируют при вступлении в роды. Факторы, способствующие первоначальной стимуляции инфильтрации шейки матки лейкоцитами, еще не до конца изучены. В качестве возможных механизмов предполагается воздействие цитокинов, простагландинов и стероидов (таких как дегидроэпандростерон). Лейкоцитоз в шейке матки сопровождается активацией продукции цитокинов в шейке матки и в эндометрии.



В пределах плодных оболочек значительная лейкоцитарная инфильтрация выявляется в условиях хориоамнионита, однако очень слабо выражена перед нормальными родами. Тем не менее, в пределах плодных оболочек выделяют так называемую зону с измененной морфологией, которая расположена по проводной оси и перекрывает внутренний зев, которая отличается как гистологически, так и структурно. Взаимодействия между миграцией лейкоцитов, воспалительным ответом и изменениями в этой зоне еще предстоит выяснить. Помимо того, что разрыв плодных оболочек регулируется разрушением экстрацеллюлярного матрикса под действием матриксных металлопротеиназ, экспрессию и активность которых усиливают провоспалительные цитокины, в этом процессе важную роль также играет и апоптоз, стимулированный TNF- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ .

Появились интересные данные о том, что лейкоцитоз в пределах миометрия и синтез цитокинов и различных медиаторов миометрия также играют важную роль в регуляции родовой деятельности, причем не столько в ее иницировании, как в прогрессировании. Более выраженная лейкоцитарная инфильтрация была обнаружена в нижнем маточном сегменте; в миометрии и в шейке матки во время родов наблюдается увеличение экспрессии молекул адгезии, что можно объяснить стимуляцией провоспалительными цитокинами; лейкоциты миометрия (преимущественно нейтрофилы и макрофаги) продуцируют ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8, что свидетельствует о том, что миометрий участвует в создании локального провоспалительного статуса во время родов. Интересно, что инфильтрация миометрия лейкоцитами начинается после разрыва плодных оболочек и слабо выражена до этого.

Во время беременности миометрий находится в неактивном состоянии, что обеспечивается благодаря воздействию прогестерона. Для развития маточных сокращений необходима активация миометрия. Более 20 лет назад появилась гипотеза о том, что в активации гладкомышечных клеток миометрия могут участвовать простагландины и их рецепторы. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что биосинтез и активность простагландинов регулируют цитокины. *In vitro* было показано, что PBEF (колониестимулирующий фактор пре-B-клеток) амниотического происхождения является непосредственным стимулятором миометрия человека [Peeble D.M. et al., 2006]. Ведущая роль цитокинов в регуляции родовой деятельности подтверждается данными об их влиянии на эффективность релаксирующего эффекта прогестерона. Различные провоспалительные цитокины, липополисахарид активируют сигнальный путь, регулируемый фактором транскрипции NK-kB. При этом происходит активация экспрессии целого спектра провоспалительных цитокинов, ЦОГ-2 (важнейшего источника простагландинов), а также происходит снижение чувствительности миометрия к релаксирующему эффекту прогестерона. Последнее обеспечивается за счет активации экспрессии рецептора прогестерона A, что в свою очередь приводит к увеличению соотношения рецепторов прогестерона A/B и снижению активности промотора в рецепторе прогестерона.

Мощными стимуляторами сократительной активности миометрия являются простагландины E<sub>2</sub> и F<sub>2 $\alpha$</sub> , которые продуцируются в амнионе, хорионе, децидуальной оболочке и в миометрии. Их индукторами служат провоспалительные цитокины (ИЛ-1, TNF- $\alpha$ ), что вероятно, обусловлено индукцией простагландина H, синтезируемого под их воздействием. Кроме того, ИЛ-1 $\beta$

и  $\text{TNF-}\alpha$  ингибируют активность 15-гидроксипростагландин дегидрогеназы (PGDH) — фактора, который разлагает простагландины с образованием неактивных метаболитов. Этот фактор в обилии присутствует в хорионе, трофобласте и в децидуальной оболочке, однако к сроку родов его экспрессия и активность значительно снижаются.

Интересно, что во время родов противовоспалительные цитокины, которые в норме во время беременности подавляют активность простагландинов

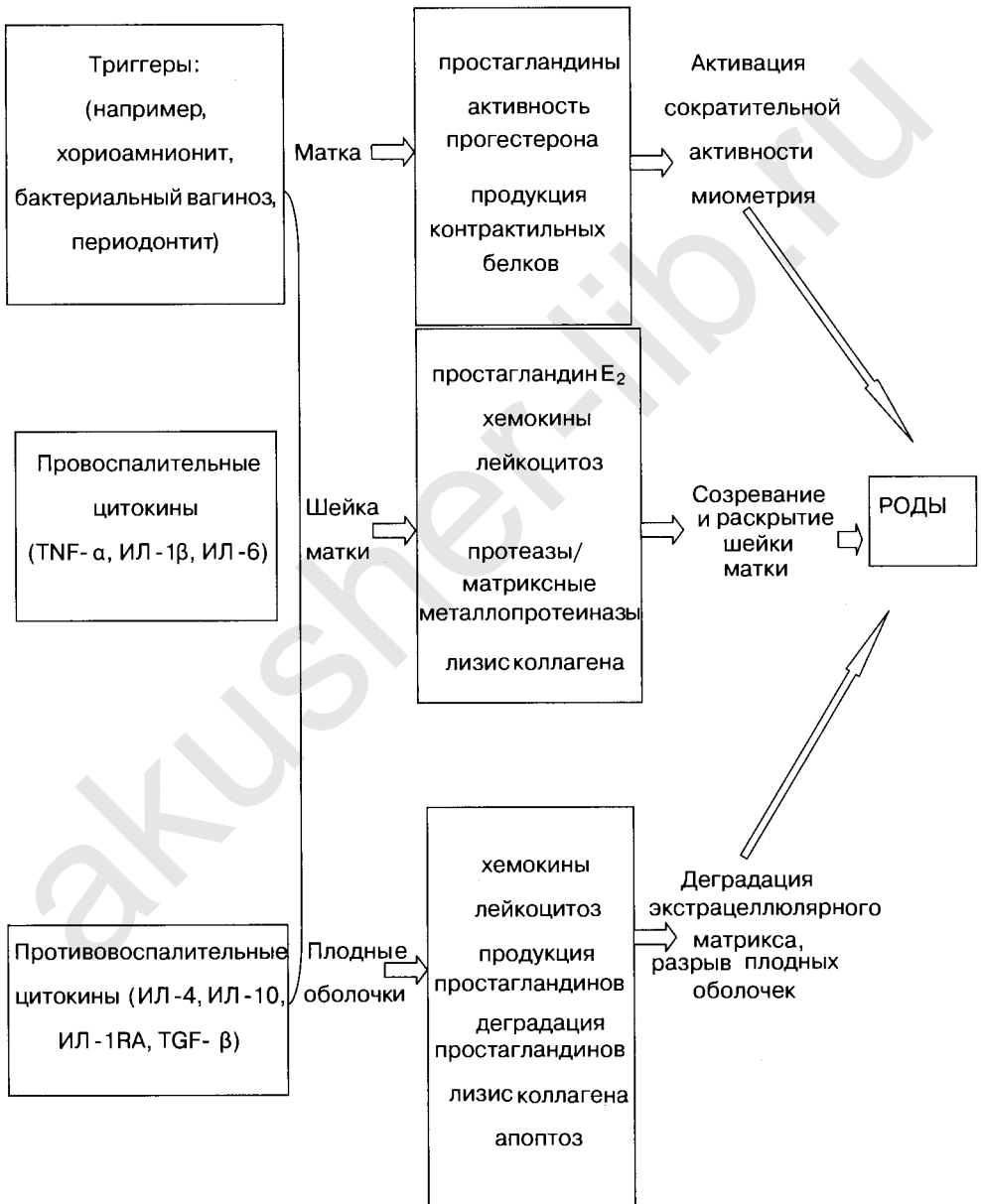


Рис. 5.7. Роль процессов воспаления в регуляции родовой деятельности

(TGF- $\beta$ , ИЛ-1RA, ИЛ-4, ИЛ-10) во время родов могут менять свою функцию и активировать синтез простагландинов в некоторых тканях. Такое изменение функции противовоспалительных цитокинов во время родов или снижение их активности, вероятно, выработалось в процессе эволюции для обеспечения нормальной активации воспалительного процесса, необходимого для физиологических родов.

Таким образом, активация воспалительного ответа к сроку родов может лежать в основе инициирования и регуляции процесса родов. Углубление значений о молекулярных механизмах индукции родовой деятельности позволяет полностью пересмотреть представления о физиологии родов (рис. 5.7)

## 5.10. СИНДРОМ ПОТЕРИ ПЛОДА И ВОСПАЛЕНИЕ

Синдром потери плода (СПП), который определяется как потеря трех и более беременностей подряд в I триместре, наблюдается с частотой 0,5–3% [Peebles D.M., 2006]. Этиология синдрома потери плода крайне разнообразна и включает дефекты системы гемостаза (генетические формы тромбофилии и АФС), аутоиммунные нарушения, инфекционный генез, эндокринную патологию, анатомические аномалии матки. Дефекты эндометрия, хромосомные аномалии у родителей и/или у плодов. Тем не менее, несмотря на прогресс в диагностике и в изучении причин СПП в 50% случаев причину его установить не удается. Предполагается, что они могут быть связаны с аномалиями гемостаза, аутоиммунной патологией и нарушением иммунных механизмов. В целом воспаление возникает в ответ на инфекцию или аутоиммунный процесс. Аномальный воспалительный процесс в этих случаях приводит к нарушению процессов инвазии трофобласта и плацентации и к потере беременности. Таким образом, для нормального течения беременности необходим адекватный баланс про- и противовоспалительного статуса в условиях адекватного ответа материнского организма на плод с наполовину чужеродными антигенами.

Экспериментальные исследования свидетельствуют о важности преобладания Th2-ответа для сохранения беременности [Negmann T.G. et al., 1993]. Суммарно результаты экспериментов, в которых были получены данные о преобладании Th2 при нормальной беременности и смещении в сторону продукции провоспалительных цитокинов Th1 при синдроме потери плода на животных моделях, показаны в табл. 5.13.

Однако не все объясняется только просто преобладанием ответа Th2 над Th1. Взаимосвязь между синдромом потери плода, иммунной системой и воспалением, вероятно, намного сложнее. Так, в последующих экспериментальных исследованиях на животных появились сомнения относительно роли противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 во время беременности [Chaouat G. et al., 2004]. Тем не менее, такая простая изначальная гипотеза стала основой для многочисленных исследований у человека.

Существует целый ряд доказательств преобладания Th2-ответа по сравнению с Th1-ответом во время беременности у человека. Об этом, например, свидетельствует улучшение течения таких аутоиммунных заболеваний, в основе которых лежит активация Th1-ответа, например, ревматоидного артрита, и про-

Таблица 5.13

**Баланс про- и противовоспалительных цитокинов в экспериментальных исследованиях, моделирующих синдром потери плода**

<b>Мыши с синдромом потери плода</b>	<b>Мыши с нормальным течением беременности</b>
Активация продукции ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ и TNF- $\alpha$ в плаценте	Низкая степень продукции ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ и TNF- $\alpha$ в плаценте
Продукция ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ и TNF- $\alpha$ стимулированными лейкоцитами периферической крови	Низкая степень продукции ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ и TNF- $\alpha$ стимулированными лейкоцитами периферической крови
Введение ИЛ-10 сопровождается снижением частоты потерь плода	Введение ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ и TNF- $\alpha$ приводит к увеличению риска потерь плода

грессирование заболеваний, управляемых Th2-цитокинами, например малярии или системной красной волчанки. Прямыми доказательствами преобладания Th2-ответа во время нормальной беременности является активация продукции ИЛ-10 и ИЛ-4 и уменьшение синтеза ИФН- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  стимулированными мононуклеарами периферической крови [Bates M.D. et al., 2002]. Несмотря на доказанную общую тенденцию к преобладанию провоспалительного ответа во время нормальной беременности, результаты экспериментальных исследований оказались весьма противоречивыми. Это касается и уровней различных цитокинов в плазме крови, экспрессии ДНК цитокинов, их продукции клетками трофобласта и роли некоторых мутаций (в частности, в гене TNF- $\alpha$  в положении -308 и -863, в гене ИЛ-10 -1082G/G и ИФН- $\gamma$  +874 T) при синдроме потери плода [Peebles D.M., 2006].

Ряд исследований свидетельствуют о роли некоторых цитокинов в репродукции человека.

Рецепторы к ИЛ-1 были обнаружены на клетках эндометрия и трофобласта. ИЛ-1 стимулирует продукцию различных факторов, имеющих значение для имплантации, включая матриксные металлопротеиназы, интегрин и другие цитокины, такие как LIF. В экспериментах на мышах введение антагониста ИЛ-1 предотвращает его связывание с рецепторами и нарушает имплантацию бластоцисты [Simon C. et al., 1997]. Снижение экспрессии белка и мРНК ИЛ-1 $\beta$  также было выявлено у небеременных женщин с синдромом потери плода [Von Wolf M. et al., 2000]. Ряд исследований были сфокусированы на роли полиморфизмов ИЛ-1 и его рецепторов для развития синдром потери плода. Хотя результаты далеко не всегда однозначны, уже появились некоторые данные в пользу этой гипотезы (табл. 5.14)

Ряд данных свидетельствуют также о роли таких цитокинов, как LIF и ИЛ-11, принадлежащих к одному и тому же семейству цитокинов вместе с ИЛ-6, для успешной имплантации. Эти цитокины экспрессируются в децидуальной оболочке. Снижение их продукции сопровождается нарушением созревания децидуальной оболочки и препятствует имплантации бластоцисты.

Для успешного течения беременности имеют значение и другие цитокины. Так, провоспалительный цитокин ИЛ-18, который характеризуется структурным сходством с семейством ИЛ-1 протеинов, стимулирует Th1-ответ за счет индукции продукции ИФН- $\gamma$ . Казалось бы, повышение уровня этого цитокина

Таблица 5.14

**Значение полиморфизмов гена ИЛ-1 в патогенезе синдрома потери плода**

Ген	Полиморфизм	Результат исследования	Ссылка
ИЛ-1 $\beta$	- 511 С/Т в протомере	Увеличение частоты встречаемости аллеля С при СПП	Wang Z.C. et al., 2002
ИЛ-1 $\beta$	- 31 С/Т в протомере	Увеличение частоты встречаемости аллеля Т при СПП	Wang Z.C. et al., 2002
ИЛ-1RN	Тандемные повторы в интроне 2	Увеличение частоты двойных повторов при СПП	Unfied G. et al., 2001
ИЛ-1 $\beta$	G/A +3594	Корреляции между уровнем ИЛ-1 $\beta$ в крови у женщин с нормальной беременностью и СПП при этом полиморфизме не выявлено	Helper LA et al., 2001

должно ассоциироваться с неблагоприятным течением беременности. Однако снижение уровня ИЛ-18 было выявлено на экспериментальных моделях у мышей с синдромом потери плода, а у человека нарушение экспрессии ИЛ-18 ассоциируется с бесплодием и СПП.

Другие экспериментальные данные свидетельствуют также о роли повышения ИЛ-12, TGF- $\beta$ , снижения гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ).

Тем не менее, результаты исследований о роли изменений продукции различных цитокинов в патогенезе синдрома потери плода весьма противоречивые. Вероятно, это может быть связано с некоторыми очевидными их ограничениями. Во-первых, основной акцент в этих исследованиях делался на определении продукции цитокинов Т-клетками, однако важными источниками цитокинов также является эпителий и строма эндометрия, децидуальная оболочка, цитотрофобласт и плацента. Во-вторых, при измерении уровня цитокинов в плазме крови следует помнить о том, что они действуют на клетки-мишени локально, а в плазме быстро разбавляются, инактивируются и связываются с белками крови.

Считается, что различные цитокины могут оказывать непосредственное влияние на трофобласт. Подтверждением этому является обнаружение рецепторов различных цитокинов на трофобласте и на uNK-клетках. На uNK-клетках обнаружены рецепторы к ИЛ-1, ИЛ-2 и TNF- $\alpha$ . Воздействие Th1-цитокинов может приводить к активации uNK-клеток и, таким образом, способствовать невынашиванию беременности. В эксперименте *in vitro* ИЛ-2 увеличивал экспрессию CD16 на uNK-клетках, что индуцировало цитотоксичность в отношении трофобласта, тогда как ИЛ-4 ингибировал экспрессию рецепторов  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  к ИЛ-2 на децидуальных NK-клетках, что предотвращало их реакцию с ИЛ-2 [King A. et al., 1992]. TNF- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  ингибируют рост клеток трофобласта, метаболическую активность трофобласта и стимулируют апоптоз. ИЛ-4, ИЛ-6 и LIF стимулируют продукцию хорионического гонадотропина клетками трофобласта. ИЛ-1, TNF- $\alpha$  и ИЛ-6 активируют продукцию и повышают активность матриксных металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9, которые способствуют инактивации трофобласта и имплантации.

Продолжаются исследования роли НК-клеток, их активности и соотношения различных их субпопуляций, Т-лимфоцитов, макрофагов и различий в экспрессии рецепторов на НК-клетках и HLA-антигенов у женщин с синдромом потери плода.

Дальнейшее исследование роли воспалительного и противовоспалительного ответа в генезе синдрома потери плода на молекулярном уровне позволят выработать новые подходы к диагностике, прогнозированию и терапии этих осложнений.

### **5.11. ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ИЗЛИТИЕ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД И СИНДРОМ СИСТЕМОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА**

Преждевременные роды и связанная с ними низкая масса тела при рождении и недоношенность являются основной причиной неонатальной заболеваемости и смертности (85%). Этиологические факторы преждевременных родов разнообразны и включают инфекционные, идиопатические, преждевременное излитие околоплодных вод и различные соматические и акушерские осложнения (нефропатия и т.д.). Преждевременное излитие околоплодных вод в доношенную беременность ( $\geq 37$  нед.) происходит у 10% женщин, а в сроке менее чем 37 нед. — в 1–4% случаев [Mercer B., 2003].

Принято считать, что в основе патогенеза преждевременного излития околоплодных вод лежит разрушение экстрацеллюлярного матрикса плодных оболочек вследствие деградации коллагена под действием целого спектра коллагеназ и матриксных металлопротеиназ. Этому способствуют ряд экзогенных и эндогенных факторов. К экзогенным факторам прежде всего относят инфекционные агенты. Эндогенные включают в себя иммунный и воспалительный ответ матери и плода. В амниотической жидкости были обнаружены бактериальные коллагеназы, однако они не являются специфичными и не продуцируются в достаточных количествах для того, чтобы обеспечить необходимое разрушение коллагена. Кроме того, даже массивная антибиотикотерапия не всегда предупреждает преждевременное излитие околоплодных вод и преждевременные роды [McGregor J.A. et al., 1990]. Согласно современной концепции патогенеза преждевременного излития околоплодных вод, экзогенные инфекционные факторы могут быть лишь стимулом, тогда как основную роль в возникновении этого осложнения играет воспалительный ответ в организме женщины.

Плодные оболочки образованы амнионом и хорионом, связующим звеном для которых является экстрацеллюлярный матрикс. Основным компонентом, обеспечивающим прочность плодных оболочек, является коллаген экстрацеллюлярного матрикса, представленный различными типами (табл. 5.15). Коллаген III является основным типом коллагена, обуславливающим механические свойства плодных оболочек, а коллаген IV типа является основным компонентом базальных мембран амниона и хориона и обеспечивает целостность плодных оболочек. Ряд данных свидетельствует об изменении содержания и соотношении типов коллагена у женщин с преждевременным излитием околоплодных вод. Прежде всего, это касается снижения уровня III и его относительного содержания по сравнению с другими типами коллагена при этой патологии.

Таблица 5.15

## Строение плодных оболочек

Компонент плодной оболочки	Тип коллагена
Амнион	Отсутствует
Базальная мембрана амниона	IV
Компактный слой	I, III, IV, VI
Фиброзный слой	I, III, V, VI
Спонгиозный слой	I, III, IV, V, VI
Ретикулярный слой	I, III, IV, V, VI
Базальная мембрана хориона	IV
Хорион	IV, V
Децидуальная оболочка	I, III, IV, V, VI

Основная роль в деградации коллагена плодных оболочек отводится специфичным для определенных типов коллагенов матриксным металлопротеиназам (ММР). У женщин с преждевременным излитием околоплодных вод наблюдается избыточная экспрессия некоторых типов металлопротеиназ. Так при этой патологии была выявлена повышенная экспрессия желатиназ в амниотической жидкости при отсутствии изменений уровней коллагеназ и стромелизинов по сравнению с пациентками с физиологическим течением беременности [Reebles D.M. et al., 2006].

Кроме того, о различии активности ММР при преждевременном излитии околоплодных вод и при нормальной беременности свидетельствуют следующие факты: повышение активности ММР и снижением активности тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМР) в амниотической жидкости, увеличение экспрессии ММР-2 и ММР-9 в инфицированных плодных оболочках, региональная индукция про-ММР-9 в плодовых оболочках, прилежащих в шейке матки, т.е. возможно программирование этой области для разрыва. В основе стимуляции каскада матриксных металлопротеиназ лежит активация воспалительного ответа и синтез провоспалительных цитокинов. Важно, что в норме плодные оболочки являются барьером, предотвращающим проникновение цитокинов, продуцируемых в децидуальной оболочке, к плоду. Таким образом, стимулом к синтезу цитокинов в плодных оболочках и их появлению в амниотической жидкости могут быть инфекционные факторы, а также стимулы, исходящие от плода, т.е. синдром системного воспалительного ответа у плода, который подробно описан в соответствующем разделе.

Кроме того, в разрыве плодных оболочек участвуют также и процессы апоптоза. Так, у женщин с преждевременным излитием околоплодных вод в плодных оболочках была выявлена повышенная экспрессия маркеров апоптоза p53, Bcl-2 и Вах. Интересно, что гиперэкспрессия p53 может сопровождаться активацией ММР-2, которая в свою очередь активирует желатиназы. Таким образом, при преждевременном излитии околоплодных вод сосуществуют процессы апоптоза и активации каскада матриксных металлопротеиназ.

Возникает вопрос, почему у одних женщин происходит преждевременное излитие околоплодных вод, тогда как у ряда женщин преждевременные роды не сопровождаются преждевременным излитием околоплодных вод. Выделяют

Таблица 5.16

**Значение полиморфизмов провоспалительных медиаторов в патогенезе преждевременного излития околоплодных вод**

Ген	Полиморфизм	Значение	Ссылка
MMP-9	Повтор 19 CA в области протомера	Повышенный риск преждевременного излития околоплодных вод	Ferrand P.E. et al., 2002
MMP-8	+17 (G) и -381 (G)	Повышенный риск преждевременного излития околоплодных вод	Wang H. et al., 2004
TNF- $\alpha$	-308	Повышенный риск преждевременного излития околоплодных вод	Roberts A.K. et al., 1999
TLR4	896 G > A	Связь с преждевременным излитием околоплодных вод не выявлена	Ferrand P.E. et al., 2002

общие этиологические факторы этих состояний, включая инфекции, курение, социально-экономические факторы, статус питания, многоводие. Кроме того, с патогенетической точки зрения, оба этих состояния сопровождаются активацией воспалительного ответа и у матери, и у плода активным высвобождением провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и TNF- $\alpha$ ), что приводит к индукции синтеза простагландинов, созреванию шейки матки, активации сократительной активности гладких миоцитов матки.

Чтобы определить причину различий этих патологических состояний выделим три основные механизма патогенеза этих процессов. Они включают активацию продукции провоспалительных цитокинов, увеличение активности матриксных металлопротеиназ и активацию апоптоза. Вероятно, активации MMP и апоптоза в большей степени ассоциируются с преждевременным излитием околоплодных вод, тогда как активация провоспалительных цитокинов происходит при обоих этих осложнениях беременности. Различия могут крыться в различном спектре цитокинов, которые являются активаторами и MMP, и апоптоза. Так было показано, что TNF- $\alpha$  активирует MMP, а ИЛ-1 $\beta$  активирует и MMP и апоптоз.

Причину различий в спектре цитокинов стали искать в генетических отличиях, которые могут быть обусловлены мутациями в генах, кодирующих MMP и провоспалительные цитокины (табл. 5.16). При этом были получены весьма обнадеживающие результаты, которые, возможно, помогут пролить свет на патогенез этих осложнений беременности.

## 5.12. ГЕСТОЗ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА СИСТЕМОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Гестоз — тяжелейшее осложнение беременности, которое занимает лидирующую позицию среди всех причин материнской и перинатальной смертности не только в нашей стране, но и во всем мире. Частота гестоза в популяции колеблется от 1,5 до 10%, в среднем составляя 4% [Lopes-Jaramillo P. et al., 2001]. Риск перинатальной смертности при данном заболевании увеличивается в 5 раз. Гестоз составляет 15% в структуре причин преждевременных родов.



Благодаря интенсивному применению антибиотикотерапии и внедрению с середины 40-х годов XX в. утеротонических препаратов, такая акушерская патология, как сепсис и кровотечения, имеет отчетливую тенденцию к снижению. При этом гестоз выходит на первый план в структуре материнской смертности. В период с 1994—1999 гг. частота гестоза возросла на 40%, что, возможно, связано с изменениями демографической обстановки: более позднее вступление в брак и тенденция к рождению единственного ребенка [Roberts S.A. et al., 1997].

Хотя проблеме гестоза 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 гестоза играет эндотелиальная дисфункция, которая клинически проявляется классической триадой симптомов: артериальная гипертензия, 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. Процессы воспаления являются неотъемлемой частью патогенеза атеросклероза, септического шока, АФС, аутоиммунных заболеваний. Детальное изучение механизмов и молекулярных основ воспаления позволило рассматривать и гестоз в рамках ССВО. Хочется надеяться, что подобный подход позволит найти новые варианты лечения, способные разорвать звенья патогенеза поздних токсикозов беременных и спасти тысячи женщин и их детей.

### 5.12.1. ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ГЕСТОЗА

Эклампсия (термин происходит от греческого слова «сверкающая») как судорожный синдром, возникающий при беременности и родах, известна с древних времен. Описания ее клинических проявлений содержатся уже в египетском Кахун-папирусе (2200 г. до н.э.), в древнеиндийских и древнекитайских рукописях.

Еще Гиппократ (460—377 до н.э.) описывал заболевание беременных, симптомы которого он сравнивал с эпилепсией. В первом учебнике по акушерству франкфуртского врача Эухариуса Ресслина, датированном 1513 г., к особо тяжелым заболеваниям отнесена «падучая беременных».

Вплоть до начала 17-го столетия считалось, что эклампсия — это специфическая форма эпилепсии, возникающая во время беременности и родов. Французский врач G. de Baillou (1538—1616) в своей работе «Медицинские советы» впервые попытался дифференцировать судороги при эклампсии от эпилептического припадка.

В XVII в. родовспоможение было выделено в отдельную специальность, что способствовало интенсивному изучению патологии беременных. Немецкий

профессор Редедер (1726—1763) выделил эклампсию как самостоятельную нозологическую единицу.

J.C. W. Lever в 1843 г. показал, что эклампсии предшествуют протеинурия, отеки и головная боль. Тогда впервые был поставлен вопрос о возможности прогнозирования этого заболевания, которое ранее всегда считалось непредсказуемым и непредотвратимым несчастьем.

Было предложено множество концепций, объясняющих причины развития гестоза.

В 1827 г. R. Bright описал острый нефрит, симптомом которого была протеинурия. Это послужило стимулом к развитию теории о ведущем значении поражения почек и уремической энцефалопатии в патогенезе эклампсии. В конце XIX в. на первый план выступает идея о нарастании специфических токсинов беременности, которые вырабатываются в плаценте. W.A. Fraud в начале 20-го столетия предложил термин «токсемия беременных». Поиск специфических токсинов при этом заболевании так ни к чему и не привел, в связи с чем все чаще его стали называть гестозом, чтобы подчеркнуть несомненную связь токсических проявлений с беременностью, исчезающих после родоразрешения. В конце XIX в., который ознаменовался стремительным развитием бактериологии, была выдвинута инфекционная теория гестоза.

Таким образом, концепций гестоза предлагалось столь много, что П. Цвальфель в конце XIX в. назвал его «заболеванием теорий». Попытки связать гестоз с одной-единственной причиной до сегодняшнего дня терпят крах.

Появление на рубеже XX в. первого сфигноманометра, открытие метода Рива-Роччи и Короткова позволили измерять артериальное давление. Гипертензия стала считаться обязательным симптомом гестоза.

Классическая триада симптомов гестоза — артериальная гипертензия, протеинурия, отеки — была описана в 1913 г. немецким акушером Цангемейстером (W. Zangemeister).

В России одним из первых этиологию и патогенез этого заболевания начал изучать Н.И. Пирогов (1810—1881); свои выводы он представил в работе «Об альбуминурии при эклампсии». Настоящую революцию в лечении эклампсии совершили работы профессоров В.В. Строганова и Д.П. Бровкина по исследованию и внедрению магнезиальной терапии в начале XX в. Широкое применение магнезии в странах Америки и Европы началось с 50-х годов XX в. после работ J.A. Pritchard, предложившего известную схему магнезиальной терапии.

В настоящее время знания о патогенезе гестоза, благодаря успехам молекулярной медицины, биохимии и биофизики, значительно расширились. Сегодня наиболее признанной является теория недостаточности маточно-плацентарного кровотока и плацентарной ишемии, которые возникают вследствие нарушения инвазии трофобласта. Обсуждаются иммунологические причины, особенности питания, наличие генетической предрасположенности.

Огромное значение для понимания этиопатогенеза гестоза имело открытие наиболее часто встречающихся в общей популяции генетических дефектов гемостаза тромбофилического характера и АФС. В 1999—2002 гг. исследовательскими группами В. Brenner, А. Elder (Израиль), R. Vick и соавт. (США), L. Neilmann и соавт. (Германия), а также А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова, независимо друг от друга, впервые была обнаружена высокая

частота генетических форм тромбофилии у беременных с тяжелыми формами гестоза [Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003].

Несмотря на успехи последних лет в области молекулярной медицины, единого взгляда на механизмы развития гестозов не выработано, и все больше данных свидетельствуют о мультифакториальной природе этого осложнения беременности.

### 5.12.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕСТОЗОВ

Гестоз (возникает после 20 нед. гестации) проявляется развитием артериальной гипертензии ( $> 140/90$  мм рт.ст.), протеинурией ( $> 300$  мг/сут) и появлением отеков. Артериальную гипертензию, возникшую до 20-й недели беременности или сохраняющуюся в течение 6 нед. после родов, относят к хронической. Сегодня гестоз рассматривается как мультисистемная дисфункция организма, характеризующаяся различными расстройствами функций сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной систем, а также центральной и вегетативной нервной системы.

Понятие «преэклампсия», принятое во всем мире как синоним понятия «гестоз», было введено в клиническую практику в 1898 г. сотрудником Санкт-Петербургской медико-хирургической академии С.Д. Михновым, который использовал его при описании клинических предвестников эклампсии. В нашей стране термином «преэклампсия» обозначается тяжелая форма гестоза, при которой на фоне классической триады симптомов гестоза (артериальная гипертензия, протеинурия, отеки) появляются признаки гипертензивной энцефалопатии. Они проявляются головной болью, головокружением, нарушением зрения, заторможенностью, шумом в ушах, тошнотой, рвотой и свидетельствуют о судорожной готовности женщин.

Эклампсия — тяжелая форма гестоза, развивающаяся во время беременности, родов или в течение первых 7 сут послеродового периода и проявляющаяся судорогами с потерей сознания.

HELLP-синдром — тяжелейшая форма гестоза. Термин «HELLP-синдром» (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets — соответственно гемолиз, повышение содержания печеночных ферментов в плазме и уменьшение числа тромбоцитов) впервые был введен в клиническую практику L. Weinstein в середине 80-х годов XX в. HELLP-синдром развивается в III триместре беременности или в первые 24–48 ч после родов, протекает стремительно и характеризуется высокой материнской и перинатальной смертностью.

Гестоз может приводить к развитию тяжелейших осложнений как у женщины, так и у плода, которые могут повлечь за собой гибель или инвалидизацию. К таким осложнениям относятся: сердечная недостаточность, респираторный дистресс-синдром взрослых, кровоизлияния в мозг, тромбозы, отек мозга, кома, развитие ДВС-синдрома с нарушением кровоснабжения жизненно важных органов и кровотечениями, кровоизлияния и отслойка сетчатки, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), преждевременные роды, гипоксия, синдром задержка роста плода (СЗРП), гибель плода.

### 5.12.3. ФАКТОРЫ РИСКА ГЕСТОЗА

На основании результатов многочисленных исследований и наблюдений выделены следующие факторы риска гестоза: первые роды, возраст старше 40 лет, семейный анамнез гестоза, тяжелый гестоз при предыдущей беременности, ожирение, хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания почек, многоплодная беременность, гиперплацентоз, резус-конфликт, генетические тромбофилии, АФС, сосудистая патология, а также социальный статус и особенности питания.

Рассмотрим подробнее некоторые причины, обуславливающие возникновение гестозов.

С давних времен известно, что «источником» гестоза является плацента. Наличие плаценты является необходимым и достаточным фактором для развития гестоза. Присутствие плода не является обязательным, т. к. гестоз развивается, например, при таких состояниях, как пузырный занос.

То, что возраст является фактором риска гестоза, возможно, объясняется прогрессированием эссенциальной гипертензии и атеросклеротических изменений.

Риск повторного развития гестоза составляет примерно 30–40% и повышается при более ранней манифестации гестоза во время предыдущей беременности. Однако, если гестоз и наблюдается повторно, то в этом случае протекает он значительно легче и проявляется позже.

Все больше данных свидетельствуют о наследственной предрасположенности к этому заболеванию. У женщин, имеющих семейный анамнез гестоза, риск данного осложнения возрастает в 2–5 раз. Анализ характера наследования тяжелых форм гестоза позволил сделать вывод о рецессивном типе наследования генов, отвечающих за развитие этой патологии. По нашим данным, гестозы по материнской линии выявляются у 30% пациенток с гестозом [Бицадзе В.О., 2003].

Роль этнической принадлежности была впервые описана в 1984 г. Chelsey. Исследования Rath и соавт. выявили более высокую частоту гестозов у чернокожих женщин.

Сейчас считается, что более высокая заболеваемость гестозами у афроамериканок ассоциируется с более высоким полиморфизмом HLA-G (Human Leucocyte Antigen-G). HLA-G — вариант МНС-I (Major Histocompatibility Complex-I), впервые обнаруженный на поверхности экстравиллезного трофобласта в 1990 г. исследовательскими группами Elis и соавт., Kovats и соавт. 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 НК-клеток. Показано, что при гестозе уровень HLA-G снижен.

В недавних исследованиях G.F. 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 гестоза и СЗРП. Точечная мутация (G894T) гена NO-синтазы ассоциируется с высоким риском гестоза, в частности его тяжелой формы — HELLP-синдрома, а также с повышенным риском ССЗ. Определенную

роль в формировании предрасположенности к гестозу играет полиморфизм гена TNF- $\alpha$ .

Существенным фактором риска гестоза являются наследственные тромбофилии и генетически обусловленная гипергомоцистеинемия. По нашим данным, тромбофилия того или иного генеза выявляется у 80% пациенток с тяжелым гестозом и гестозом средней степени тяжести, тогда как в группе пациенток с легкими формами гестозов суммарная доля тромбофилии составляет 54%, а в группе пациенток с физиологическим течением беременности — 16% [Бизацзе В.О., 2003]. При этом интересно, что тромбофилия выявляется более чем в 90% случаев у пациенток с повторными гестозами. Таким образом, если при единственном гестозе в анамнезе речь может идти, например, об иммунной несовместимости, которая может нивелироваться в следующую беременность, при повторных гестозах практически всегда причиной являются генетические тромбофилии и АФС.

Высокая частота выявления тромбофилии позволяет рассматривать ее в качестве важнейшего этиопатогенетического фактора развития гестоза. Ранняя терапия (начиная с фертильных циклов и ранних сроков беременности) с использованием противотромботических препаратов, антиоксидантов и витаминов у пациенток с генетической тромбофилией, АФС, а также с комбинированными формами тромбофилии и тромбозами в анамнезе позволяет предупредить развитие не только тромбоэмболических осложнений, но и повторных гестозов. 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 эндотелиоза, снижения плацентарной перфузии и развития порочного круга патологических процессов, свойственных гестозу.

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.

Большую роль в развитии гестоза отводят плацентарным факторам. Стимулом к развитию данной концепции явилось 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 Jeffcoate в 1959 г. Эта патология может наблюдаться при пузырьном заносе, гестационном диабете, многоводии, многоплодной беременности. 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; более высокое содержание отцовских антигенов свидетельствует в пользу иммунологической теории.

Исследования, посвященные иммунологическим причинам развития гестоза, 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 гестоза 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 несомненным фактором риска гестоза является характер питания. Так, в эндемичных областях, в которых обнаруживается дефицит тех или иных микроэлементов и витаминов, отмечается большая частота гестозов. Учитывая ключевую роль плацентарной ишемии и оксидативного стресса в развитии гестоза, были проведены многочисленные исследования с целью определения влияния пищевых продуктов на развитие гестоза и эффективности антиоксидантов в терапии этого грозного осложнения беременности. Например, в Колумбии, благодаря употреблению продуктов, богатых кальцием, соевыми белками, линолевой кислотой, отмечается значительно более низкая частота гестоза. В то же время результаты попыток использовать линолевою кислоту у беременных с уже развившимся гестозом оказались разочаровывающими: не отмечалось 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 гестоза была значительно выше. Добавление селена в пищевой рацион беременных дало положительный эффект: частота тяжелых форм гестоза снизилась. Объясняется это тем, что селен является компонентом активного центра фермента глутатионпероксидазы, который обеспечивает восстановление гидроперекисей.

Важную роль в развитии гестоза 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 гестоза. Так, в Индии, где наблюдается дефицит кальция, выявлена более высокая частота гестоза. С целью определения эффективности добавления кальция в пищевой рацион беременных для профилактики гестоза, были проведены многочисленные исследования в разных странах мира. Данные этих исследований оказались весьма противоречивыми. Например, исследования, включающие женщин из Эквадора и Индии, говорили об эффективности профилактического применения кальция. А вот исследование СРЕР — «кальций для профилактики преэклампсии» [Levine R.J. et al., 1997], включавшее более 4 тыс. женщин из Северной Америки, дало противоположные результаты. Даже проведенные в последние годы мета-анализы не смогли однозначно доказать или опровергнуть эффективность применения кальция для профилактики гестоза. Результаты исследования J. Villar и J.M. Belizan (2000) говорят о том, что добавление кальция в пищевой рацион беременных эффективно только в тех регионах, где отмечается недостаточность этого микроэлемента.

#### 5.12.4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕСТОЗА

На основании многочисленных исследований, посвященных патогенезу гестоза, в последние годы сформировались и получили широкое распространение взгляды на гестоз как на проявление системного воспалительного ответа организма. Воспалительный ответ не является специфичным и может стимулироваться любой формой повреждения ткани и иммунными конфликтами. При этом происходит активация моноцитов, гранулоцитов, эндотелия, компонента, свертывающей системы крови. В настоящее время гестоз рассматривают как системное заболевание, характеризующееся эндотелиальной дисфункцией, вазоспазмом, активацией окислительных и дефицитом антиоксидантных механизмов, гиперлипидемией и гиперкоагуляцией [Takacs P. et al., 2000].

Ключевым моментом в формировании гестоза считается эндотелиальная дисфункция, которая является проявлением системного ответа на воспаление.

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, 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 G.J. 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 гестоза: артериальной гипертензии, протеинурии, отеков.

Активация эндотелия и лейкоцитов является неразрывно связанным процессом. 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, тромбосан, фибронектин, различные молекулы адгезии, а также снижение экспрессии вазодилататоров, например простаглицина, 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 стадия ССВО).

Сегодня в качестве ведущего фактора, который обуславливает формирование системного воспалительного ответа и тотальной дисфункции эндотелия в организме женщины при гестозе, рассматривается плацентарная ишемия.

Спустя более двух тысячелетий после первого описания эклампсии Гиппократом как судорог, исчезающих после родоразрешения, гестоз также рассматривается как заболевание, характерное исключительно для беременности. Полное исчезновение симптомов гестоза (артериальной гипертензии, протеинурии, отеков) после родов позволило ученым сделать вывод о ведущей роли плацентарных факторов в формировании данного осложнения беременности. Выше уже описывались различные факты, подтверждающие эту концепцию: увеличение риска гестоза при гиперплацентозе, многоплодной беременности, развитие клинических проявлений гестоза в III семестре беременности, когда размер и физиологическая активность плаценты достигают максимального уровня.

Дефекты плацентации, выявляемые при гестозе, приводят к нарушению маточно-плацентарного кровотока и к развитию ишемии плаценты. С. Becker (1948) показал, что нарушение гемодинамического равновесия плацентарного кровотока вызывает повышение сопротивления децидуальных артериальных сосудов. Теория недостаточности плацентарного кровотока как причины гестоза получила подтверждение и в экспериментах на животных. Так, O. Cavangh в 1977 г. обнаружил повышение системного артериального давления у животных с компрессией а. uterina и плацентарной ишемией, а D.J. Eder и M.T. 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, обуславливающего развитие гестоза?

Безусловно, важное значение имеет изучение ранних механизмов формирования ССВО при гестозе.

Интересно, что и при нормально протекающей беременности также наблюдаются признаки системной воспалительной реакции. У здоровых беременных выявляется активация комплемента (примерно на 5–10% в каждом триместре). Возможно, это является следствием увеличения синтеза факторов комплемента как части нормальной острофазовой реакции на беременность. При физиологической беременности повышается концентрация продуктов активации комплемента — С3с и С3д. Кроме того, к концу III триместра беременности наблюдается значительный гранулоцитоз и моноцитоз. Показано, что у женщин с гестозом, по сравнению со здоровыми беременными, количество нейтрофилов



в крови повышается в еще большей степени. При гестозе значительно повышается уровень СРБ, являющегося чувствительным маркером воспалительного ответа, что также свидетельствует в пользу активации системного воспаления при гестозе [Bretelle E. et al., 2004].

Многие последние исследования указывают на общность механизмов развития гестоза и сепсиса и подтверждают ключевую роль системного воспаления в развитии данного осложнения беременности. Так, по данным G.P. Sacks (1998), в течение III триместра физиологической беременности, при гестозе и при сепсисе наблюдаются сходные изменения активности лейкоцитов в периферической крови, что свидетельствует о развитии системного воспалительного ответа. Маркерами активации лейкоцитов может служить увеличение экспрессии поверхностных антигенов и продукции свободных радикалов кислорода (табл. 5.17).

В отличие от здоровых небеременных женщин, при неосложненной беременности, при гестозе и при сепсисе происходит увеличение экспрессии CD11b и CD64 на лейкоцитах. В гранулоцитах, моноцитах и лимфоцитах повышается уровень активных радикалов кислорода, что является механизмом неспецифической защиты организма от чужеродных агентов. Хотя лимфоциты не обладают фагоцитарной активностью, они также способны продуцировать активные радикалы кислорода, что может иметь значение для активации апоптоза и нарушения инвазии трофобласта. Снижение экспрессии L-селектина происходит при гестозе и при сепсисе и не наблюдается при нормальной беременности. Только в случае физиологической беременности увеличивается экспрессия гранулоцитами CD14, однако значение этого факта пока остается загадкой. При сепсисе, в отличие от нормально протекающей беременности и от гестоза, происходит значительное снижение экспрессии HLA-DR, что связано с тяжелой иммунодепрессией. Столь грубых нарушений в иммунной системе при физиологической беременности и при гестозе не происходит. Сходные изменения возможны и при HELLP-синдроме, тяжелой форме гестоза, что, правда, эта гипотеза требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

В исследованиях под руководством И.Д. Медвединского (2001) были оценены биохимические и морфологические признаки активации эндотелиоцитов и продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  как при нормальной беременности, так и при гестозе. При нормальной беременности выявлено повышение уровня циркулирующих эндотелиоцитов, морфологические признаки их активации (увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, гиперплазия органелл), а также значительное повышение продукции провоспалительных цитокинов. Это свидетельствует об активации системного

Таблица 5.17

## Поверхностные антигены лейкоцитов

Поверхностный антиген	Функция
CD11 $\beta$	$\beta_2$ -Интегрин, связывается с ICAM-1
CD64	Высокоаффинные рецепторы к IgG
CD14	Рецептор липополисахарида
HLA-DR	II класс антигенов МНС

воспаления даже при физиологическом течении беременности. Сходные результаты получены у женщин с легкой формой течением гестоза. По мере нарастания тяжести патологического процесса наблюдается дальнейшая активация системного воспаления: увеличивается продукция цитокинов и прогрессируют деструктивные изменения в эндотелиоцитах. Кроме того, нарастает вакуолизация цитоплазмы, маргинация хроматина; снижается ядерно-цитоплазматическое соотношение, что свидетельствует о неуклонном снижении функциональной активности эндотелиоцитов.

Таким образом, между нормально протекающей беременностью и гестозом существует тонкая грань (табл. 5.18). В течение последнего триместра беременности многие женщины балансируют между нормальной беременностью и гестозом, который развивается при декомпенсации систем, регулирующих воспалительный ответ. Крайне тонкая грань между нормально протекающей беременностью и патологическим процессом объясняет трудность диагностики, прогнозирования и раннего выявления гестоза.

Возникает закономерный вопрос: не является ли системная воспалительная реакция при нормальной беременности платой за поддержание жизнедеятельности плода? Физиологическая беременность характеризуется развитием инсулинорезистентности. Этот процесс имеет важное адаптационное значение, обеспечивая поступление достаточного количества глюкозы в ткани плода. При гестозе уровень инсулинорезистентности повышен по сравнению с таковым при нормальной беременности. Выявлена корреляция между уровнем циркулирующих цитокинов (TNF- $\alpha$ ) и резистентностью к инсулину [Kirwan J.P. et al., 2002]. Инсулинорезистентность также является следствием воспалительных процессов, не связанных с беременностью, например при сепсисе. При этом проис-

Таблица 5.18

**Активация синдрома системного воспалительного ответа в условиях гестоза по сравнению с нормальной беременностью**

Компонент синдрома системного воспалительного ответа	Достоверные изменения при сравнении гестоза и нормальной беременности	Противоречивые данные
Лейкоцитоз	+	
Активация лейкоцитов	+	
Активация комплемента	+	+
Активация коагуляционного каскада	+	
Активация тромбоцитов	+	
Активация эндотелия	+	
Маркеры оксидативного стресса	+	
Гипертриглицеридемия	+	
Увеличение уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов:		
TNF- $\alpha$	+	
ИЛ-6	+	
ИЛ-8	+	+

ходит перераспределение глюкозы из мышц к другим тканям, что способствует адаптации метаболизма в условиях ответа организма на повреждающий стимул. При гестозе, по сравнению с неосложненной беременностью, значительно увеличены запасы гликогена в синцитиотрофобласте. Тем не менее, отмечается задержка роста плода. Возможно, это объясняется тем, что при гестозе нарушается способность плода утилизировать питательные вещества, накопленные в плаценте. Существует гипотеза, что это связано с уменьшением экспрессии переносчиков глюкозы в организме плода по механизму отрицательной обратной связи [Redman C.W.G. et al., 2003]. Точный ответ могут дать только результаты дальнейшего изучения данного вопроса.

Вероятно, дефекты плацентации запускают патологический механизм воспаления, но при этом они являются не причиной гестоза, а мощным предрасполагающим фактором 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, сопровождающейся ишемией плаценты, гестоз развивается отнюдь не всегда.

Прежде чем подробно остановиться на патогенетических механизмах, лежащих в основе гестоза, стоит сделать некоторые выводы.

Итак, патогенез гестоза включает три основные составляющие:

- ◆ 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, так называемый фактор «Х», пока остается загадкой.

### ***Нарушение инвазии трофобласта***

Итак, клиническая картина гестоза, развивающаяся в III триместре беременности, является проявлением патологического процесса, сформировавшегося еще в период плацентации. Впервые эта гипотеза получила морфологическое подтверждение благодаря исследованиям J.A. Brosens и W.B. Robertson, которые доказали, что децидуальные сосуды при гестозе из-за неполноценной инвазии клеток трофобласта развиты и распространены недостаточно.

Процессы плацентации протекают на 6–18-й неделе гестации. При физиологическом течении беременности спиральные артерии подвергаются значительным морфологическим изменениям: их эндотелий, внутренняя эластическая мембрана и ГМК на значительном протяжении замещаются клетками трофобласта. Вначале такая перестройка происходит в децидуальном сегменте маточных артерий, а потом инвазия трофобласта продолжается на сегмент маточных артерий, расположенный в миометрии, что по времени совпадает с началом II триместра беременности. Эти процессы имеют огромное приспособительное значение. В процессе гестации потребности плода в кислороде и питательных веществах увеличиваются. В результате перестройки спиральных сосудов происходит их значительное расширение, что обеспечивает адекватный приток крови к плоду.

При гестозе 30–50% маточных артерий не подвергается трансформации [Granger J.P. et al., 2001]. В связи с недостаточной инвазией трофобласта у беременных с гестозом физиологическая адаптация маточно-плацентарного кровотока ограничивается лишь уровнем децидуального сегмента сосудов. Находящиеся в миометрии маточные сосуды остаются анатомически неизменными и сохраняют чувствительность к вазоконстрикторным стимулам. Средний диаметр маточных артерий у женщин с гестозом в 2 раза меньше, чем у женщин с нормально протекающей беременностью. Вследствие дефекта инвазии трофобласта маточные артерии не способны обеспечивать адекватный приток крови к плоду, потребности которого в ней возрастают на протяжении периода гестации. В результате развивается хроническая ишемия плаценты, которая прогрессирует по мере увеличения срока беременности.

#### ***Состояние иммунной системы при гестозе***

Дефекты инвазии трофобласта могут быть связаны с нарушением иммунологической толерантности к «полуаллотрансплантатному» плоду. При гестозе, в отличие от нормальной беременности, наблюдается генерализованная активация лимфоцитов. Об этом косвенно свидетельствует повышение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  и экспрессия ИЛ-2-рецепторов на лимфоцитах. Причиной повышения содержания  $Ca^{2+}$  в лимфоцитах может быть и пониженное его содержание во внеклеточной среде [Hojo et al., 1999]. Это наблюдение легло в основу одной из гипотез патогенеза гестоза, связывающей развитие данного заболевания с дефицитом  $Ca^{2+}$ , как обусловленным эндогенными причинами, так и нехваткой его в пищевом рационе. Однако повышение уровня внутриклеточного кальция может быть вовсе не причиной, а следствием патологического процесса.

При гестозе также наблюдается повышение соотношения  $CO4^+/CO8^+$ -лимфоцитов, что свидетельствует о снижении содержания Т-супрессорных клеток; также выявляется увеличение числа циркулирующих клеток памяти  $CD4^+$ , маркером которых служит  $CD45$ . Это связывают с ответом на инфекционные агенты или с реакцией на антигены другого происхождения — возможно, на антигены плода. Однако эта гипотеза требует подтверждения.

#### ***Роль апоптоза в механизме инвазии трофобласта и в формировании системного воспалительного ответа при гестозе***

Важнейшее влияние на формирование плаценты оказывают процессы апоптоза. Апоптоз — универсальный механизм, обеспечивающий гибель клеток децидуальной оболочки и инвазию трофобласта в спиральные артериолы. Кроме того, на протяжении всего периода гестации апоптоз регулирует обмен клеток трофобласта. Процессы апоптоза в трофобласте особенно активируются в последнем триместре беременности.

Важнейшую роль в регуляции инвазии трофобласта и процессов апоптоза играют макрофаги. В децидуальной оболочке содержится большое количество лейкоцитов. Преобладающей популяцией являются НК-клетки, 20–30% составляют макрофаги, а 1–3% приходится на лимфоциты [Redman C.W.G. et al., 2003]. В отличие от НК-клеток, макрофаги присутствуют в децидуальной оболочке, вплоть до родоразрешения.

При нормально протекающей беременности выявляется большое скопление макрофагов в строме, окружающей трансформированные артериолы. При гес-

тозе и СЗРП макрофаги располагаются вокруг спиральных артериол, формируя своеобразный барьер между спиральными артериолами и трофобластом. Показано, что в зависимости от функциональной активности при нормальной беременности макрофаги способствуют инвазии трофобласта, активируя апоптоз в материнском плацентарном ложе, тогда как при гестозе и СЗРП они препятствуют трансформации спиральных артериол и нарушают инвазию трофобласта.

Процессы воспаления могут играть ключевую роль в регуляции механизмов плацентации. При гестозе и СЗРП активированные макрофаги экспрессируют провоспалительные цитокины. Это приводит к усилению экспрессии Fas-лиганда и к увеличению чувствительности к нему трофобласта. Благодаря этому механизму, уже в самом начале периода гестации происходит активация апоптоза в трофобласте. *In vitro* показано, что в клетках трофобласта, культивированных вместе с макрофагами и небольшим количеством апоптозных телец трофобласта, экспрессируется активная форма XIAP, ингибитора апоптоза, а каспаза-3 — фермент, активирующий апоптоз, находится в неактивном состоянии [Mog G. et al., 2003]. На клетках трофобласта, культивированных с большим количеством трофобластических апоптозных телец, напротив, выявлялась экспрессия XIAP в неактивной форме, а каспазы-3 — в активной форме. Этот эксперимент подтверждает, что в условиях избытка апоптозных телец макрофаги продуцируют факторы, усиливающие процессы апоптоза в трофобласте, и способствуют нарушению инвазии последнего.

Помимо апоптоза, перестройку спиральных артериол ограничивает ряд других факторов, необходимых для нормальной дифференцировки и инвазии трофобласта. К ним относятся: уменьшение экспрессии интегрина *albl*, снижение секреции металлопротеаз (MMP-9), низкая активность *t*-РА, нарушение экспрессии кадгерина на эндотелии и уменьшение экспрессии HLA-G.

Апоптоз играет важнейшую роль в регуляции воспалительного ответа. Апоптозные тельца, образующиеся при разрушении клеток трофобласта, несут в себе провоспалительные агенты и антигены плода, чужеродные для организма матери.

Макрофаги, обеспечивая поглощение апоптозных телец, препятствуют их разрушению путем вторичного некроза и реализации провоспалительных и иммуногенных факторов. Таким образом, захват апоптозных телец является активным физиологическим процессом, участвующим в формировании толерантности материнского организма к антигенам плода, влияющим на формирование воспалительного ответа, пролиферацию и дифференцировку клеток. Так, процесс захвата апоптозных телец влияет на продукцию цитокинов. При этом снижается синтез TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  макрофагами и повышается продукция ИЛ-10 [Mog G. et al., 2003]. В эксперименте показано, что способность макрофагов, активированных под действием эндотоксина, IFN- $\gamma$  или TNF- $\alpha$ , индуцировать апоптоз гломерулярных клеток уменьшается при поглощении апоптозных телец. Кроме того, *in vitro* лизис опухолевых клеток под действием активированных макрофагов ингибируется при добавлении апоптозных телец. Интересно, что АФА, содержащиеся в апоптозных тельцах, могут связываться с Fc-рецепторами макрофагов и активировать синтез TNF- $\alpha$ .

#### ***Роль плацентарных факторов в формировании синдрома системного воспалительного ответа при гестозе***

Нерешенным остается вопрос: что же является связующим звеном, так называемым фактором «Х», между локальными изменениями в плаценте и сис-

темной воспалительной реакцией беременной? Этот стимул должен исходить из плаценты, постоянно присутствовать в системном кровотоке женщины, вызывать системное воспаление при нормально протекающей беременности и существенно усиливаться при гестозе. Так, инкубация сыворотки крови, взятой у женщин с гестозом, с культурой эндотелиальных клеток приводит к увеличению проницаемости эндотелия, продукции цитокинов, хемокинов и вазоактивных субстанций. Аналогично, в другом эксперименте плазма крови беременной с гестозом ингибирует эндотелийопосредованную релаксацию артерий миометрия. Плазма здоровых беременных таким эффектом не обладает.

Существует несколько теорий развития системного воспалительного ответа при беременности. К токсическим факторам, которые циркулируют в плазме и могут вызывать эндотелиальную дисфункцию, относят провоспалительные цитокины, липиды, продукты оксидативного стресса (активные радикалы кислорода и перекиси липидов), форменные элементы крови (нейтрофилы и тромбоциты) и микрочастицы плацентарной мембраны.

#### *Роль цитокинов*

Во время беременности продуцируются как про-, так и противовоспалительные цитокины. Важнейшим источником цитокинов и регулятором уровня Th1- и Th2-цитокинов являются макрофаги. При неосложненной беременности экспрессия провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , ИЛ-2, IFN- $\gamma$ ) снижена, а продукция противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10) повышена. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов имеет существенное значение для нормального течения беременности. Так, при преждевременных родах обнаруживается повышенный уровень TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , тогда как пониженный уровень ИЛ-4 и ИЛ-10 выявляется у женщин со спонтанными абортми в течение I триместра беременности. Показано также, что TNF- $\alpha$  обладают способностью стимулировать апоптоз трофобласта [Redman C.W.G. et al., 2003]. Следовательно, нарушая процессы инвазии трофобласта, провоспалительные цитокины могут играть ключевую роль в механизмах гестоза. Интересно, что при гестозе провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , ИЛ-1) способствуют экспрессии молекул адгезии ICAM-1 на трофобласте, которые взаимодействуют с интегринами на лейкоцитах [Mellembakken J.R. et al., 2002]. Возможно, этот механизм лежит в основе повышения количества лейкоцитов в децидуальной оболочке при гестозе.

Еще одним доказательством активации системного воспаления является обнаружение при гестозе повышенного уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$  [Olusi S. et al., 2000]. Следует отметить, что более точно содержание TNF- $\alpha$  в крови отражает уровень его более стабильных растворимых рецепторов p55. Показано, что уровень ИЛ-2, ИЛ-6, TNF- $\alpha$ , плазменного рецептора TNF- $\alpha$  (sTNF- $\alpha$ ) p55 возрастает задолго до клинических проявлений гестоза в I и II триместрах беременности, по сравнению со здоровыми беременными [Vince G.S. et al., 1995]. Эти показатели могут служить важными прогностическими маркерами гестоза.

Последние исследования доказывают роль провоспалительных цитокинов в развитии эндотелиальной дисфункции. Так, TNF- $\alpha$  вызывает структурные и функциональные изменения в эндотелии. Он усиливает экспрессию эндотелина-1, снижает способность к вазодилатации под действием холинергических

стимулов, непосредственно вызывает увеличение продукции свободных радикалов кислорода, нарушая процесс передачи электронов в митохондриальной цепи. Повышенный уровень TNF- $\alpha$ , выявляемый при септическом шоке или после введения эндотоксина, активирует экспрессию гена iNOS, однако хроническое умеренное повышение уровня TNF- $\alpha$  в плазме, наблюдаемое у беременных с гестозом, приводит к разрушению иРНК eNOS [Conrad K.P. et al., 1997]. При введении очень низких доз эндотоксина беременным крысам наблюдается повышение артериального давления, альбуминурия и увеличение агрегации тромбоцитов. Введение крысам с 14-го по 19-й день гестации низких доз TNF- $\alpha$ , создающих двукратное увеличение уровня TNF- $\alpha$  в плазме, приводит к значительному повышению АД по сравнению с контрольной группой крыс с физиологическим течением беременности [Granger J.P. et al., 1999]. Кроме того, в эксперименте TNF- $\alpha$  индуцирует эндотелиальные повреждения почечных клубочков.

Данные литературы о том, является ли непосредственно плацента источником цитокинов в системном кровотоке, весьма противоречивы. Так, в исследовании D.R. Venyo и соавт. (2001) показано, что уровень мРНК TNF- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  в синцитиотрофобласте при гестозе и при нормальной беременности не отличается. К тому же не выявлено градиента концентрации TNF- $\alpha$  между маточными венами и общим кровотоком. Однако по данным F. Bretelle и соавт. (2004), уровень экспрессии TNF- $\alpha$  в плаценте существенно повышен при гестозе, по сравнению с физиологической беременностью. Кроме того, есть данные, что цитокины являются основным продуктом цитотрофобласта в условиях гипоксии *in vitro*.

#### *Роль генетических факторов, предрасполагающих к воспалению полиморфизмы провоспалительных цитокинов*

В последнее время активное внимание стало уделяться возможным причинам разнообразия на генетическом уровне, объясняющим меньшую или большую склонность к воспалению, в качестве патогенетического механизма развития гестозов. Так, была найдена взаимосвязь между полиморфизмом -850С/Т в гене TNF- $\alpha$  и протективная роль аллеля Т в отношении формирования гестоза [Heiskanen J. et al., 2002], частотой tandemных повторов в интроне 2-го гена антагониста рецептора ИЛ-1RA [Faisel F. et al., 2003], полиморфизмом AA (-1082) в гене ИЛ-10, который ассоциируется со снижением его экспрессии, а, следовательно, и к нарушению защитных противовоспалительных механизмов. Кроме того, была найдена взаимосвязь между полиморфизмом +936 С/Т VEGF [Shim J.Y. et al., 2007], а также между тяжелым гестозом и СЗРП и полиморфизмом -308 А/Г в гене TNF- $\alpha$  [Molvarec A. et al., 2008]. В этом направлении продолжают активные исследования: изучается влияние полиморфизмов NO-синтеза, лептина, аполипопротеина А, sFlt-1, матриксных металлопротеиназ в патогенезе гестоза. Остается надеяться, что эти исследования позволят ответить на вопрос о причинах склонности к развитию гестозов. Учитывая ключевую роль синдрома системного воспалительного ответа, генетическая предрасположенность к нарушению механизмов про- и противовоспалительной регуляции может быть основным механизмом патогенеза гестозов.

#### *Активация лейкоцитов*

Еще одним фактом, свидетельствующим в пользу формирования системного воспалительного ответа при гестозе, является активация циркулирующих

лейкоцитов в организме беременной. Считается, что активация лейкоцитов происходит вследствие ишемии плаценты при их прохождении в межворсинчатом пространстве [Mallembakken J.R. et al., 2001]. При этом повышается способность лейкоцитов к адгезии к эндотелиоцитам и миграции через эндотелиальный барьер. Результатом взаимодействия активированных лейкоцитов с эндотелиальными клетками является эндотелиальная дисфункция. Однако возникает вопрос: какой из этих процессов является первичным в патогенезе гестоза? Ведь активированный эндотелий также может вызывать активацию лейкоцитов. Возможно, что при гестозе создается некий порочный круг, при котором активация лейкоцитов и эндотелиальная дисфункция являются непосредственно связанными процессами, способствующими прогрессированию патологического процесса.

Интересно, что активация лейкоцитов наблюдается и при прохождении ими коронарных сосудов при ишемии миокарда. Это подтверждает гипотезу о том, что ишемия играет ведущую роль в активации лейкоцитов. Кроме того, имеются данные, что лейкоциты при гестозе могут активироваться под действием цитокинов, экспрессируемых трофобластом, а также под действием различных факторов (хемокинов, лейкотриенов, молекул адгезии), выделяемых активированными тромбоцитами.

В исследовании А. Varden и соавт. (2001) не выявлено стабильного плазменного фактора, который обеспечивает активацию лейкоцитов, что может косвенно свидетельствовать в пользу активации лейкоцитов при их прохождении через плаценту. В исследовании J.R. Mellembakken и соавт. (2002) обнаружено повышение уровня экспрессии молекул адгезии и рецепторов к компонентам комплемента на лейкоцитах при прохождении последними маточно-плацентарного кровотока у беременных с гестозом. Так, у беременных с гестозом после прохождения маточно-плацентарного кровотока на нейтрофилах выявляется повышенная экспрессия интегринов CD11a, CD11 $\beta$ , CD11c, рецепторов к компонентам комплемента CD35 (CR-1), CD59 (complement protectin), а на моноцитах — молекул адгезии CD15s (Sial-Lewis-антигена), интегринов CD11a, CD11c, CD49d (интегрин 4), а также рецепторов к компонентам комплемента CD46 (membrane cofactor protein — MCP) и CD59. Повышение экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах обеспечивает их взаимодействие с эндотелиальными клетками и миграцию в субэндотелиальный матрикс. Экспрессия рецепторов к компонентам комплемента является чувствительным маркером активации лейкоцитов и, возможно, играет роль в защите от повреждающего действия комплемента. Так, CD35 ингибирует систему комплемента, инактивируя конвертазу C3. CD46 обеспечивает превращение компонентов комплемента C3b и C4b в неактивные продукты; CD59 связывается с C8 и C9 и, таким образом, блокирует формирование мембран-атакующего комплекса. В то же время в системном кровотоке у женщин с гестозом, по сравнению со здоровыми беременными, выявлено снижение уровня экспрессии P-селектина на нейтрофилах, а также CD49d и CD88 (рецептор компонента комплемента C5). Снижение экспрессии P-селектина может быть связано с активацией лейкоцитов, тогда как снижение уровня CD49d и CD88 обусловлено их связыванием со своими лигандами. Показано также, что при гестозе активность процессов апоптоза нейтрофилов значительно снижена. В результате увеличивается время их циркуляции в плазме, что способствует прогрессированию воспалительного ответа.



*Активация системного воспаления у плода при гестозе*

Гестоз является ведущей причиной СЗРП, преждевременных родов и перинатальной смертности.

Та же группа исследователей: J.R. Mellembakken и соавт. (2002) показала, что признаки системного воспаления выявляются не только в организме беременной, но и у плода. И вновь в качестве фактора, ответственного за развитие этого патологического процесса, называют ишемию плаценты. Так, в крови новорожденных от женщин с гестозом выявляется повышение уровня молекул адгезии CD15s (Sial-Lewis), CD49d/CD29 (VLA-4), CD31 (PECAM-1) на нейтрофилах и CD15s, CD11c (p150, 95), CD54 (ICAM-1) на моноцитах. Уровень хемокинов ИЛ-8 и GRO- $\alpha$  (growth-related oncogene- $\alpha$ ) значительно повышается только при тяжелой форме гестоза. Возможно, это отражает высокую степень оксидативного стресса и может служить маркером тяжести заболевания. Эта гипотеза требует дальнейшего подтверждения.

ИЛ-8 играет важную роль в развитии патологических процессов при гестозе. Он является хемоаттрактантом для нейтрофилов, активирует моноциты и Т-клетки, стимулирует продукцию гидролитических ферментов и свободных радикалов кислорода лейкоцитами. Одновременно в крови новорожденных от женщин с гестозом выявляется снижение уровня свободных молекул адгезии sE-селектина и sP-селектина, что также свидетельствует об активации лейкоцитов. Несмотря на то, что при острой активации эндотелия повышается уровень свободного E-селектина вследствие отщепления фрагментов от E-селектина, связанного с эндотелиоцитами, при длительной активации этот процесс, наоборот, замедляется. Кроме того, sL-селектин связывается с рецепторами на эндотелиоцитах и препятствует взаимодействию лейкоцитов с эндотелием.

*Роль оксидативного стресса*

Образование перекисей липидов и продуктов реактивного кислорода считается одним из главных механизмов повреждения эндотелия при гестозе. Дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами в пользу оксидантов получил название оксидативного, или окислительного, стресса. Свободные радикалы, являющиеся основными оксидантами, представляют собой производные реактивного кислорода (ROS) — гидроксил-радикал (HO $\cdot$ ), пероксид-радикал (ROO $\cdot$ ) и супероксид-анионный радикал (O $^{2-}$ ), а также дериваты реактивного кислорода, не содержащие неспаренный электрон: перекись водорода (H $_2$ O $_2$ ), гипохлорная кислота (HOCl) и пероксинитрит-анион (ONOO $\cdot$ ).

Естественными антиоксидантами, контролирующими эффекты оксидантов, являются ферментные антиоксидантные системы (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и неферментные системы защиты (металлсвязывающие протеины — трансферрин, церулоплазмин и ферритин), а также аскорбиновая кислота, глутатион,  $\alpha$ -токоферол, витамин Е. При гестозе наблюдается угнетение всех компонентов антиоксидантной системы. Уменьшение концентрации аскорбиновой кислоты у женщин с гестозом впервые было показано Clemesten и Andersen в 1964 г., а в дальнейшем было подтверждено в многочисленных исследованиях. При этом снижение содержания аскорбиновой кислоты отмечается задолго до появления клинических симптомов заболевания. В то же время уровень витамина Е у беременных с гестозом повышен, по сравнению с таковым у здоровых беременных, что, скорее всего, связано с по-

вышением концентрации липопротеинов, которые являются переносчиками этого витамина.

Одной из основных причин образования производных реактивного кислорода и перекисного окисления при различных патологических процессах является реперфузионная тканевая ишемия/гипоксия. Образование производных реактивного кислорода при постишемической реперфузии обусловлено нарушениями в системах митохондриального дыхания, нейтрофильной НАД(Ф)Н-оксидазы, ксантинооксидазы и ЦОГ. В условиях ишемии активность ксантинооксидазы превышает активность ксантиндегидрогеназы. В связи с ускоренным разрушением клеток трофобласта образуется значительное количество пуринов, которые являются субстратами для ксантинооксидазы. Это и объясняет возникновение гиперурикемии при гестозе.

Дисбаланс в системе реактивные производные кислорода/антиоксиданты ведет к неконтрольному перекисному окислению липидов. Перекиси липидов образуются в результате свободнорадикальных цепных реакций, индуцированных под действием реактивных производных кислорода, или альтернативно, под действием ЦОГ и липооксигеназы.

В результате перекисного окисления липидов повреждаются мембраны клеток, образуются промежуточные реактивные продукты, обладающие прооксидантной активностью, а также более цитотоксичные стабильные продукты деградации гидроперекисей липидов (например, малоновый диальдегид), которые длительно циркулируют в плазме, повреждая различные ткани организма. Так, концентрация малонового диальдегида в плазме у беременных с гестозом возрастает на 50% и возвращается к нормальному уровню через 48 ч после родов [Roberts J.M. et al., 2003].

В условиях хронической ишемии плаценты при гестозе у беременных обнаруживаются повреждения плаценты, связанные с реперфузионными окислительными процессами. Оксидативный стресс и воспаление являются неразрывно связанными процессами. С одной стороны, активированные лейкоциты продуцируют свободные радикалы кислорода. В свою очередь, под воздействием оксидативного происходит транслокация ядерного фактора NF- $\kappa$ B и активируется транскрипция различных факторов, контролирующих воспалительный и иммунный ответ. Это замыкает порочный круг, который охватывает активацию лейкоцитов, оксидативный стресс и продукцию провоспалительных медиаторов и в конечном итоге приводит к клиническим проявлениям гестоза у беременной и к осложнениям у плода.

В связи с тем, что при гестозе развивается системная воспалительная реакция, логично предположить, что оксидативный стресс также не ограничивается плацентой, а охватывает весь организм женщины. Так, в плазме у беременных с гестозом выявлено увеличенное содержание стабильных продуктов перекисного окисления липидов, которые могут служить связующим звеном между локальной ишемией плаценты и системной воспалительной реакцией.

Оксидативный стресс является самоактивирующимся процессом. В результате окислительных процессов происходит повреждение клеток и образование новых реактивных продуктов, что приводит к прогрессирующему повреждению тканей и снижению защитных функций эндотелия — вазодилаторной, антиагрегантной и барьерной.

У беременных с гестозом обнаружены антитела к АТ II, способные активировать НАД(Ф)Н-оксидазу и, следовательно, вызывать образование свободных радикалов. Это свидетельствует о наличии множества различных механизмов активации оксидативного стресса при гестозе (табл. 5.19).

Повышенная продукция ПОЛ при гестозе приводит к структурным изменениям эндотелия, гемолизу и снижению осморезистентности эритроцитов, вазоконстрикции и повышению чувствительности к прессорным агентам. Роль ПОЛ в развитии гестоза показана на многих экспериментальных моделях. Так, внутривенная инфузия перекиси водорода индуцирует обратимую протеинурию у крыс, а диета со сниженным содержанием витамина Е и содержащая перекиси липидов на 13-й день гестации вызывает развитие судорог, подобных эклампсическим, а также внутрисосудистый тромбоз. Перекиси липидов и оЛПНП повышают чувствительность артерий к прессорным агентам *in vivo* и *in vitro*. При гестозе наблюдается нарушение эндотелийзависимой релаксации изолированных артерий.

Продукты ПОЛ также могут служить индикатором процесса чрезмерной активации ПОЛ у беременных с гестозом. Свободный 8-изопростан плазмы значительно повышен у беременных с гестозом до родов и возвращается к норме после родов. Изопростаны являются продуктами метаболизма арахидоновой кислоты, биологически активными вазоконстрикторами и могут служить биомаркером ПОЛ. Интересно, что инвазивная активность в культуре клеток трофобласта уменьшается при их инкубации с 8-изопростаном. Исследования с 8-изопростаном показали, что его экскреция с мочой значительно снижена у беременных с гестозом, по сравнению с таковой у здоровых беременных, что свидетельствует о нарушении почечного клиренса 8-изопростана при гестозе.

Более точным маркером активации ПОЛ *in vivo* является F2-изопростан. По сравнению с неосложненной беременностью, уровень F2-изопростана в плазме при гестозе значительно повышен как во время беременности, так и в течение 6 нед. после родов. У женщин с гестозом через 6 нед. после родов уровень F2-изопростана коррелирует с числом лимфоцитов, содержанием холестерина, и находится в обратной зависимости от уровня альбумина [Barden A. et al., 2001].

Таблица 5.19

### Маркеры активации оксидативного стресса при гестозе

Циркулирующие маркеры	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ антитела к окисленным и неокисленным ЛПНП</li> <li>◆ повышение содержания нитрозотиолов</li> <li>◆ увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов</li> <li>◆ активированные нейтрофилы и моноциты</li> </ul>
Децидуальная ткань	явления острого атероза; макрофаги, накапливающие липидные продукты; увеличение содержания 8-изопростанов
Плацента	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ усиление экспрессии ксантинооксидазы в клетках трофобласта</li> <li>◆ снижение активности антиоксидантных ферментных систем: супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы</li> <li>◆ увеличение содержания малонового диальдегида</li> <li>◆ увеличение содержания 8-изопростанов</li> <li>◆ увеличение содержания перекисей липидов</li> </ul>

При гестозе продукция реактивных радикалов кислорода в лимфоцитах повышена, что может способствовать активации ПОЛ. Обратная зависимость между уровнем F<sub>2</sub>-изопростана и альбумина объясняется тесной связью процессов ПОЛ и воспаления. Во-первых, уровень альбумина снижается при воспалении, поскольку он является так называемым негативным протеином острой фазы. Во-вторых, доказано, что альбумин — естественный антиоксидант. Снижение его содержания приводит к увеличению чувствительности к прооксидантным агентам. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что женщины, предрасположенные к гестозу, могут подвергаться оксидативному стрессу и вне беременности. Возможно, это связано с постоянным присутствием в организме таких женщин провоспалительных стимулов. Интересные результаты получены в исследовании J.C. Chambers и соавт. (2001). У женщин, перенесших гестоз 3 года назад, обнаруживались признаки эндотелиальной дисфункции, связанные с состоянием постоянного оксидативного стресса. В отличие от женщин, у которых беременность протекала без осложнений, у женщин, перенесших гестоз, на функцию эндотелия влиял прием аскорбиновой кислоты, являющейся мощным антиоксидантом.

Оксидативный стресс является важнейшим фактором повреждения эндотелия. Так, у беременных с гестозом выявлено снижение уровня NO и простациклина и повышение содержания гомоцистеина, по сравнению со здоровыми беременными [Var A. et al., 2003]. В условиях хронической ишемии наблюдается снижение биодоступности NO за счет его связывания с реактивными производными кислорода. Супероксидные анионы кислорода взаимодействуют с NO, превращая его в пероксинитрит-анион (ONOO<sup>-</sup>), который обладает значительной оксидативной активностью и способностью повреждать клетки.

В эксперименте при усилении ПОЛ в условиях дефицита витамина E снижается продукция простациклина. Окисленные ЛПНП или гиперлипидемичная сыворотка повышают продукцию простациклина в течение 2 ч, но ингибируют при дальнейшей инкубации (48–72 ч). Такой же эффект оказывает плазма беременных с гестозом на культуру эндотелиальных клеток.

Открытие роли оксидативного стресса в патогенезе гестоза позволило предположить, что антиоксидантная терапия может быть эффективной для профилактики этого тяжелейшего осложнения беременности. Однако клинические исследования оказались не столь обнадеживающими. По данным P. Stratta и соавт. (1994) и рандомизированного исследования A.M. Gülmezöđlü и соавт. (1997), применение витаминов C и E не улучшает клинического течения и прогноза уже развившегося гестоза. Применение витамина C (1000 мг/сут) и E (400 мг/сут), начиная с 16–22-й недели гестации у женщин, у которых отсутствуют клинические проявления гестоза, но доплерография выявляет снижение маточного кровотока, приводило к уменьшению частоты развития гестоза на 61%. При этом на протяжении всего срока гестации было снижение PAI-1 (маркера активации эндотелия) и PAI-2 (маркера дисфункции плаценты), а кроме того, концентрации 8-эпи-PGF<sub>2</sub>α в плазме, что свидетельствует о снижении интенсивности ПОЛ. Для установления эффективности антиоксидантов для профилактики гестозов необходимы дальнейшие мультицентровые исследования.

#### *Гипергомоцистеинемия и гестоз*

Доказано, что гомоцистеин является независимым фактором риска артериальных и венозных тромбозов. Увеличение его концентрации в крови — важ-

ный фактор риска атеросклеротических поражений коронарных, мозговых и периферических артерий, коррелирующий с летальностью у пациентов с ИБС [Welch G.N. et al., 1999].

В норме при беременности происходит стойкое снижение уровня гомоцистеина (на 50%), начиная со II триместра. Однако в исследованиях A. Var и соавт. (2003) 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 тяжелой формой гестоза у 18% таких женщин 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 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. Гомоцистеин 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 липидов активируются реакции ПОЛ. Кроме того, гомоцистеин участвует в реакции транссульфатирования и может замещать цистеин в реакции синтеза глутатиона. Таким образом, соотношение в клетке восстановленного и окисленного глутатиона уменьшается, что является одним из факторов угнетения антиоксидантных механизмов под действием гомоцистеина [Nelen W.L. et al., 2001].

Избыток гомоцистеина может переводиться в циклический эфир гомоцистеин-тиолактон, 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 ГМК и, следовательно, его участие еще в одном механизме атерогенеза.

Участвуя в повреждении сосудистой стенки, гомоцистеин нарушает равновесие прокоагулянтных и антикоагулянтных механизмов. Под действием гомоцистеина происходит формирование протромботического потенциала эндотелия: снижается активность ТМ, HS, уменьшается активность t-РА и количество участков его связывания. Это способствует снижению активности антикоагулянтной системы (РС и АТ III) и фибринолитической системы. Под действием гомоцистеина усиливается экспрессия тканевого фактора, активируется фактор XII, увеличивается синтез ТХА<sub>2</sub> тромбоцитами.

Таким образом, гипергомоцистеинемия при гестозе способствует прогрессированию патологического процесса, усугубляя оксидативный стресс, усиливая эндотелиальную дисфункцию и процессы коагуляции. Важно отметить, что, по данным исследования Е. Нарро и соавт. (1999), применение антиоксидантов у небеременных женщин с гипергомоцистеинемией не уменьшает его влияния на окислительные процессы и развитие эндотелиальной дисфункции. Возможно, эти данные объясняют неутешительные результаты многих исследований по профилактике гестоза с помощью антиоксидантов.

#### *Метаболизм липидов при гестозе*

Уровень липидов в плазме увеличивается и при физиологической беременности. В III триместре нормальной беременности уровень холестерина повышается на 50%, а уровень тиреотропного гормона (ТТГ) — на 300%. Однако при гестозе содержание триглицеридов, незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК), общего холестерина, ЛПОНП, ЛПНП значительно выше, а уровень ЛПВП ниже, чем при неосложненной беременности.

До сих пор окончательно не определен механизм, отвечающий за метаболизм липидов при гестозе. Возможно, дислипидемия при гестозе является своего рода компенсаторной реакцией, призванной обеспечить достаточное поступление питательных веществ плоду в условиях недостаточности маточно-плацентарного кровотока. Важную роль в генезе дислипидемий при беременности играет плацентарный лактоген, обладающий липолитической активностью по отношению к тканям материнского организма. Уровень ТТГ и ЛПНП у беременных, у которых впоследствии разовьется гестоз, существенно повышается уже на 10-й неделе беременности [Granger J.P. et al., 2022].

Липиды являются хорошим субстратом для ПОЛ и, следовательно, способствуют развитию эндотелиальной дисфункции. Даже при нормально протекающей беременности плацента служит источником активных радикалов кислорода и перекисей липидов. При гестозе в условиях плацентарной ишемии и дислипидемии количество продуктов ПОЛ — перекисей липидов и свободных радикалов кислорода — в крови значительно увеличивается. НЭЖК, содержание которых при гестозе существенно повышено, обладают высокой токсичностью и способностью к образованию свободных радикалов кислорода. Возможным механизмом, объясняющим значительное повышение уровня НЭЖК при гестозе, является увеличение содержания липофосфолипазы в материнском кровотоке. Ее источником при нарушении инвазии трофобласта становятся микровиллезные мембраны. Кроме того, при гестозе снижено содержание антиоксидантов, например витамина Е.

Считается, что дислипидемия при гестозе обусловлена наследственной предрасположенностью, а повышенная продукция активных радикалов кислорода и активация перекисного окисления возникают вследствие ишемии плаценты.

Дислипидемия при гестозе ассоциируется с развитием гиперкоагуляции, усилением агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции, вплоть до развития тромбоцитопатии потребления в рамках ДВС-синдрома, что усиливает эндотелиальные повреждения.

Интересно, что и нормальная беременность, и, в гораздо большей мере, гестоз характеризуются появлением уникальных липопротеинов, нагруженных триглицеридами, отличных от ЛПОНП. Механизм такой перегрузки триглице-

ридами остается неразгаданным. Возможно, это связано с повышением инсулинорезистентности, снижением интенсивности процессов бета-окисления в печени или снижением активности катаболизма триглицеридов вследствие ингибирования липопротеинлипазы под действием цитокинов.

Метаболизм липидов при HELLP-синдроме значительно отличается. При этом выявляется повышенный уровень ЛППП и сниженное, по сравнению с гестозом и физиологической беременностью, содержание ЛПОНП. Такое необычное содержание липидов объясняется нарушением функции печени. Иммуногистохимический анализ печени при HELLP-синдроме показал наличие больших количеств лейкоцитарной эластазы и TNF- $\alpha$  в области некроза гепатоцитов, что свидетельствует о роли этих факторов в повреждении печени. Механизмы, лежащие в основе нарушения липидного обмена при HELLP-синдроме, еще не очень понятны, и, не исключено, что они генетически детерминированы. Изучение этих механизмов может быть полезным для раннего прогнозирования и профилактики гестоза и HELLP-синдрома.

*Атеросклероз и гестоз: есть ли общие механизмы, объединяющие эти заболевания?*

Повреждения эндотелия у беременных с гестозом сходны с таковыми при начальных формах атеросклероза. Однако клиническое течение гестоза более острое, в то время как атеросклероз является хроническим заболеванием, которое прогрессирует в течение многих лет.

В спиральных артериях при гестозе обнаруживаются изменения, характерные для атеросклероза. Впервые это явление было описано Nadjir, Sommers, de Wolt, которые назвали его острым атерозом. При остром атерозе выявляется вакуолизация эндотелия, миоинтимальная пролиферация, инфильтрация *tunica media* пенстыми клетками, иначе говоря, происходят такие же изменения сосудов, как и при атеросклерозе. В результате острого атероза суживаются спиральные артерии, что усугубляет ишемию плаценты.

Кроме того, факторы риска атеросклероза и гестоза во многом общие и включают артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет, ожирение, инсулинорезистентность. Возможно, в основе развития атеросклероза и гестоза лежит единый механизм, включающий формирование эндотелиальной дисфункции вследствие дислипидемии, активации ПОЛ, нарушения баланса антиоксидантов и формирования системного воспаления.

В исследовании P. Takacs (2000) показана роль оксидативного стресса в формировании эндотелиальной дисфункции. *In vitro* при гестозе, по сравнению с нормально протекающей беременностью, достоверно увеличивалась активность фактора NF- $\kappa$ B и экспрессия ICAM-1 на эндотелии. Эти процессы ингибировались у беременных с гестозом при использовании антиоксидантов — витамина E и N-ацетилцистеина. При добавлении омега-3-содержащих добавок к пищевому рациону беременных с гипертриглицеридемией наблюдается снижение уровня ТТГ через 3 нед.

Повышенный уровень плазменной формы ICAM-1, образующейся при расщеплении эндотелиальной формы, служит маркером эндотелиальной дисфункции и обнаруживается не только при гестозе, но и при атеросклерозе, при ожирении, дислипидемии, артериальной гипертензии. С повышением экспрессии ICAM-1 связывают усиление адгезии моноцитов к эндотелию и привлечение

макрофагов в зону атеросклеротической бляшки. Увеличение уровня плазменного ICAM-1, происходящее еще на 18-й неделе беременности, служит преκληническим маркером гестоза [Djugovic S. et al., 1997].

NF- $\kappa$ B активируется под действием перекисей липидов, оксидативного стресса, провоспалительных цитокинов. Фактору NF- $\kappa$ B сегодня отводят универсальную роль в развитии воспаления при многих заболеваниях, в том числе при сепсисе, ревматизме, атеросклерозе. После передачи внутриклеточного сигнала фактор NF- $\kappa$ B транслоцируется в ядро, связывается с промоторными участками генов и индуцирует экспрессию многих медиаторов воспаления, включая цитокины, хемокины и молекулы клеточной адгезии. Это приводит к активации взаимодействия эндотелия с лейкоцитами. Такой механизм лежит в основе накопления макрофагов в атеросклеротической бляшке и формирования острого атероза при гестозе.

Роль воспалительного ответа в развитии гестоза и атеросклероза доказывают также наблюдения, говорящие о том, что риск этих заболеваний увеличивается при хронической инфекции. Так, инфекции мочеполового тракта и бессимптомная бактериурия увеличивают риск гестоза. J.A. Hill в 1986 г. доказал, что бессимптомная бактериурия чаще выявляется у беременных с гестозом (19% случаев), чем у беременных без гестоза (3–6% случаев). В исследовании R. Mittendorf и соавт. (1996) показано, что инфекции мочеполового тракта увеличивают риск гестоза на 50%. В то же время профилактическое лечение этих состояний достоверно снижает риск гестоза. Этот риск также связан с вирусной инфекцией и возрастает при наличии у женщины ВГЧ-2, цитомегаловируса. Введение низких доз эндотоксина беременным крысам воспроизводит клиническую картину гестоза.

#### *Роль микрочастиц плаценты*

Микрочастицы играют важную роль в патогенезе многих воспалительных заболеваний, в т.ч. сепсиса и атеросклероза. Источниками микрочастиц могут быть различные ткани организма, например эндотелий, тромбоциты. Их появление связывают с активацией процессов апоптоза. О плацентарном происхождении микрочастиц свидетельствует их значительно более высокое содержание в маточной вене по сравнению с таковым в других периферических венах.

Микрочастицы синцитиотрофобласта обнаруживаются в системном кровотоке и при нормальной беременности, однако при гестозе их содержание значительно повышено. Это является следствием активации процессов апоптоза в синцитиотрофобласте при гестозе. С одной стороны, активация апоптоза может быть связана с большими размерами плаценты, а с другой — быть следствием оксидативного стресса в плаценте. Так, *in vitro* показано, что под действием гипоксии усиливаются процессы апоптоза в культуре клеток цитотрофобласта [Levi M. et al., 2000].

Микрочастицы плаценты участвуют в развитии процессов воспаления, коагуляции и в повреждении эндотелия. По инкубации культуры эндотелиальных клеток с микроворсинными трофобласта наблюдается активация моноцитов, гранулоцитов и эндотелиоцитов, что свидетельствует о значительной провоспалительной активности плацентарных микрочастиц. Мембраны микроворсин синцитиотрофобласта способны вызывать ультраструктурное повреждение эндотелиальных клеток и нарушать тонус изолированной артерии человека. Их



провоспалительная активность может увеличиваться под действием оксидативного стресса вследствие окисления содержащихся в них липидов.

Интересно, что как при гестозе, так и при сепсисе снижается количество циркулирующих микрочастиц тромбоцитов [Bretelle E. et al., 2004]. Существует несколько теорий, объясняющих это явление. Во-первых, при гестозе тромбоцитарные микрочастицы связываются с аннексином на поверхности плаценты, что приводит к увеличению концентрации анионных ФЛ и к активации коагуляции. Во-вторых, концентрация тромбоцитарных микрочастиц может уменьшаться за счет их взаимодействия с разными типами клеток в циркуляторном русле. Показано, что микрочастицы принимают участие в передаче внутриклеточного сигнала и могут стимулировать экспрессию различных медиаторов воспаления.

### **5.12.5. ПОВРЕЖДЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ ГЕСТОЗЕ. МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

Во время беременности гемодинамические показатели претерпевают существенные изменения. По данным УЗИ, начиная с 5-й недели гестации, отмечается падение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), которое достигает минимальных значений к 16-й неделе. Благодаря этому механизму, значительно усиливается внутриорганный кровоток у беременной. Так, перфузия почек увеличивается на 80%, кожи — на 200%, а в маточной артерии интенсивность кровотока возрастает в 1000 раз. Падение периферического сопротивления служит стимулом к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что, в свою очередь, приводит к увеличению ОЦК, ударного объема сердца и сердечного выброса, уже начиная с I триместра беременности. Несмотря на усиление работы сердца, АД снижается, начиная с I триместра беременности, достигает минимальных значений во II триместре и возвращается к исходному уровню в конце III триместра. Существует целый ряд теорий (включая гипотезы о снижении локальной симпатической активности периферических сосудов и торможения сократительной способности ГМК сосудистой стенки), объясняющих причины такого значимого падения ОПСС при беременности, однако наиболее обоснованной из них на сегодняшний день признана теория об активации синтеза вазодилататоров в эндотелии (NO, PGI<sub>2</sub>, EDHF — эндотелиального гиперполяризующего фактора). Таким образом, сохранная функция эндотелия является необходимым условием для нормального протекания беременности.

В последние годы появилось много новых данных клинических исследований в пользу гипотезы эндотелиальной дисфункции при гестозе.

Ультразвуковые исследования свидетельствуют о снижении кровотока в мозговых и ретинальной артериях у беременных с гестозом; в то же время лечение магнием существенно улучшает кровоток в средней мозговой артерии, что, возможно, связано с повышением продукции PGI<sub>2</sub> эндотелиальными клетками.

Экспериментальные данные демонстрируют резистентность к фармакологической ингибции эндотелийзависимой вазодилатации у здоровых беременных женщин по сравнению с небеременными. Показано, что при введении

норадреналина абсолютные изменения параметров АД не отличаются у беременных и небеременных женщин. Однако у беременных повышение АД происходит вследствие увеличения сердечного выброса, тогда как у небеременных — вследствие спазма периферических сосудов. Это свидетельствует о меньшей чувствительности сосудов беременных к норадреналину. Такая же зависимость была установлена для АТ II и вазопрессина. В то же время для артерий беременных женщин с гестозом характерна дисфункция в виде недостаточности релаксации в ответ на эндотелийзависимые вазодилататоры. W. Visser и H.C. Wallenburg (1991) определили это состояние как «синдром пониженного сердечного выброса и повышенного сопротивления сосудов».

Падение ОПСС при беременности не связано с уменьшением активности симпатических влияний на тонус сосудов. По данным Н.Р. Schobel и соавт. (1996), при преэклампсии увеличивается активность симпатической нервной системы. В крови у беременных с гестозом выявляется повышенный уровень норадреналина, что, в свою очередь, может приводить к ускорению процессов липолиза и к повышению концентрации свободных жирных кислот в плазме, являющихся субстратом для реакций ПОЛ. Кроме того, при гестозе отмечается снижение функциональной активности  $\beta_2$ -адренорецепторов [Aune B. et al., 2000].

Для беременных с гестозом характерна циркуляция в крови множества маркеров активации эндотелия, включая сниженный уровень  $PGI_2$  и NO, повышенный уровень эндотелина-1, клеточного фибронектина и ТМ, повышение экспрессии молекул адгезии. Доклиническая диагностика гестозов, основанная на определении ранних маркеров эндотелиальной дисфункции, позволит проводить раннее и более успешное лечение, а возможно, и профилактику гестозов.

В условиях эндотелиальной дисфункции нарушается баланс про- и антикоагулянтных механизмов. При этом поверхность эндотелия приобретает прокоагулянтную активность. В условиях эндотелиопатии при гестозе наблюдается снижение экспрессии важнейших естественных антикоагулянтов, включая РС, PS, АТ III.

Важную роль в дисбалансе коагуляционного каскада у беременных с гестозом играют ингибиторы фибринолиза. Так, концентрация PAI-1, синтез которого во время беременности, в основном, осуществляется плацентой, и PAI-2 повышается у беременных с гестозом. Повышение концентрации PAI отмечается также в амниотической жидкости и децидуальной ткани.

В ответ на повреждение или активацию эндотелиальные клетки экспрессируют гликопротеины экстрацеллюлярного матрикса с прокоагулянтной активностью, такие как фибронектин, vWF. Повышенные уровни циркулирующих в крови фибронектина и ТМ являются достоверными маркерами гестоза у беременных и могут служить для дифференциальной диагностики гестоза от других форм артериальной гипертензии во время беременности. Уровень фибронектина в плазме повышается на 19-й неделе беременности, уровень плазменного ТМ — до 24 нед. гестации [Roberts J.M. et al., 2003].

Деградирующий под действием протеаз нейтрофилов фибронектин запускает порочный круг воспалительных реакций. Он стимулирует нейтрофилы, что приводит к его дальнейшему разрушению под действием ферментов нейтрофилов. CFN-клеточная изоформа фибронектина, являющаяся компонентом экс-

трацеллюлярного матрикса и в норме присутствующая в плазме в ничтожных количествах, служит более точным маркером эндотелиального повреждения, чем тотальный фибронектин. Уровень cFN в плазме повышается еще до начала II триместра беременности у женщин с гестозом и позволяет дифференцировать гестоз от других заболеваний, сопровождающихся артериальной гипертензией.

Уровни циркулирующих PAI, TM и фибронектина четко коррелируют с тяжестью гестоза.

Ключевым механизмом формирования воспалительного ответа является взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками, которое обеспечивают молекулы адгезии. При гестозе выявляется значительное повышение экспрессии эндотелиальных молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, что свидетельствует об активации системного воспалительного ответа при этом заболевании. Уровни ICAM-1 и VCAM-1 в плазме возрастают за 3–15 нед. до установления клинических проявлений гестоза. Содержание плазменной формы ICAM-1 нарастает в плазме с 18-й недели беременности и может служить доклиническим маркером гестоза [Djugovic S. et al., 1997]. Однако роль молекул адгезии не ограничивается только формированием контакта эндотелиальных клеток с лейкоцитами. Эти молекулы могут принимать непосредственное участие в регуляции воспалительного ответа. Так, ICAM-1 участвует во внутриклеточной передаче сигнала, обеспечивая активацию как эндотелиоцитов, так и лейкоцитов. Кроме того, повышенный уровень ICAM-1 способствует развитию вазоспазма.

#### ***Роль тромбоксана и простагландинов в патогенезе гестоза***

Одной из причин активации коагуляции при гестозе являются нарушения баланса простагландина и тромбоксана. При этом выявляется значительное снижение уровня простагландина и увеличение содержания и активности тромбоксана.

Простагландин ( $PGI_2$ ) — один из основных эйкозаноидов, продуцируемый эндотелиальными клетками и являющийся мощным вазодилататором и ингибитором агрегации тромбоцитов. При нормальной беременности его концентрация увеличивается со сроком гестации, о чем свидетельствует повышение экскреции с мочой его метаболита 2,3-динор-6-кето- $PGF_{1\alpha}$ . Считается, что синтез  $PGI_2$ , в основном, активируется в сосудах матки под действием АТ II и за счет увеличения экспрессии ЦОГ-1 в эндотелиальных клетках маточной артерии [Janowiak M.A. et al., 1998]. В то же время активации ЦОГ-1 не было выявлено в периферических (сальниковых) артериях [Habermehl D.A. et al., 2000]. Вероятнее всего, концентрация  $PGI_2$  в общем кровотоке недостаточна для реализации его системного эффекта. Так, при введении индометацина не происходит уменьшения ОПСС и АД. Концентрация  $PGI_2$  в плазме и экскреция с мочой его метаболитов у беременных с гестозом снижается при сроке беременности менее 20 нед. и может играть роль в прогнозировании дальнейшего течения беременности. Так, при нормальной беременности возрастает уровень стабильного метаболита простагландина 6-кето- $PGF_{1\alpha}$  как в кровотоке матери, так и у плода. При гестозе уровень 6-кето- $PGF_{1\alpha}$  в крови и в моче женщины значительно снижается [Suzuki Y. et al., 2005]. Причины нарушения продукции простагландинов при гестозе до конца не установлены. С одной стороны, снижение синтеза  $PGI_2$  может быть просто неспецифическим маркером дисфункции эндотелиальных клеток, тогда как повышение синтеза  $TXA_2$  свидетельствует об активации тром-

боцитов на эндотелии. С другой стороны, продукты оксидативного стресса (перекиси липидов и свободные радикалы кислорода) могут активировать ЦОГ и стимулировать синтез  $\text{TXA}_2$ . Плацента у беременных с гестозом продуцирует больше перекисей липидов и тромбоксана, чем плацента у здоровых беременных, но в то же время продукция  $\text{PGI}_2$  у них снижена.

### **Значение NO в патогенезе гестоза**

NO обладает множеством функций, главные из которых — поддержание сосудистого тонуса, антиагрегантная и противовоспалительная активность, обеспечение адекватной адаптации сердечно-сосудистой системы к беременности.

При физиологической беременности синтез NO увеличивается, что может быть обусловлено действием эстрогенов. Так,  $17\beta$ -эстрадиол вызывает артериодилатацию вследствие увеличения продукции NO [Bucci M. et al., 2002]. У беременных крыс в крови и в моче обнаруживается повышенный уровень с GMP — вторичного посредника NO [Sladek S.M. et al., 1997]. Ведущую роль NO в развитии вазодилатации при беременности доказывают опыты D.J. Williams и соавт. (1997), которые показали, что при введении ингибитора NO-синтазы N-6-монометил-L-аргинина (L-NMMA) у беременных женщин вазоконстрикция развивается в большей степени, чем у небеременных. В исследованиях K.P. Conrad и соавт. (1990) показана роль NO в регуляции кровоснабжения почек. Длительное блокирование NO-синтазы приводило к развитию у беременных крыс системной вазоконстрикции, включая почечные артерии, гипертензии, протеинурии, что сопровождалось формированием СЗРП и увеличением перинатальной смертности.

Иначе говоря, снижение уровня NO вызывало у животных развитие симптомов, идентичных проявлениям гестоза у человека. В исследованиях H.M. Belayet и соавт. (1998) блокирование NO-синтазы приводило к прогрессированию тромбоза гломерулярных сосудов, вызванного введением эндотоксина.

Несмотря на многочисленность исследований, посвященных изучению роли NO в развитии гестоза, многие вопросы так и остаются нерешенными. Многие исследователи подтверждают, что при гестозе содержание NO снижается [Suzuki Y. et al., 2005; Redman C.W.G. et al., 2003]. Однако возникает вопрос: не противоречит ли снижение уровня NO и  $\text{PGI}_2$  тому факту, что при гестозе наблюдается системная эндотелиальная дисфункция? Под действием различных агрессивных факторов происходит активация синтеза NO и  $\text{PGI}_2$ , которые являются маркерами эндотелиальной дисфункции. Так, экспрессия NO многократно возрастает при септическом шоке, приводя к резкому падению АД и нарушению перфузии жизненно важных органов. Этому, казалось бы, парадоксальному факту имеется довольно простое объяснение. Как уже упоминалось выше, в условиях хронической ишемии, которая наблюдается при гестозе, NO расходуется на связывание реактивных производных кислорода. Кроме того, продукты ПОЛ способны ингибировать продукцию  $\text{PGI}_2$ .

Итак, содержание NO и NO-опосредованная вазодилатация при гестозе снижены, однако данные продукции NO весьма противоречивы. G.P. Granger и соавт. (2001) показали, что у крыс при физиологической беременности активируется продукция NO как в целом организме, так и в ткани почек вследствие индукции нейрональной и индуцибельной форм NO-синтазы. У крыс с редуцированным маточно-плацентарным кровотоком системная продукция NO не изменяется, однако происходит снижение экспрессии нейрональной NO-синтазы в почках.

Вопрос о том, является ли это причиной или же следствием гипертензии, требует дальнейших исследований. В ряде других исследований выявляется повышение продукции NO у беременных с гестозом. Так, S.T. Davidge и соавт. (1995) *in vitro* показали, что экспрессия NOS в культуре эндотелиальных клеток усиливается при инкубации с плазмой крови, взятой у женщин с гестозом. Т. Nobunaga и соавт. (1996) получили, казалось бы, парадоксальные результаты: чем больше было САД, тем более высокая концентрация нитратов выявлялась в плазме и в моче. Такое повышение может быть связано с активацией продукции NO активированными лейкоцитами и отражать уровень интенсивности процессов системного воспаления. Последние исследования Y. Suzuki и соавт. (2005) свидетельствуют о том, что снижение содержания NO при гестозе связано не с уменьшением его продукции, а с изменением его функциональной активности.

Интересно, что введение L-NMMA и ингибитора ЦОГ индометацина в меньшей степени блокирует вазодилатацию в ответ на введение АХ у беременных крыс, чем у небеременных [Knock G.A., Poston L., 1996]. Следовательно, снижение ОПСС при беременности определяется не только действием NO и PGI<sub>2</sub>, но и может быть обусловлено влиянием другого вазодилататора. Это вещество называют эндотелиальным гиперполяризующим фактором (EDHF). Химическая структура его пока точно не установлена, однако можно предположить, что EDHF является метаболитом арахидоновой кислоты, образованным под действием цитохрома P450. Интересно, что, невзирая на снижение активности NO и PGI<sub>2</sub> при гестозе, функция EDHF остается незатронутой.

#### ***Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе гестоза***

При физиологической беременности обнаруживается повышение содержания ренина в плазме, увеличение его активности, а также увеличение уровня АТ II. Одновременно наблюдается рефрактерность к вазоконстрикторным стимулам. Эти изменения могут носить приспособительное значение и призваны оградить организм беременных и плода от различных стрессорных воздействий.

При гестозе чувствительность к таким вазоконстрикторам, как АТ II, вазопрессин, норэпинефрин, возрастает. В 1973 г. Sant показал, что рефрактерность к инфузии АТ II, характерная для беременных с неосложненной беременностью, исчезает раньше 2-й недели гестации. К сожалению, в клинике применение такого теста чувствительности на инфузию АТ II с целью прогнозирования гестоза весьма сомнительно.

Ключевую роль в возникновении чувствительности к АТ II играет эндотелиальная дисфункция. Так, реактивность приносящих почечных артериол к вазоконстрикторному действию АТ II значительно возрастает в условиях снижения продукции в почках NO и PGI<sub>2</sub> и при увеличении продукции ТХА<sub>2</sub> [Granger J.P. et al., 2001].

Уровень АТ II при гестозе ниже, а плотность его рецепторов выше, чем при физиологической беременности. Возможно, это объясняется уменьшением его синтеза, ускорением метаболизма или связыванием со специфическими рецепторами. Электронно-микроскопические исследования выявили плохо развитый эндоплазматический ретикулум юкстагломерулярного аппарата почек у женщин с гестозом. Это приводит к уменьшению синтеза ренина и, следовательно, АТ II при гестозе.

Несмотря на повышение чувствительности к АТ II, роль его в развитии артериальной гипертензии при гестозе пока остается непонятной. Внедрение

в клиническую практику в начале 70-х годах XX в. ингибиторов АПФ не привело к ожидавшейся революции в интенсивной терапии тяжелых форм гестоза. Эффект от применения эналаприла не отличается у крыс с нормально протекающей беременностью и у крыс с редукцией маточно-плацентарного кровотока. Возможно, РААС не играет ключевой роли в развитии артериальной гипертензии при гестозе, однако вследствие прогрессирования эндотелиальной дисфункции компоненты РААС также включаются в патогенез гестоза.

### ***Эндотелиальная дисфункция и эндотелин-1***

Эндотелин-1 (ЕТ-1) является самым мощным эндогенным вазоконстриктором. Он появляется в больших количествах в плазме при заболеваниях, сопровождающихся поражением эндотелия и коагулопатией — например, при септическом шоке. При гестозе уровень эндотелина в плазме в 2–3 раза выше, чем при неосложненной беременности. Роль эндотелина в развитии гестоза была установлена с помощью многочисленных экспериментальных моделей. Так, у беременных крыс с редукцией маточно-плацентарного кровотока наблюдается усиление синтеза предшественника эндотелина в мозговом и корковом веществе почек по сравнению с крысами с физиологической беременностью [Alexander V.T. et al., 2001]. Длительное применение антагониста рецепторов эндотелина типа А приводит к значительному снижению АД у беременных крыс с компрессией *a. uterine* и не оказывает подобного эффекта у крыс с нормально протекающей беременностью [Granger J.P. et al., 2001].

Синтез ЕТ-1 активируется под действием гипоксии и оксидативного стресса. В плаценте предшественник ЕТ-1 синтезируется в эндотелиальных клетках ворсин, но не трофобласта. Однако источником повышенной генерации ЕТ-1 является не плацента, а подвергшиеся системной активации эндотелиальные клетки материнского организма.

Уровень ЕТ-1 при гестозе значительно возрастает только на поздних сроках гестации. Вероятнее всего, увеличение продукции эндотелина не является ключевой причиной эндотелиальной дисфункции, а создает условия для прогрессирования патологического процесса. Так, даже базальный уровень эндотелина-1 потенцирует действие других вазоконстрикторов. При гестозе это имеет огромное значение в связи с увеличением чувствительности ко всем прессорным агентам. Более того, ЕТ-1 является мощным вазоконстриктором маточно-го и почечного сосудистого ложа.

### ***Значение тромбина и рецепторов, активируемых протеазами, в патогенезе гестоза***

При гестозе выявляется повышение уровня тромбина, тогда как содержание его важнейшего ингибитора — АТ III значительно снижается. Тромбин является активатором процессов коагуляции, мощнейшим агонистом тромбоцитов, регулятором процессов воспаления. Тромбин активирует взаимодействие эндотелия с лейкоцитами за счет индукции экспрессии Р-селектина на эндотелии, стимулирует хемотаксис макрофагов и нейтрофилов, обладает митогенной активностью по отношению к эндотелию, фибробластам и ГМК.

Важную роль в регуляции процессов коагуляции и воспаления играют PARs. Рецептор представляет собой трансмембранный рецептор, связанный с G-протеином. Под действием сериновых протеаз происходит отщепление фрагмента экстрацеллюлярной части рецептора с образованием новой N-концевой после-

довательности, что приводит к аутоактивации PARs. Выделяют три изоформы PARs: PAR-1 — обнаруживается на эндотелии и тромбоцитах; PAR-2 — исключительно на эндотелии; PAR-3 — экспрессируется клетками миелоидного ряда. PAR-1 и PAR-3 служат рецепторами тромбина; PAR-2, а также PAR-1 активируются комплексом TF—VIIa и фактором Ха.

Связывание тромбина с PAR приводит к изменению экспрессии в эндотелии как прокоагулянтных, так и антикоагулянтных субстанций, таких как TE, PAI-1, NO, PAF, ET-1 и PGI<sub>2</sub>. Повышение экспрессии PARs на эндотелиоцитах может служить маркером эндотелиальной дисфункции.

Исследования J.R. Steinert и соавт. (2002) показали, что плацентарные факторы регулируют экспрессию PARs на эндотелии при гестозе и не оказывают влияния на продукцию этих рецепторов при физиологической беременности. При гестозе уровень PAR-1 на эндотелии значительно превышает таковой при нормальной беременности, а экспрессия PAR-2 обнаруживается исключительно при гестозе.

При стимуляции PAR-2 усиливается продукция макрофагами активных радикалов кислорода, молекул адгезии и провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8), активация взаимодействия лейкоцитов с эндотелием, усиление адгезии и миграция лейкоцитов. В свою очередь, эти провоспалительные цитокины усиливают экспрессию PAR-2 на эндотелии и продукцию тромбина моноцитами. В опытах на крысах и на изолированных пупочных венах человека показано, что в результате активации PAR-2 развивается вазоконстрикция [Saifeddine M. et al., 2000].

Интересно, что на нейтрофилах экспрессия PAR-2 обнаруживается в равной степени у небеременных женщин, при нормальной беременности и при гестозе [Wang Y. et al., 2002]. PAR-1 выявляются на нейтрофилах только у беременных женщин, как при неосложненной беременности, так и при гестозе. Функциональная роль PARs на лейкоцитах остается пока неразгаданной. Вероятно, лейкоциты принимают участие в активации коагуляции при беременности. Возможно также, что повышение экспрессии PARs на лейкоцитах является частью компенсаторной реакции организма в условиях повышенной активности процессов коагуляции, характерной для беременности, и служит для нейтрализации повышенного уровня тромбина.

#### ***Значение факторов роста в патогенезе гестоза***

Одним из возможных ответов эндотелиальных клеток на повреждение является высвобождение различных митогенных субстанций. Недавно было показано повышение митогенной активности плазмы у беременных с гестозом. Одним из факторов, источником которого является плацента и который способствует развитию эндотелиальной дисфункции, характерной для нормальной беременности и чрезмерно выраженной в условиях гестоза, является растворимый рецептор для сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFRR-1) или, как его еще называют, sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа). Он связывается с сосудистым эндотелием и с плацентарными факторами роста и нейтрализует их ангиогенную активность. VEGF является важнейшим фактором, обеспечивающим нормальное формирование и функционирование эндотелия, таким образом, системное ингибирование VEGF может приводить к генерализованной эндотелиальной дисфункции. Так, в клинических исследованиях при использовании sFlt-1 для лечения некоторых злокачественных заболеваний

частым побочным эффектом были гипертензия и протеинурия, т.е. симптомы, характерные для гестоза [Kabbinavar F. et al., 2003]. При введении sFlt-1 крысам происходят характерные для гестоза изменения в почках — эндотелиоз гломерул [Maynard S.E. et al., 2003].

Общий уровень VEGF во время беременности не изменен, а уровень свободного VEGF снижен. При этом наблюдается увеличение концентраций sFlt-1. Источником sFlt-1, с одной стороны, является плацента, а с другой — активированный в условиях гестоза эндотелий и моноциты. С этой точки зрения, интересна парадоксальная защитная роль курения при гестозе, сведения о которой появились более 40 лет назад. Возможно, это связано со снижением уровня sFlt-1 у курящих женщин по сравнению с не курящими [Belgore F.M. et al., 2000].

#### *Участие тромбоцитов в развитии синдрома системного воспалительного ответа при гестозе*

Нарушения в тромбоцитарном звене системы гемостаза играют важную роль в патогенезе гестоза. Признаки активации тромбоцитов обнаруживаются при гестозе уже со II триместра беременности. При этом выявляется увеличение экспрессии молекул адгезии на тромбоцитах, повышение метаболитов ТХА<sub>2</sub> в моче. В связи с усилением дегрануляции тромбоцитов увеличивается уровень 3-тромбомодулина в плазме крови.

При гестозе время жизни тромбоцитов существенно снижено, что может способствовать развитию тромбоцитопении. Кроме того, повышение размера тромбоцитов при гестозе также свидетельствует об их ускоренном метаболизме и быстром разрушении.

У женщин, у которых впоследствии наблюдалось развитие гестоза, на ранних сроках беременности выявляется увеличение экспрессии PECAM-1 (тромбоцитарной эндотелиальной молекулы адгезии) [Granger J.P. et al., 2001]. Повышение экспрессии P-селектина при гестозе обнаруживается уже на 14-й неделе беременности и может иметь большое значение для прогнозирования течения беременности. P-селектины обеспечивают взаимодействие активированных тромбоцитов с моноцитами, ПЯЛ и некоторыми Т-лимфоцитами. Взаимодействие тромбоцитов и лейкоцитов играет важную роль в регуляции процессов коагуляции и воспаления.

При взаимодействии P-селективов активированных тромбоцитов с лейкоцитами индуцируется транслокация фактора NF-κB в ядро и связывание его с промоторным участком определенных генов. В результате увеличивается экспрессия провоспалительных цитокинов (TNF-α, ИЛ-1β), хемоаттрактантов (ИЛ-8, MCP-1), тканевого фактора, различных молекул адгезии. Повышение уровня P-селектина и агрегатов тромбоцитов с лейкоцитами также было выявлено у пациентов с септическим шоком, нестабильной стенокардией.

### **5.12.6. ГЕСТОЗ И ДВС-СИНДРОМ**

При физиологической беременности активируются процессы коагуляции и тромбоцитарного звена гемостаза, однако интенсивность этих процессов значительно возрастает при гестозе, особенно при его крайне тяжелой форме — HELLP-синдроме. Сходные изменения наблюдаются, в частности, и при септическом шоке. При неосложненной беременности активация свертывающей системы крови носит адаптивное значение. Изменения в системе гемостаза



призваны защитить организм женщины от кровопотери при родах. При гестозе адаптивное значение этого процесса утрачивается и развертывается клиническая картина ДВС-синдрома.

Интенсивное изучение роли ДВС-синдрома при гестозе началось после опубликования работ F.W. Page и D. McKay (1953), посвященных выяснению роли распространенного фибринирования в патогенезе эклампсии.

При гестозе происходит постоянная активация тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев системы гемостаза с развитием хронически текущего ДВС-синдрома, который является одной из главных причин интравиллезного тромбоза, нарушения маточно-плацентарного кровотока, возникновения фетоплацентарной недостаточности и нарушения функций различных органов. В результате генерализованного спазма артериол и образования тромбоцитарно-фибриновых микротромбов происходит блокада микроциркуляторного русла и нарушение транскапиллярного обмена, развивается гипоксия. Эти процессы приводят к формированию мультиорганных повреждений.

#### ***Патологоанатомическая картина гестоза***

Морфологические изменения почек, печени, легких, мозга, плаценты у женщин, страдающих гестозом и эклампсией, напоминают изменения в органах при кровотечении, септическом шоке и являются морфологическим субстратом ДВС-синдрома.

По данным патологоанатомического исследования погибших от эклампсии, одним из наиболее часто повреждаемых органов является печень. Характерно увеличение ее объема, некротические изменения паренхимы, коагуляционный некроз периферии органа, надрывы серозной капсулы, кровоизлияния под фиброзной оболочкой, малокровие сосудов и скопление фибриновых микротромбов в синусоидах.

При тяжелых формах гестозов происходит окклюзия гломерул, их приводящих и отводящих артериол фибриновыми сгустками, набухание эндотелиальных клеток, вплоть до обструкции просвета. Электронно-микроскопические исследования выявляют в протоплазме эндотелия вакуолизацию и образование электронно-плотных частиц. С помощью иммунофлюоресцентного метода установлена идентичность электронно-плотных участков цитоплазмы новообразованным нитям фибрина. Отмечено, что часто поражаются прекапиллярные артериолы почек, в них наблюдается тромбоз с последующим кровоизлиянием. В корковом веществе почек также обнаруживаются мелкоклеточные кровоизлияния. Кроме того, присутствие в крови высокомолекулярных полимеров белковой природы может приводить к феномену серозного воспаления, являющемуся основой дальнейших морфологических изменений тканей.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что инфузия РКМФ и ПДФ даже в условиях гепаринизации вызывает окклюзию почечных гломерул этими комплексами. Такие нарушения приводят к изменению фильтрации, реабсорбции и секреции веществ почкой, что является одной из причин дальнейшего развития кардинальных симптомов нефропатии беременных. Двусторонний некроз коры почек, осложняющий иногда течение тяжелых форм нефропатии, является классическим морфологическим подтверждением наличия ДВС-синдрома при данном патологическом процессе.

При морфологическом исследовании легких умерших больных с тяжелой формой гестоза микротромбы в сосудистом русле обнаружены не всеми авто-

рами. Однако результаты сканирования легких свидетельствуют о возможности обструкции капилляров легкого микротромбами.

Значительные изменения микроциркуляции были обнаружены в микросудах мозга. Описаны случаи возникновения тромбоцитарно-фибриновых микротромбов, паренхиматозных кровоизлияний в мозговое вещество, инфарктного размягчения мягкой мозговой оболочки и, что реже, внутрижелудочковых кровоизлияний. Эти изменения позволяют объяснить развитие клинических симптомов, характерных для эклампсии — приступов судорог, явлений «менингизма», мозговой комы и внезапную смерть. Отмечено сравнительно частое поражение средней доли гипофиза у больных, умерших от эклампсии.

Одна из характерных особенностей изменений плаценты у беременных с тяжелыми формами гестоза — ишемический, тромботический и склеротический процессы.

Синцитиотрофобласт играет роль сосудистого эндотелия; в месте малейшего повреждения его целостности происходит тромбирование. Синцитиотрофобласт отличается от эндотелиоцитов отсутствием активатора фибринолиза, что затрудняет лизис тромбов. Тромбоз может развиваться и при неповрежденном синцитиотрофобласте в результате гиперкоагуляции и стаза крови. При этом в синцитиотрофобласте наступают вторичные ишемические дегенеративные изменения. Кроме того, причиной появления фибриноидного материала в межворсинчатых пространствах может быть первоначальное возникновение фибриновидных нитей в клетках цитотрофобласта. Однако роль интервиллезного тромбоза в развитии гипоксии плода при гестозе требует дальнейшего изучения.

Морфологические изменения маточных сосудов характеризуются острым атерозом. В дальнейшем происходит острый фибриноидный некроз сосудистой стенки поврежденной артерии, формирование ее лимфоцитарной и моноцитарной инфильтрации, обструкция просвета сосуда тромбом, некротическими массами, отечными стенками. Эти изменения в сочетании с гиперплазией цитотрофобласта, облитерирующим эндартериитом плодовых сосудов ворсин с последующим фиброзом ворсин, избыточным образованием синцитиальных узлов и резко выраженным фибриноидным некрозом ворсин составляют комплекс морфологических изменений плаценты при гестозе. Следует отметить, что истинные инфаркты плаценты встречаются в 2 раза, а ретроплацентарная гематома — в 8 раз чаще, чем при нормальной беременности.

#### ***Гемостазиологические признаки ДВС-синдрома***

Характерными гемостазиологическими симптомами являются:

- ◆ тромбоцитопения;
- ◆ изменение содержания некоторых дериватов фибриногена и фибрина (мономеров фибрина ПДФ) в крови;
- ◆ микроангиопатическая анемия, возникающая вследствие механического разрушения эритроцитов в частично или полностью закупоренных фибриновыми сгустками терминальных сосудах и характеризующаяся насыщением плазмы свободным гемоглобином и билирубином.

Следует подчеркнуть, что если коагулограмма позволяет выявить коагулопатию потребления только у 10% женщин с гестозом, то более чувствительные методы обнаруживают признаки активации коагуляции практически в 100% случаев.

По мере увеличения тяжести гестоза повышается потенциал свертывания крови. Происходит нарастание гиперфибриногенемии, концентрации маркеров тромбинемии (комплексов ТАТ, фрагментов протромбина F1+2), активность плазменных факторов свертывания крови, на что указывает укорочение АЧТВ и АВР, характеризует активность факторов внутреннего пути свертывания крови. Одновременно происходит истощение и уменьшение активности антикоагулянтного звена гемостаза: уменьшается содержание АТ III и РС.

При гестозе обнаружено достоверное повышение РКМФ, ПДФ и Д-димера, что указывает на наличие ДВС-синдрома. Уровень Д-димера является хорошим прогностическим признаком нарастания тяжести гестоза. Была обнаружена корреляция между диастолическим давлением (ДАД) и уровнем Д-димера и обратная связь между уровнем Д-димера и массой тела новорожденных.

У новорожденных, матери которых страдали гестозом средней или тяжелой степени, выявлена активация системы гемостаза и текущего ДВС-синдрома. Об этом свидетельствует высокий уровень ПДФ (> 20 мкг/мл), сочетающийся с гиперфибриногенемией (> 35 г/л) и снижением концентрации АТ III в плазме (< 45%). Важнейшей причиной данного явления, вероятно, является микротромбоз спиральных артерий.

Вовлечению прокоагулянтного звена системы гемостаза в процесс развития ДВС-синдрома предшествуют изменения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов. По мере нарастания тяжести гестоза одновременно происходит активация тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев системы гемостаза. При крайне тяжелых формах гестоза (эклампсия, HELLP-синдром) развивается коагулопатия и тромбоцитопатия потребления, характеризующаяся гипокоагуляцией, гипоагрегацией и тромбоцитопенией.

Таким образом, при гестозе в результате активации системного воспалительного ответа происходит постоянная активация коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза с развитием хронического ДВС-синдрома и формированием мультиорганных повреждений.

### 5.12.7. ОТДАЛЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ ГЕСТОЗА

*Является ли гестоз фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний?*

Интерес к отдаленным последствиям гестоза у беременных начал проявляться уже в 60-х годах XX в., когда было замечено, что спустя много лет после беременности, осложнившейся гестозом, у женщины повышается риск артериальной гипертензии.

L.S. Chesley, с 1930 г. на протяжении 47 лет наблюдавший пациенток с преэклампсией, пришел к заключению, что у женщин, однократно перенесших гестоз во время первой беременности, повышения риска ССЗ не происходит. Однако у женщин, у которых гестоз появился и при последующих беременностях, гораздо более высок риск сердечно-сосудистой патологии. L.S. Chesley сделал также вывод о том, что гестоз не является фактором риска ССЗ, однако если он развился не только во время первой, но и при последующих беременностях, то это свидетельствует о скрытой патологии сердечно-сосудистой системы. В последующих исследованиях, например проведенных В. Sibai (1986), выводы L.S. Chesley подтвердились.

Сегодня считается, что риск сердечно-сосудистых осложнений у женщин, перенесших гестоз, выше, чем у здоровых женщин. Это связано с наличием общих факторов риска гестоза и сердечно-сосудистых заболеваний. Относительный риск заболеть артериальной гипертензией у таких женщин выше в 2,35 раза, инфарктом миокарда — в 2,24 раза, ИБС — в 1,65 раза и нестабильной стенокардией — в 1,53 раза по сравнению с женщинами с неосложненной беременностью в анамнезе. У женщин с такими факторами риска в анамнезе, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, у которых гестоз развивался во время первой беременности, это осложнение, скорее всего, появится и при последующих беременностях. Так, у женщин с ожирением риск гестоза при последующей беременности в 2,3–5,5 раза выше. Высока вероятность (до 55%) развития в дальнейшем артериальной гипертензии и при рано начавшемся (до 28 нед.) гестозе. Интересно, что у женщин с нормальным АД во время беременности значительно ниже риск артериальной гипертензии, чем у нерожавших.

В связи с тем, что ССЗ занимают первое место среди причин смертности, интерес к их изучению постоянно растет. Поскольку в последние годы прослеживается неуклонная тенденция к увеличению заболеваемости гестозом, этим прогностически важным фактором риска сердечно-сосудистой патологии у женщин пренебрегать нельзя. Гестоз требует пристального внимания представителей различных медицинских специальностей.

### **Выводы**

Итак, подведем некоторые итоги, исходя из современных данных, касающихся патогенеза гестоза.

В настоящее время гестоз рассматривается как системное мультифакториальное заболевание, характеризующееся эндотелиальной дисфункцией, вазоспазмом, активацией окислительных и дефицитом антиоксидантных механизмов, гиперлипидемией и гиперкоагуляцией.

Ведущее значение в патогенезе гестоза принадлежит эндотелиальной дисфункции, которая обуславливает клиническую картину гестоза: отеки, протеинурия, гипертензия, активация коагуляции.

Исследования, посвященные проблеме гестоза, а также более глубокое понимание механизмов воспаления позволяют предположить, что 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).

Несмотря на многочисленные исследования и клинические наблюдения, этиология гестоза остается неизвестной. Среди множества факторов развития гестоза называют такие, как генетическая предрасположенность, иммунологический конфликт с «полуаллотрансплантатным» плодом, гиперплацентоз, старший возраст и сопутствующие заболевания (сахарный диабет, атеросклероз), приобретенные (АФС) и генетически обусловленные тромбофилии, социально-экономические факторы (рис. 5.8). Становление гестоза происходит на ранних сроках беременности: ряд предрасполагающих факторов приводит

к нарушению инвазии трофобласта, развитию недостаточности маточно-плацентарного кровотока и ишемии плаценты.

Таким образом, основными составляющими патогенеза гестоза являются:

- ◆ ишемия плаценты, развивающаяся вследствие нарушения процессов плацентации;
- ◆ тотальная эндотелиальная дисфункция 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 до конца не изучено. Предполагается, что оксидативный стресс плаценты приводит к активации системного воспаления в материнском организме

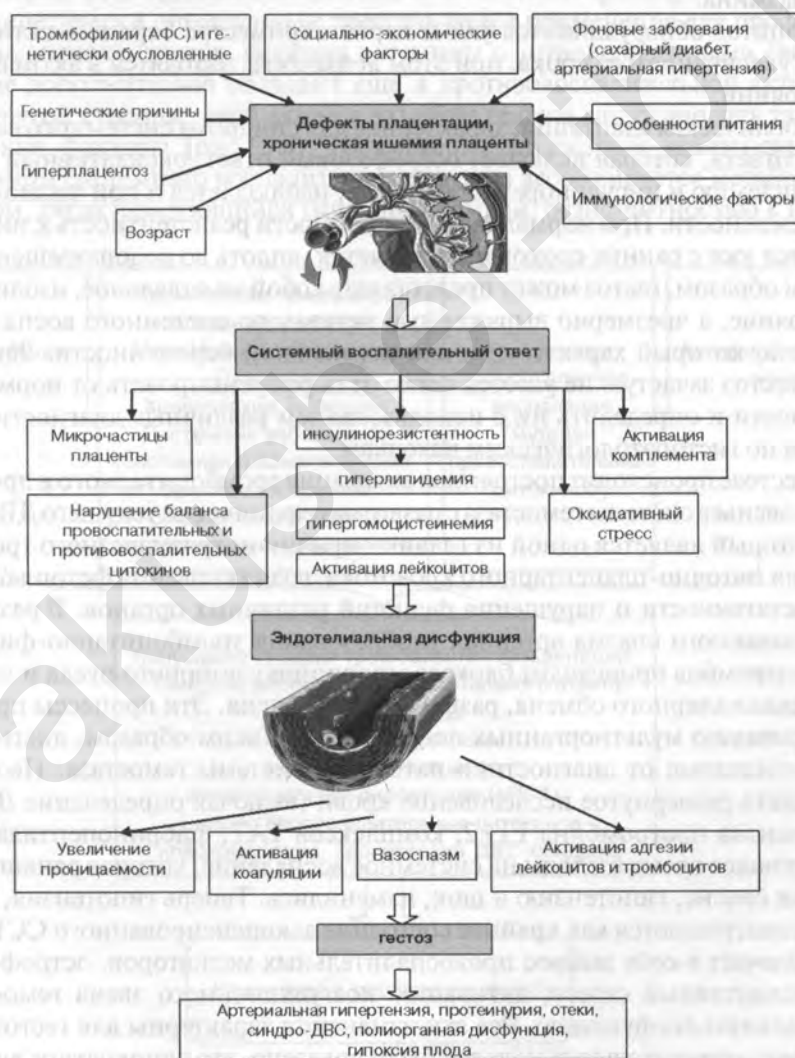


Рис. 5.8. Патогенез гестоза

за счет нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов, активации лейкоцитов. Ишемия плаценты, активированные лейкоциты, изменения липидного спектра, гипергомоцистеинемия, характерные для беременных с гестозом, приводят к развитию оксидативного стресса в организме матери, который неотделим от процессов воспаления.

Даже нормальная беременность характеризуется умеренно выраженным воспалительным ответом, который начинает проявляться еще до имплантации в лютеиновую фазу менструального цикла и постепенно активизируется с увеличением срока беременности.

Многие изменения, которые рассматриваются как физиологические во время беременности, ассоциируются с острофазовым ответом и включают снижение уровня альбумина в плазме крови и повышение уровня плазминогена, PAI-1, церулоплазмينا.

Лейкоцитоз обнаруживается уже в первом триместре беременности и возрастает с увеличением ее срока, при этом лейкоциты находятся в активированном состоянии.

Метаболическая адаптации, характерная для синдрома системного воспалительного ответа, которая включает острофазовый ответ, оксидативный стресс, гиперлипидемию и инсулинорезистентность, наблюдается и при физиологической беременности. При нормальной беременности резистентность к инсулину развивается уже с ранних сроков и сохраняется, вплоть до родоразрешения.

Таким образом, гестоз может представлять собой не отдельное, изолированное состояние, а чрезмерно выраженную активацию системного воспалительного ответа, который характерен и для нормальной беременности. Вероятно, поэтому гестоз зачастую не удается четко отдифференцировать от нормальной беременности и определить ни с использованием различных диагностических тестов, ни по гистопатологическим находкам.

При гестозе происходит постоянная активация тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев системы гемостаза с развитием хронически текущего ДВС-синдрома, который является одной из главных причин интравиллезного тромбоза, нарушения маточно-плацентарного кровотока, возникновения фетоплацентарной недостаточности и нарушения функций различных органов. В результате генерализованного спазма артериол и образования тромбоцитарно-фибриновых микротромбов происходит блокада микроциркуляторного русла и нарушение транскапиллярного обмена, развивается гипоксия. Эти процессы приводят к формированию мультиорганных повреждений. Таким образом, диагностика гестоза неотделима от диагностики патологии системы гемостаза. Необходимо проводить развернутое исследование крови (включая определение Д-димера, фрагментов протромбина F1+2, комплексов ТАТ, фибринопептида А, В).

В настоящее время взгляды на системное воспаление, которое раньше определяли как сепсис, гипотензию и шок, изменились. Теперь гипотензия, сепсис и шок рассматриваются как крайнее состояние декомпенсированного ССВО, который включает в себя выброс провоспалительных медиаторов, острофазовый ответ, оксидативный стресс, активацию коагуляционного звена гемостаза и эндотелиальную дисфункцию. Все эти изменения характерны для гестоза. При помощи экспериментальных моделей было показано, что однократное введение провоспалительного стимулятора, например эндотоксина или TNF- $\alpha$ , сопро-

вождается возникновением гипертензии и протеинурии, которые сохраняются до конца гестационного срока, при этом подобных изменений не наблюдается при введении этих веществ небеременным животным [Alexander B. T. et al., 2002]. Сепсис, характеризуется лихорадкой, что не является характерным проявлением гестоза. Тем не менее, температура чаще повышается в родах у женщин с гестозом, чем при физиологических родах [Impey L. et al., 2001]. В условиях гестоза не происходит столь же мощного подавления Th-1-ответа, как при нормальной беременности, что может свидетельствовать о частичной активации иммунной системы матери в отношении полужеродного плода [Saito S. et al., 1999].

Оксидативный стресс неразрывно сопровождает системное воспаление. Наряду с активацией системного воспалительного ответа в условиях гестоза характерна активация оксидативного стресса, которой не ограничивает лишь плацентой, а охватывает весь организм женщины. С этой точки зрения, обнадеживающим и патогенетически оправданным представляется применение для профилактики гестозов антиоксидантов, включая витамины с антиоксидантными свойствами, которые дополнительно обладают еще и противовоспалительной активностью.

С другой стороны, свой вклад в развитие гестоза могут вносить также и материнские факторы (рис. 5.9). Например, с подострым компенсированным синдромом системного воспалительного ответа ассоциируется метаболический синдром, характеризующийся гиперлипидемией, резистентностью к инсулину,



Рис. 5.9. Взаимодействие различных патогенетических факторов при формировании гестоза

эндотелиальной дисфункцией, склонностью к гиперкоагуляции, ожирением, артериальной гипертензией. Жировая ткань сама по себе является активным эндокринным органом и источником различных медиаторов воспаления, включая TNF- $\alpha$ . Таким образом, гестоз складывается из сочетания и взаимного усиления плодово-плацентарных и материнских факторов.

Учитывая роль свертывающей системы крови и процессов воспаления, крайне интерес представляет механизм действия низкомолекулярного гепарина, эффективность которого была показана как для профилактики, так и для лечения гестозов.

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. 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. 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- $\alpha$ . НМГ способен подавлять экспрессию TF, индуцированную под влиянием провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ). Ключевым этапом воспалительного ответа является взаимодействие лейкоцитов при помощи P-селектинов с сосудистой стенкой. Показано, что гепарин обладает способностью блокировать такое взаимодействие, что еще раз подтверждает наличие у данного препарата противовоспалительных свойств. Интересно, что, по последним данным, НМГ обладает большей противовоспалительной активностью по сравнению с НГ. Так, в экспериментальном исследовании A. Vignoli и соавт. (2006) далтепарин в большей степени, чем НГ препятствовал экспрессии TF в культуре эндотелиальных клеток под действием компонента клеточной стенки бактерий липополисахарида, и в отличие от НГ способствовал экспрессии тромбомодулина.

На рисунке 5.10 обобщены современные представления о механизме действия НМГ.

Несмотря на многочисленность исследований, причины и механизмы развития гестоза во многом остаются загадкой. Ряд исследований свидетельствует о том, что процессы воспаления могут играть ключевую роль на самых начальных этапах патогенеза гестоза, участвуя в регуляции плацентации. Так, по данным S. Bretelle и соавт. (2004), для гестоза характерно появление большого числа активных макрофагов в децидуальной оболочке, которые активируют апоптоз трофобласта, способствуя массивному выбросу в организм матери апоптозных телец, несущих чужеродные антигены плода и обладающих значительным прокоагулянтным и провоспалительным потенциалом. Однако для определения роли процессов воспаления в развитии нарушений плацентации необходимы дальнейшие исследования. Кроме того, сегодня существует огромный разрыв между теоретическими знаниями о патогенезе гестоза и терапевтическими воз-



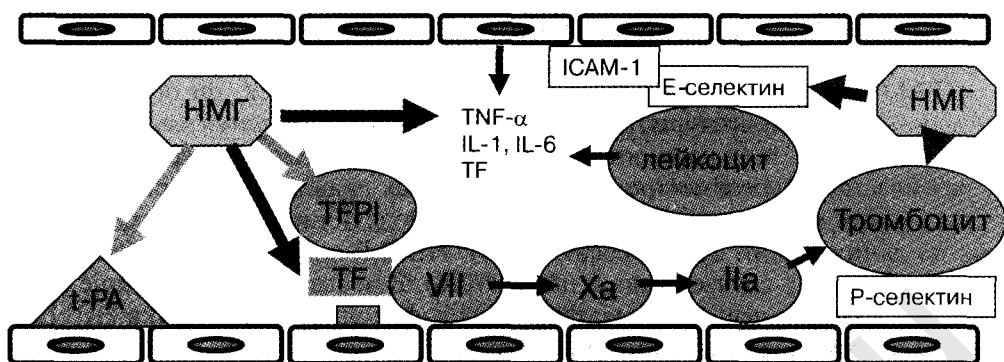


Рис. 5.10. Современные представления о механизме действия НМГ: антикоагулянтные и противовоспалительные свойства НМГ

возможностями. Современные методы лечения гестоза, в основном, носят симптоматический характер, применяются при уже развившейся клинической картине заболевания и не устраняют его причину. Дальнейшее изучение проблем гестоза должно быть направлено на выяснение его этиологии и патофизиологии и разработку методов ранней диагностики и профилактики этого тяжелейшего осложнения беременности.

#### Механизмы действия НМГ:

1. Антикоагулянтной эффект достигается за счет:
  - анти-Ха-активности и антитромбиновой активности;
  - высвобождение TFPI.
2. Механизмы противовоспалительной активности:
  - ингибирование лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий;
  - антицитокиновые свойства (подавление экспрессии TNF-α);
  - подавление экспрессии TF на эндотелии.
3. Активация фибринолиза:
  - увеличение синтеза тканевого активатора плазминогена (t-PA) TFPI;
  - подавление активации тромбоцитов за счет супрессии высвобождения vWF.

### 5.13. HELLP-СИНДРОМ И СИНДРОМ СИСТЕМОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

В 1954 г. Pritchard и соавт. впервые описали три случая гестоза, при которых наблюдался внутрисосудистый гемолиз, тромбоцитопения и нарушение функции печени. В 1976 г. Pritchard описал 95 женщин с гестозом, у 29% из которых наблюдалась тромбоцитопения, а у 2% — анемия. В это же время Goodlin описал 16 женщин с тяжелым гестозом, сопровождавшимся тромбоцитопенией и анемией, и назвал данное заболевание «великим подражателем», т. к. проявления гестоза могут быть необычайно разнообразны. Термин «HELLP-синдром» (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets) впервые был введен в клиническую практику Weinstein в 1982 г. для обозначения чрезвычайно прогрессирующей формы гестоза, сопровождающейся развитием микроангиопатического

гемолиза, тромбоцитопенией и повышением концентрации печеночных ферментов.

HELLP-синдром у беременных с гестозами встречается, по обобщенным данным мировой литературы, в 2–20% случаев и характеризуется высокой материнской (3,4–24,2%) и перинатальной (7,9%) смертностью. Заболевание обычно развивается в III триместре беременности (как правило, при сроке 35 нед.), а также может возникнуть в послеродовом периоде нормальной беременности. Так, по данным В.М. Sibai и соавт. (1993), HELLP-синдром может развиваться как до родов (30% случаев), так и после (70%). В последнем случае выше риск развития острой почечной и дыхательной недостаточности. Признаки HELLP-синдрома могут появиться в течение первых 7 сут после родов, наиболее часто проявляются в течение первых 48 ч.

HELLP-синдром чаще наблюдается у повторнородящих с гестозами, у женщин в возрасте старше 25 лет, имеющих осложненный акушерский анамнез. Имеются данные о возможной наследственной предрасположенности к развитию данного синдрома. Чаще HELLP-синдром встречается среди белой и китайской, намного реже (почти в 2,2 раза) среди восточно-индийской популяции.

#### ***Клиническая картина***

Помимо таких общих проявлений гестоза, как отеки, протеинурия, гипертензия, HELLP-синдром характеризуется гемолизом, тромбоцитопенией, повреждением 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. 5.20). Первоначальные проявления неспецифичны: головная боль, утомление, недомогание, тошнота, рвота, боль в животе и, особенно, в области правого подреберья. Ранними клиническими симптомами могут быть тошнота и рвота (86% случаев), боль в эпигастральной области и в правом подреберье (86%), выраженные отеки (67%). Наиболее характерными проявлениями являются 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. Могут отмечаться нарушения зрения, отслойка сетчатки и кровоизлияния в стекловидное тело.

Одним из признаков развивающегося HELLP-синдрома может быть гепатомегалия и признаки раздражения брюшины. Раздражение диафрагмального нерва увеличивающейся печенью может вызвать распространение боли в области перикарда, плевры и плеча, а также желчного пузыря и пищевода.

Часто лабораторные изменения при HELLP-синдроме появляются задолго до описанных жалоб и клинических проявлений. Одним из основных и первых симптомов HELLP-синдрома является гемолиз (микроангиопатическая гемолитическая анемия), который определяется при наличии в мазке периферической крови сморщенных и деформированных эритроцитов, фрагментов эритроцитов (шистоцитов), полихромазии. Причиной гемолиза является разрушение эритроцитов при их прохождении через суженные микрососуды с поврежденным эндотелием и фибриновыми отложениями. Фрагменты эритроцитов скаплива-

Таблица 5.20

## Симптомы HELLP-синдрома

Симптомы	Проявления
Специфические	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Гемолиз</li> <li>◆ Увеличение печеночных ферментов</li> <li>◆ Тромбоцитопения</li> </ul>
Неспецифические	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Головная боль</li> <li>◆ Утомление</li> <li>◆ Недомогание</li> <li>◆ Тошнота, рвота</li> <li>◆ Боль в животе, в правом подреберье</li> </ul>
Характерные	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Желтуха</li> <li>◆ Рвота с кровью</li> <li>◆ Кровоизлияния в местах инъекций</li> <li>◆ Нарастающая печеночная недостаточность</li> <li>◆ Судороги</li> </ul>

ются в спазмированных сосудах с выделением веществ, способствующих агрегации. Разрушение эритроцитов приводит к увеличению содержания в крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и непрямого билирубина. Накоплению последнего способствует также гипоксия, развивающаяся в результате гемолиза эритроцитов и ограничивающая активность ферментов гепатоцитов. Избыток непрямого билирубина обуславливает окрашивание кожи и слизистых оболочек.

Нарушение кровотока во внутривенных сосудах из-за отложения в них фибрина и развитие гипоксии приводят 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. Тонус печеночной артерии восстанавливается в раннем послеродовом периоде, в то время как портальный кровоток, в норме обеспечивающий 75% печеночного кровотока, из-за отложений фибрина восстанавливается гораздо медленнее.

Вследствие обструкции кровотока и дистрофически измененных гепатоцитов наступает перерастяжение глиссоновой капсулы, что ведет к появлению типичных жалоб на боль в правом подреберье, в эпигастрии. Повышение внутривенного давления может привести к возникновению субкапсулярной гематомы печени и к разрыву последней при малейшем механическом воздействии (повышение внутрибрюшного давления при родах через естественные родовые пути, пособие по Кристеллеру и т. д.). Спонтанный разрыв печени является редким, но тяжелым осложнением при HELLP-синдроме. По данным мировой литературы, разрыв печени при HELLP-синдроме встречается с частотой 1,8%, при этом показатель материнской смертности составляет 58–70%.

Тромбоцитопения при HELLP-синдроме вызвана истощением тромбоцитов вследствие образования микротромбов при повреждении эндотелия и пот-

реблением тромбоцитов в процессе ДВС. Характерно уменьшение времени полужизни тромбоцитов. Обнаружение повышенного уровня предшествующих тромбоцитов в периферической крови свидетельствует о перераздражении тромбоцитарного роста.

Лабораторные изменения максимально проявляются в послеродовом периоде (в течение первых 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 гестоза регресс клинико-лабораторных симптомов происходит в течение первых суток послеродового периода. Кроме того, в отличие от тяжелой формы гестоза, наиболее часто встречающейся у первородящих, среди больных с 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. M.G. Van Pampus и соавт. (1998) сообщают о возникновении тяжелых осложнений (эклампсия, ПОНРП, ишемия головного мозга) в 10% случаев при ELLP-синдроме и в 24% случаев при HELLP-синдроме. Правда, другие исследования не подтверждают различий в исходах при ELLP- и HELLP-синдроме.

Классическая триада симптомов гестоза (гипертензия, протеинурия, отеки) при HELLP-синдроме имеет место только в 40–60% случаев. Так, только у 75% женщин с HELLP-синдромом уровень АД превышает 160/110 мм рт.ст., а у 15% пациенток выявляется ДАД ниже 90 мм рт.ст. У 9% женщин обнаруживается протеинурия легкой степени, а у 16% пациенток она не выявляется вовсе [O'Brien J.M. et al., 2005]. Таким образом, врач должен быть готов к тому, что HELLP-синдром может развиваться у женщин без явных признаков тяжелого гестоза. Особую настороженность должны вызывать жалобы на боль в правом подреберье.

Исключительно высок процент материнских и перинатальных осложнений HELLP-синдрома: острый ДВС-синдром, острая почечная недостаточность, отек легких, субкапсулярная гематома печени, послеродовые кровотечения, смертельный исход.

По обобщенным данным R.S. Egerman и соавт. (1999), материнская смертность при HELLP-синдроме составляет 11%, хотя, согласно более ранним данным В.М. Sibai и соавт., она достигает 37%. Перинатальные осложнения обусловлены тяжестью состояния матери, преждевременными родами (81,6%), внутриутробной задержкой развития плода (31,6%). По данным С.М. Eeltnik 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 (11–36%), лейкопения (12–14%), анемия (10%), ДВС-синдром (11%), соматическая патология (58%), в 3–4 раза чаще наблюдается респираторный дистресс-синдром (36%), нестабильность сердечно-сосудистой системы (51%). Интенсивная терапия новорожденных должна с первых же часов включать профилактику и борьбу с коагулопатией. Тромбоцитопения

у новорожденных при HELLP-синдроме может привести к развитию у них кровоизлияний и поражений нервной системы. Согласно данным D. Abramović и соавт. (1999), проанализировавших 269 случаев беременностей, осложненных HELLP-синдромом, тяжелой формой гестоза и эклампсией, при своевременной диагностике и адекватном лечении уровень перинатальной смертности при HELLP-синдроме не превышает аналогичный показатель при тяжелой форме гестоза и эклампсии.

#### ***Патологоанатомическая картина***

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 в ткани поджелудочной железы, субкапсулярные гематомы и разрывы печени.

Классическим повреждением печени, связанным с HELLP-синдромом, является перипортальный или очаговый паренхиматозный некроз. Иммунофлюоресцентные исследования выявляют микротромбы и отложения фибрина в синусоидах. По данным J.R. 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 H. Minakami и соавт. (1988), исследовавших 41 образец печени умерших от HELLP-синдрома, гистологически различить острую жировую дистрофию печени (ОЖДП) и HELLP-синдром невозможно. Как 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 гестоза, HELLP-синдрома и ОЖДП. Последняя — относительно редкая патология, развивающаяся в III триместре беременности. При этой патологии, как и при HELLP-синдроме, необходимо экстренное родоразрешение, что значительно улучшает прогноз для матери и ребенка.

#### ***Основы патогенеза***

Этиология и патогенез HELLP-синдрома остаются не полностью изученными. В настоящее время ключевым звеном патогенеза HELLP-синдрома считается повреждение эндотелия и развитие микроангиопатии. Характерными особенностями HELLP-синдрома являются активация коагуляции с отложением фибрина в просвете сосудов, чрезмерная активация тромбоцитов, проявляющаяся в их ускоренном потреблении и развитии тромбоцитопении.

Появляется все больше данных, подтверждающих роль системного воспаления в патогенезе гестоза. 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 J.R. 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 (ИЛ-6, TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 и др.), что способствует прогрессированию воспалительного ответа. Дополнительным подтверждением роли воспаления в патогенезе HELLP-синдрома является обнаружение нейтрофильной инфильтрации ткани печени при иммунологическом исследовании.

Таким образом, ключевым этапом формирования HELLP-синдрома считается эндотелиальная дисфункция. 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 приводит к массивному выбросу вазоконстриктивных субстанций — ТХА<sub>2</sub>, 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 обуславливает практически все клинические проявления и тяжелые осложнения HELLP-синдрома: ПОНРП, внутриутробная гибель плода, акушерские кровотечения, субкапсулярная гематома печени, разрыв печени, кровоизлияние в мозг. Хотя наиболее часто при HELLP-синдроме изменения обнаруживаются в печени и почках, эндотелиальная дисфункция может развиваться и в других органах, что сопровождается развитием сердечной недостаточности, ОРДС, ишемии мозга.

Итак, гестоз уже сам по себе является проявлением полиорганной недостаточности, а присоединение HELLP-синдрома свидетельствует о крайней степени активации процессов системного воспаления и повреждения органов.

По данным С.А. Sullivan и соавт. (1994), исследовавших 81 женщину, перенесшую HELLP-синдром, последующая беременность в 23% случаев осложняется развитием гестоза или эклампсии, а в 19% случаев наблюдается рецидив HELLP-синдрома. Однако исследования В.М. Sibai и соавт. (1995), Chames и соавт. (2003) говорят о меньшем риске повторного развития HELLP-синдрома (4–6%). В.М. Sibai и соавт. свидетельствуют о более высоком риске преждевременных родов, СЗРП, невынашивания беременности, перинатальной смертности при последующих беременностях у женщин, перенесших HELLP-синдром. Довольно высокий риск рецидива HELLP-синдрома и развития осложнений при последующих беременностях свидетельствует о возможном наличии у таких женщин определенной наследственной предрасположенности. Так, по данным Т. Krauss и соавт. (1998), у женщин, перенесших HELLP-синдром, выявляется повышенная частота APC-R и мутации FV Leiden.

D. Schlembach и соавт. (2003) выявили, что мутация FV Leiden в 2 раза чаще встречается у женщин с HELLP-синдромом по сравнению со здоровыми беременными. Кроме того, сочетание HELLP-синдрома и тромбофилий ассоциировалось с более высоким риском СЗРП. G. Moessmer и соавт. (2005) описали развитие HELLP-синдрома у женщины с гомозиготной мутацией гена протромбина 20210A. При этом у ребенка этой женщины была обнаружена гетерозиготная му-

тация гена протромбина. Следует отметить, что частота мутации гена протромбина, тем более гомозиготная, в общей популяции невелика. HELLP-синдром также является довольно редким осложнением беременности (02–0,3%). Кроме того, взаимосвязь между тромбофилиями и повышенным риском HELLP-синдрома выявляется не во всех исследованиях. Однако наличие генетических тромбофилий, особенно в сочетании с аномалиями гемостаза у плода, может быть серьезным фактором риска коагулопатии (в частности, HELLP-синдрома) во время беременности. Так, поданным D. Schlembach и соавт. (2003), тромбофилия у плода может способствовать формированию микротромбов плаценты, нарушению плацентарного кровотока и возникновению СЗРП.

Altamira и соавт. (2005) описали женщину с HELLP-синдромом, осложнившимся инсультом, у которой была выявлена гетерозиготная мутация MTHFR и гена протромбина. Беременность сама по себе представляет состояние, характеризующееся гиперкоагуляцией и развитием субклинического системного воспаления. Так, по данным D.O. Wiebers и соавт. (1985), частота инсультов у небеременных женщин в возрасте от 15 до 44 лет составляет 10,7/1 000 000, тогда как при беременности риск инсульта возрастает в 13 раз. При наличии наследственно предсуществующих аномалий гемостаза (генетические тромбофилий, АФС) беременность может послужить триггерным фактором для чрезмерной активации процессов системного воспаления и развития коагулопатии, которые составляют патогенетическую основу целого ряда патологий: HELLP-синдрома, гестоза, эклампсии, ДВС-синдрома, СЗРП.

С одной стороны, HELLP-синдром может быть первым проявлением наследственно обусловленной патологии гемостаза, а с другой стороны, генетическое исследование на предмет выявления наследственных тромбофилий позволяет выделить женщин, входящих в группу риска по развитию осложненной беременности, которые требуют особого внимания врачей и специфической профилактики.

Развитие тромботической микроангиопатии (ТМА), помимо HELLP-синдрома, характерно и для тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), гемолитико-уремического синдрома (ГУС), а также является одним из проявлений КАФС. Это свидетельствует о едином механизме патогенеза этих заболеваний. Известно, что АФС ассоциируется с высокой частотой развития таких патологий беременности, как СЗРП, внутриутробная гибель плода, преждевременные роды, гестозы. Кроме того, рядом исследователей описаны случаи возникновения HELLP-синдрома у женщин с АФС, что лишний раз подтверждает роль патологии гемостаза как предрасполагающего фактора к возникновению HELLP-синдрома. M. Koenig и соавт. (2005) описали женщину с АФС, у которой беременность осложнилась развитием 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**

Диагностическими критериями HELLP-синдрома служат:

1. Тяжелая форма гестоза (преэклампсия, эклампсия).
2. Гемолиз (микроангиопатическая гемолитическая анемия, деформированные эритроциты).

3. Повышение билирубина более 1,2 мг/дл.
4. Повышение ЛДГ более 600 ЕД/л.
5. Увеличение печеночных ферментов — аминотрансфераз — аспартатаминотрансферазы (АСТ) более 70 ЕД/л.
6. Тромбоцитопения (количество тромбоцитов меньше  $100 \times 10^9/\text{л}$ ).
7. Гемостазиограмма:
  - удлинение показателя г+k тромбоэластограммы;
  - удлинение АЧТВ;
  - удлинение протромбинового времени;
  - повышение содержания Д-димера;
  - повышение содержания комплекса тромбин—АТ III;
  - снижение концентрации АТ III;
  - повышение уровня фрагментов протромбина;
  - снижение активности РС (57%);
  - циркуляция ВА.
8. Уровень суточной протеинурии.
9. Данные УЗИ печени.

Характерным признаком HELLP-синдрома является также снижение концентрации гаптоглобина меньше 0,6 г/л.

Martin и соавт. (1991) проанализировали 302 случая HELLP-синдрома и, исходя из выраженности тромбоцитопении, выделили три степени тяжести данного осложнения беременности: I степень —  $150-100 \times 10^9/\text{мл}$ , II степень —  $100-50 \times 10^9/\text{мл}$ , III степень — менее  $50 \times 10^9/\text{мл}$ .

Дифференциальную диагностику HELLP-синдрома нужно проводить, в первую очередь, с заболеваниями печени — острой жировой дистрофией печени, внутрпеченочной 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, СКВ. В 1991 г. R.C. Goodlin описал 11 случаев ошибочной диагностики HELLP-синдрома у женщин с острой кардиомиопатией, расслаивающейся аневризмой аорты, кокаиновой наркоманией, гломерулонефритом, гангренозным холециститом, СКВ и феохромоцитомой. Следовательно, при выявлении тромбоцитопении, микроангиопатической анемии и признаков цитолиза диагноз HELLP-синдрома может быть поставлен только при условии тщательной оценки клинической картины и исключения других причин указанных симптомов.

При подозрении на HELLP-синдром беременную необходимо госпитализировать в отделение интенсивной терапии (табл. 5.21).

#### **Принципы лечения**

Главной задачей лечения пациенток с преэклампсией является прежде всего безопасность матери и рождение жизнеспособного ребенка, состояние которого не потребует оказания длительной и интенсивной неонатальной помощи. Инициальным в лечении является госпитализация для оценки состояния беременной и плода. Последующая терапия должна быть индивидуальной,



Таблица 5.21

**Необходимый объем исследований при подозрении на HELLP-синдром**

<b>Исследуемые системы организма и функции органов</b>	<b>Исследование</b>
Гематологические	Гематокрит, тромбоциты, ПВ, АЧТВ, фибриноген, ПДФ, мазок красной крови, кровь и моча на свободный гемоглобин
Сердечно-сосудистая система	ЭКГ, ЭхоКГ
Функция печени	АСТ, АКТ, ЛДГ, ЩФ, билирубин (непрямой), глюкоза крови, УЗИ органов брюшной полости, КТ (при боли в эпигастриальной области и правом подреберье)
Функция поджелудочной железы	Амилаза плазмы
Функция почек	Диурез, мочевины, креатинин, мочевиная кислота
Фетоплацентарный комплекс	Мониторинг состояния плода, УЗИ

в зависимости от состояния женщины и плода, а также от 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 будут зависеть как от состояния беременной и плода при поступлении, так и от срока гестации.

Основная проблема в терапии HELLP-синдрома — флюктуирующее течение заболевания, непредсказуемое возникновение тяжелых осложнений у беременной 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, обусловлены развитием ДВС-синдрома; частота развития острой формы ДВС-синдрома достоверно повышается с увеличением временного интервала между постановкой диагноза и родоразрешением.

При HELLP-синдроме родоразрешение путем кесарева сечения проводят независимо от срока беременности.

Показаниями к экстренному родоразрешению являются:

- ◆ прогрессирующая тромбоцитопения;
- ◆ признаки резкого ухудшения клинического течения гестоза;
- ◆ 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 данных последних исследований показал, что агрессивная тактика приводит к достоверному снижению показателей материнской и перинатальной смертности. Роды через естественные родовые пути возможны лишь при достаточ-

ной зрелости шейки матки, тщательной оценке состояния плода и кровотока в пупочной артерии при доплерографическом 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 сотрудничестве с анестезиологом и неонатологом.

Принципы терапии включают восполнение ОЦК и восстановление микроциркуляции плазмозаменителями: гидроксиптилкрахмалом, альбумином, свежзамороженной плазмой. Применяется одноклассовая донорская эритроцитарная масса с целью ликвидации анемии ( $Hb < 70$  г/л). Проводится трансфузия тромбоцитарной массы при снижении уровня тромбоцитов до 40 000/мкл и меньше. При прогрессировании полиорганной недостаточности с признаками функциональной декомпенсации печени, почек эффективны гемодиализация, гормональная терапия кортикостероидами, антибактериальная терапия. Индивидуально назначается антигипертензивная терапия (табл. 5.22).

Борьба с ДВС-синдромом в сочетании с детоксикационной терапией осуществляется путем проведения лечебного дискретного плазмафереза с замещением 100% ОЦК свежзамороженной донорской плазмой в эквивалентном объеме, а при гипопроотеинемии — с надтрансфузией. Применение плазмафереза в комплексе интенсивной терапии HELLP-синдрома позволило снизить материнскую смертность при этом осложнении с 75 до 3,4–24,2%.

Таблица 5.22

### Принципы терапии HELLP-синдрома

Принципы терапии	Конкретные меры
Восполнение ОЦК и восстановление микроциркуляции	Гидроксиптилкрахмал 6 и 10%; альбумин 5%; свежзамороженная донорская плазма
Ликвидация анемии	При $Hb < 70$ г/л — одноклассовая свежзамороженная донорская эритроцитарная масса
Ликвидация тромбоцитопении	При тромбоцитопении менее 40 000/мкл — трансфузия тромбоконцентрата
Профилактика и борьба с ДВС-синдромом	Переливание свежзамороженной плазмы
Гормональная терапия	Кортикостероиды
Эфферентные методы лечения	Плазмаферез, гемодиализация (при прогрессировании полиорганной недостаточности)
Антибактериальная терапия	Препараты широкого спектра действия
Антигипертензивная терапия	Целевое АД менее 160/105 мм рт.ст. Дигидралазин, пабеталол, нифедипин; натрия нитропруссид (при уровне АД более 180/110 мм рт.ст.), магнeзия (предотвращение судорог)
Контроль гемостаза	AT III (с целью профилактики — 1000–1500 МЕ/сут, при лечении начальная доза — 1000–2000 МЕ/сут, затем 2000–3000 МЕ/сут), дипиридамо́л, аспирин
Родоразрешение	Кесарево сечение

Внутривенное введение больших доз глюкокортикоидов позволяет не только снизить перинатальную смертность, благодаря профилактике ОРДС, но и уменьшить материнскую смертность, что подтверждено в ходе пяти рандомизированных исследований. R.C. Goodlin и соавт. (1978), Clark и соавт. (1986) описывают случаи, когда применение глюкокортикоидов (10 мг дексаметазона в/в каждые 12 ч) и соблюдение беременной полного покоя позволяли добиться транзиторного улучшения клинической картины (снижение АД, повышение количества тромбоцитов, улучшение функций печени, увеличение диуреза). Данные исследований E.F. Magann и соавт. (1994), O.T. Yalcin и соавт. (1998), C.M. 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. C.M. Isler и соавт. показали большую 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, отмечаемым в течение 24–48 ч на фоне применения глюкокортикоидов, может возникнуть так называемый «ребаунд»-феномен, проявляющийся ухудшением состояния беременной. Таким образом, введение глюкокортикоидов не предотвращает полностью развитие патологического процесса, а лишь кратковременно 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 интервалом в 6 ч, после чего дополнительно дважды по 6 мг препарата в/в каждые 6 ч. При тяжелом течении HELLP-синдрома (тромбоцитопения менее 20 000/мкл, признаки поражения ЦНС) дозу дексаметазона увеличивают до 20 мг, которую вводят 4-кратно с интервалом 6 ч.

Некоторые клиницисты рекомендуют назначение в послеродовом периоде кортикостероидов (4-кратное в/в введение дексаметазона с 12-часовым интервалом — 10, 10, 5, 5 мг) сразу после родов и переливание свежзамороженной донорской плазмы. По данным J.N.Jr. 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 у нее клинико-лабораторных симптомов HELLP-синдрома. Это связано с тем, что, в отличие от гестоза 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 J.K. et al., 2004]. В послеродовом периоде необходимо продолжать терапию магнезией в течение 24 ч [O'Brian J.M. et al., 2005]; исключение составляют женщины с почечной недостаточностью. При продолжающемся гемолизе и уменьшении количества тромбоцитов в течение более 72 ч после родоразрешения показан плазмаферез [Baxter J.K. et al., 2004].

В заключение следует отметить, что успех интенсивной терапии HELLP-синдрома во многом зависит от своевременной его диагностики как до родов,

так и в послеродовом периоде. Несмотря на пристальное внимание к проблеме, этиология и патогенез HELLP-синдрома во многом остаются загадкой. Хочется надеяться, что углубление знаний о патогенезе HELLP-синдрома, развитие представлений об этом осложнении беременности как о крайнем проявлении системного ответа на воспаление позволят разработать эффективные способы профилактики и интенсивной терапии этого угрожающего состояния.

## 5.14. ЭМБОЛИЯ ОКОЛОПЛОДНЫМИ ВОДАМИ КАК СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Эмболия околоплодными водами представляет собой редкое, но чрезвычайно опасное осложнение беременности, которое сопровождается летальностью в 60–70% случаев и является ведущей причиной материнской смертности в индустриально развитых странах [Stafford I. et al., 2007]. Классически этот синдром характеризуется гипоксией, гипотензией или гемодинамическим коллапсом и коагулопатией (табл. 5.23). Эти основные составляющие синдрома могут быть выражены в различной степени или вовсе отсутствовать. Причина таких различий до конца не определена.

Причиной развития эмболии околоплодными водами является попадание в материнский кровоток околоплодных вод при условии повышенного внутриматочного давления по сравнению с венозным руслом. Такая ситуация может возникнуть во время кесарева сечения, при ПОНРП, предлежании плаценты, несвоевременном вскрытии плодного пузыря, многоводии, многоплодии, дискоординации родовой деятельности, при гиповолемии (например, в условиях гестоза).

Животная модель эмболии околоплодными водами впервые была воспроизведена в 1941 г. Steiner и Luschbaugh. Ученые показали, что введение гетерологичной амниотической жидкости и мекония может вызвать летальный исход.

Клинически эмболия околоплодными водами характеризуется быстро развивающейся выраженной гипоксией, которая может приводить к развитию ус-

Таблица 5.23

### Клинические проявления эмболии околоплодными водами

Симптомы
Цианоз, одышка, озноб, гипергидроз, судороги, кашель, боль в груди, головная боль, боли в эпигастрии, возбуждение, страх смерти
Гипотензия, тахикардия
Бронхоспазм
Отек легких и ОРДС
Остановка сердца
Коагулопатия
Атония
Транзиторная гипертензия
Дистресс у плода

тойчивого неврологического дефицита у выживших пациенток. Выживаемость у пациенток с полным восстановлением неврологических функций составляет всего 15%. Такие же плохие исходы при эмболии околоплодными водами характерны и для плодов. Из 80% выживающих только у половины впоследствии не выявляется неврологического дефицита [Tiffnel D.J., 2003]. Гипоксия предположительно связана с начальным рефлекторным спазмом сосудов легких под влиянием элементов амниотической жидкости и острой правожелудочковой недостаточностью. На фоне этого развивается острая легочная гипертензия, снижается системное артериальное давление, что еще больше усугубляет гипоксию. Первичное повреждение легких в дальнейшем приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома и повреждению легких, обусловленных реперфузией.

Характерным признаком эмболии околоплодными водами является выраженная коагулопатия, которая развивается у выживших после начального гемодинамического стресса и может служить основной причиной летального исхода. Механизм коагулопатии при эмболии околоплодными водами до конца не изучен. Было показано, что амниотическая жидкость *in vitro* обладает тромбопластиноподобным эффектом, индуцирует агрегацию тромбоцитов, активирует систему комплемента и является непосредственным активатором фактора Ха. Нарушение микроциркуляции усугубляет гипоксию и по замкнутому патологическому механизму способствует дальнейшему прогрессированию синдрома системного воспалительного ответа и гиперкоагуляции.

Была выявлена явная схожесть клинических, гемодинамических и гематологических проявлений эмболии околоплодными водами, сепсиса и анафилактического шока [Schoening A.M. et al., 2006]. Несмотря на определенные различия в клинической картине, например лихорадка при сепсисе и кожные проявления при анафилаксии, выраженное сходство этих процессов свидетельствует об участии в формировании сходных патогенетических механизмов (рис. 5.11). Для всех синдромов характерно попадание инородных веществ и/или инфекционных агентов в кровоток, что сопровождается массивным выбросом целого спектра эндогенных медиаторов, обуславливающих развитие ССВО и ДВС-синдрома, и, как следствие, всех клинических проявлений. При эмболии околоплодными водами инициатором является попадание в системный кровоток матери разнородных чужеродных антигенов плода, которые включают меконий, сыровидную смазку, чешуйки эпидермиса, частицы волос, продукты метаболизма, компоненты амниотической жидкости (органические вещества, цитокины, гистамин, эйкозаноиды, простагландины). Известно, что амниотическая жидкость является источником целого ряда провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) плодового происхождения, которые являются маркерами синдрома системного воспалительного ответа у плода, сопровождающего различные осложнения беременности [Peeble D.M. et al., 2006]. Мы много говорили о роли иммунной толерантности матери к наполовину чужеродному плоду для сохранения и нормального развития беременности, однако о последствиях нарушения такого иммунологического барьера для матери известно мало. Недавно даже было выдвинуто предположение о том, что определение «эмболия околоплодными водами» не отражает суть процесса и должно быть заменено на «анафилактоидный синдром беременных», который

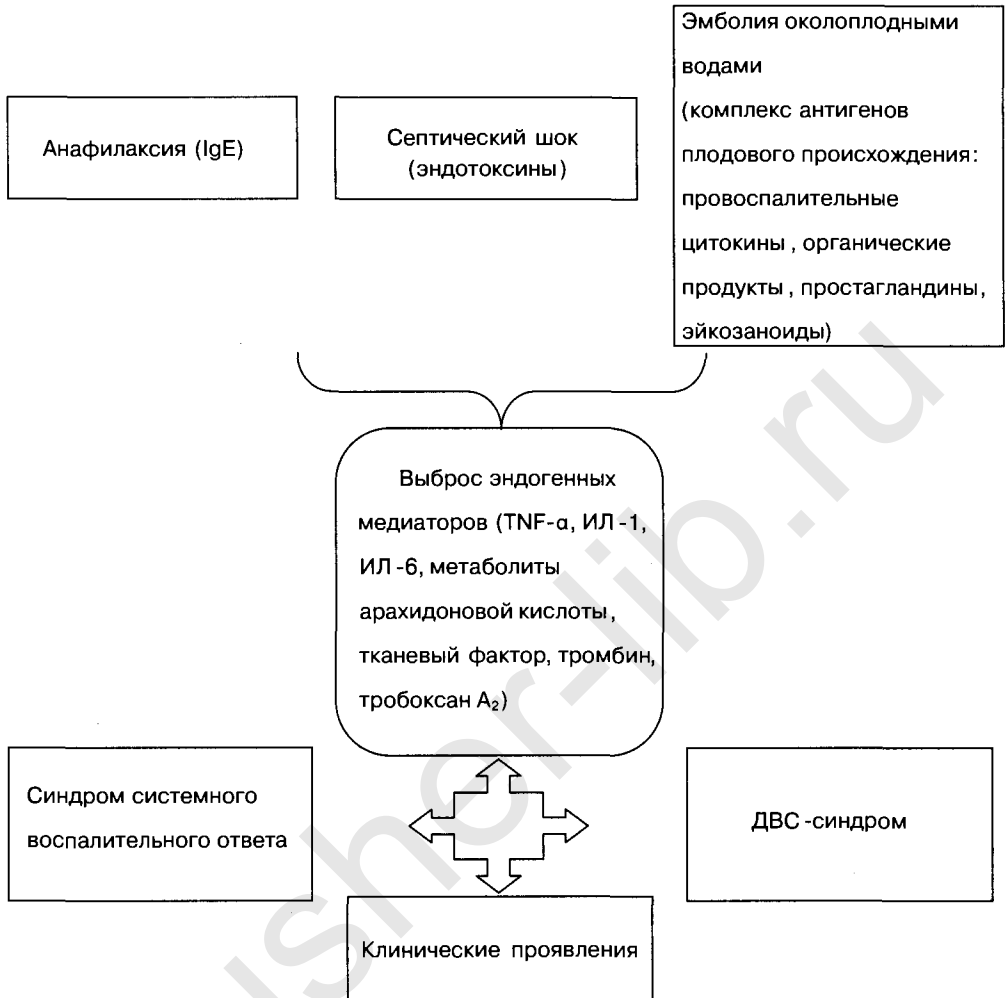


Рис. 5.11. Взаимосвязь между сепсисом, анафилаксией и эмболией околоплодными водами

характеризуется гипоксией, гемодинамическим коллапсом и коагулопатией потребления.

Лечение эмболии околоплодными водами включает неспецифические реанимационные мероприятия, сердечно-легочную реанимацию, подачу кислорода, инотропную терапию, возмещение кровопотери. Сходство клинических проявлений эмболии околоплодными водами с анафилаксией свидетельствует о возможности применения глюкокортикоидов, хотя их польза не была доказана при септическом шоке. Также данные об эффективности глюкокортикоидов отсутствуют и при эмболии околоплодными водами. Патогенетически оправданным является коррекция системы гемостаза, которая включает применение свежезамороженной плазмы и гепарина, которые не только нормализуют про- и антикоагулянтное звено гемостаза, но также обладают и противовоспалительными свойствами. Таким образом, удастся одновременно воздействовать

на оба механизма патогенеза — ДВС-синдром и ССВО. С патогенетической точки зрения представляет также интерес применение рекомбинантного активированного протеина С, обладающего одновременно антикоагулянтной и противовоспалительной активностью, который уже показал свою эффективность при сепсисе. Однако применить этот препарат на практике, а также подробно изучить молекулярные патогенетические механизмы этого состояния еще предстоит.

## 5.15. СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ПЛОДА

Понятие синдрома системного воспалительного ответа у плода, аналогичное известному понятию ССВО у взрослых, было впервые определено в 1997 г. R. Gomez и соавт. Исследователи впервые показали, что концентрация ИЛ-6, который является маркером ССВО, составляет более 11 пг/мл в пуповинной крови при преждевременных родах и при преждевременном излитии околоплодных вод и ассоциируется с заболеваемостью новорожденных. Затем были получены и другие доказательства, свидетельствующие в пользу возможности возникновения ССВО не только в организме взрослых, но и внутриутробно. Так, например, в пуповинной крови новорожденных с внутриутробной инфекцией было выявлено более высокое соотношение Th1-клеток, и процент Th1-клеток коррелировал с более ранним излитием околоплодных вод [Matsuoka T. et al., 2001]. Кроме того, аналогичные результаты были получены и для новорожденных при преждевременном излитии околоплодных вод без признаков неонатальной инфекции [Yoneyama Y. et al., 2003]. Это свидетельствует о том, что плод участвует в регуляции начала родов.

ССВО у плода впервые был изучен при таких патологиях беременности, как преждевременные роды и преждевременное излитие околоплодных вод. Так, в качестве диагностического маркера ССВО у плода было выбрано содержание ИЛ-6 > 11 пг/мл в пуповинной крови. В качестве методов изучения ССВО у плода использовалась определение уровней провоспалительных цитокинов в пуповинной крови, для которых была выявлена корреляция с неонатальным инфицированием, патологическое исследование пупочного канатика, определение уровня С-реактивного белка в пуповинной крови. Фуникулит и хронический васкулит служат характерными гистопатологическими маркерами ССВО у плода. Фуникулит связан с активацией эндотелия и ассоциируется с увеличением риска неонатального сепсиса, бронхолегочной дисплазии и церебрального паралича [Yon B. H. et al., 2000]. Т. к. в амниотической жидкости присутствуют лейкоциты преимущественно плодового происхождения, количество лейкоцитов в амниотической жидкости также может использоваться как не прямой маркер воспаления у плода и служит прогностическим показателем преждевременных родов и неблагоприятных исходов у плода [Peebles D. M. et al., 2006].

Одним из патогенетических механизмов преждевременного излития околоплодных вод является увеличение концентраций MMP-9 в плазме крови у плодов — фермента, который обеспечивает разрушение коллагена IV типа и, таким образом, способствует преждевременному излитию околоплодных вод.

Для плодов с ССВО характерна более высокая частота неонатальных осложнений, включая респираторный дистресс-синдром, неонатальный сепсис, пневмонию, внутрочерепные кровоизлияния, перивентрикулярную лейкомаляцию, некротизирующий энтероколит.

ССВО характеризуется полиорганной недостаточностью. При ССВО у плода в качестве органов-мишеней были выделены система кроветворения, надпочечники, сердце, головной мозг, легкие и кожа.

ССВО у плода характеризуется выраженными изменениями гемопоэза, особенно гранулоцитарного и эритроцитарного роста. В  $2/3$  случаев выявляется нейтрофилия, тогда как у 7% — нейтропения. В качестве возможного механизма нейтрофилии выделяют воздействие гранулоцитарного колониестимулирующего, концентрации которого возрастают в условиях системного воспалительного ответа. Кроме того, ССВО у плода характеризуется активацией моноцитов и нейтрофилов, что выявляется, например, при преждевременных родах [Very S.M. et al., 1995].

Проявлением стресса, связанного с ССВО у плода, является увеличение плазменных уровней кортизола, источником которого являются надпочечники.

Интересно, что кожа также может участвовать в формировании ССВО у плода в ответ на воздействие инфекционных агентов, экспрессируя на своей поверхности специфические рецепторы. Так, при хориоамнионите на коже отмечается выраженное усиление экспрессии TLR2 при отсутствии изменений экспрессии TLR4 [Peebles D.M. et al., 2006]. Клиническим проявлением вовлечения кожи при ССВО у плода является дерматит новорожденных.

Было показано, что маловодие ассоциируется с преждевременным излитием околоплодных вод, ССВО у плода и большей частотой инфекционных/воспалительных осложнений у новорожденных [Yoon B.H. et al., 1999]. Индекс амниотической жидкости  $\leq 5$  см ассоциируется с достоверно более высокой концентрацией ИЛ-6 в плазме пуповинной крови (ответ плода), с более высокой концентрацией провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в амниотической жидкости (интраамниотический воспалительный ответ) и с более высокой частотой хориоамнионита, по данным гистологического исследования и по клиническим данным. Причины такой закономерности до конца не ясны. С одной стороны, околоплодные воды обладают противомикробными свойствами, а снижение их количества может приводить к ослаблению этого протективного эффекта. С другой стороны, перераспределение кровотока в ответ на ССВО у плода может приводить к уменьшению продукции околоплодных вод.

ССВО у плода сопровождается изменениями функции сердца, аналогичным изменениям, которые наблюдаются у взрослых во время сепсиса. При сепсисе наблюдается депрессия миокарда, расширение полости левого желудочка, снижение фракции выброса левого желудочка и сохранение или увеличение сердечного выброса. Интересно, что острая желудочковая дилатация в течение нескольких дней после развития сепсиса более характерна в группе с высокой выживаемости [Parker M.M. et al., 1994]. Вероятно, дилатация желудочков является компенсаторным механизмом, поддерживающим ударный объем, несмотря на тотальное снижение сократимости миокарда. Вероятно, сходные компенсаторные механизмы развиваются у плодов. При декомпенсации этих механизмов нарушается кровоснабжение головного мозга, что предрасполагает к формированию перивентрикулярной лейкомаляции.



Подобные изменения функции сердца были выявлены при хориоамнионите, внутриутробной инфекции, преждевременных родах, преждевременном излитии околоплодных вод. Изменения функции сердца наблюдаются так же и при отсутствии микробной инвазии амниотической полости. Причины, по которым в условиях ССВО происходит депрессия миокарда, не до конца ясны. Ведущая роль в настоящее время отводится эндотоксину и провоспалительным цитокинам, таким как TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и MIF (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов). Бактериальный эндотоксин, значение которого доказано в патогенезе септического шока, преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод, связывается с белком, связывающим ЛПС. Этот комплекс, в свою очередь, взаимодействует с CD14 на поверхности нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Такие взаимодействия лиганд-рецептор с участием TLR4 приводят к активации экспрессии фактора транскрипции NK-kB, который отвечает за синтез целого спектра провоспалительных цитокинов, в том числе TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ .

Знания о механизмах ССВО у плода открывают новые перспективы терапии, в частности использование препаратов анти-TNF, анти-MIF и ИЛ-10 для лечения неонатального сепсиса. Обнадёживающие результаты уже были получены у взрослых в III фазе клинических испытаний, когда было выявлено улучшение функции левого желудочка при применении анти-TNF- $\alpha$  при септическом шоке и в экспериментальных исследованиях на животных, в которых введение моноклональных антител против TNF- $\alpha$  предотвращало ЛПС-индуцированную дилатацию желудочков и снижение сократимости миокарда [Abraham E. et al., 1998; Kraut E.J. et al., 1999].

С современных позиций различные стимулы (например, инфекционные), приводят к развитию ССВО у плода и у матери, что сопровождается такими осложнениями как преждевременные роды, внутрижелудочковые кровоизлияния, повреждение головного мозга у плода и церебральный паралич.

Об этом свидетельствует целый ряд экспериментальных данных:

- ◆ ССВО у плода предшествует преждевременным родам.
- ◆ Хориоамнионит ассоциируется с увеличением риска церебрального паралича.
- ◆ Повреждения белого вещества головного мозга ассоциируются с преждевременными родами.
- ◆ Увеличение уровня цитокинов в крови у плода и фуникулит ассоциируются с такими осложнениями, как внутрижелудочковые кровоизлияния, повреждение головного мозга у плода и церебральный паралич.

С церебральным параличом четко коррелирует недоношенность. Так, у новорожденных с массой тела > 1500 г риск развития церебрального паралича в 25–30 раз выше, чем у новорожденных с нормальной массой тела [Hagberg B. et al., 1989]. С одной стороны, возможной причиной такой закономерности может быть незрелость организма плода для противостояния провоспалительным стимулам и обеспечения защиты от оксидативного стресса. С другой стороны, была выявлена генетическая предрасположенность к развитию церебрального паралича, а именно мутации в гене NO-синтазы, различных факторов, регулирующих коагуляцию и функцию цитокинов [Nelson K.B. et al., 2005]:

- ◆ Эндотелиальная NO-синтаза «922 A/G» (OR [относительный риск] = 3,0; 95% ДИ [доверительный интервал] 1,4–6,4).

- ◆ Фактор VII делеция [-323] (ОР = 2,7; 95% ДИ = 1,1–6,5).
- ◆ PAI-1 «675 4G/5G» и «11053 G/T» (ОР = 3,2; 95% ДИ = 1,2–8,7).
- ◆ Лимфотоксин А: мутация треонин-26-аспарагин (ОР = 2,1; 95% ДИ = 1,0–4,6).

В дальнейшем появились новые доказательства о связи церебрального паралича и ССВО у плода. Было выявлено повышение риска церебрального паралича при хориоамнионите [Wu Y.V. et al., 2002], фуникулите, при повышении уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ ) и MMP-9 в амниотической жидкости и в пуповинной крови [Yoon B.H. et al., 1999]. Полученные данные свидетельствуют о том, что в формировании повреждений большую роль играет ССВО у плода, нежели системное воспаление у матери.

Предложено несколько механизмов влияния медиаторов ССВО у плода на развитие головного мозга. Воспалительные цитокины могут способствовать развитию гипотензии у плода и ишемии головного мозга; активация тканевого фактора под их воздействием связана с гиперкоагуляцией и коагуляционным некрозом белого вещества головного мозга. Кроме того, TNF- $\alpha$  обладает прямым цитотоксическим эффектом на олигодендроциты и миелин. Воспалительные цитокины увеличивают проницаемость гематоэнцефалического барьера и стимулируют ответный синтез TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , что приводит к активации пролиферации астроцитов и к повреждению олигодендроцитов, ответственных за формирование миелина.

ССВО у плода также ассоциируется с бронхолегочной дисплазией — осложнением, которое является наиболее частым и клинически значимым у недоношенных детей и связано с увеличением риска гиперреактивности бронхов и бронхиальной астмы в последующем. Подтверждением связи ССВО у плода и бронхолегочной дисплазии является обнаружение повышенного уровня провоспалительных медиаторов в пуповинной крови, амниотической жидкости, в смывах из трахеи у новорожденных, у которых в последствие разовьется бронхолегочная дисплазия по сравнению с контролем [Yoon B.H. et al., 1999; Watterberg K.L. et al., 1996].

Кроме того, были получены доказательства взаимосвязи ССВО у плода и таких осложнений, как синдром потери плода, преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод. При этих осложнениях было выявлено повышенное содержание различных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ , MCP-1, MMP-8, СРБ) в амниотической жидкости. Провоспалительные цитокины (в частности, TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ) стимулируют продукцию простагландинов в амнионе, децидуальной оболочке, миометрии, которые являются основными медиаторами начала родовой деятельности. Так, при хориоамнионите и при преждевременных родах выявляется повышенное содержание простагландинов в амниотической жидкости. Механизмы, за счет которых провоспалительные цитокины способны регулировать родовую деятельность, до конца не известны. Предполагается, что регуляция осуществляется на уровне их влияния на экспрессию фосфолипазы, ЦОГ-2, MAP-киназы и фактор транскрипции NK-kB, активность которых возрастает во время родов. Кроме того, экспрессия тромбина, обладающего прокоагулянтными и провоспалительными свойствами, а кроме того и окситоциноподобными свойствами, также активируется под действием цитокинов. Также было показано, что провоспалительные

цитокины (ИЛ-1, TNF- $\alpha$ ) способствуют сократительной активности матки, вызывая функциональный блок эффектов прогестерона [Allport V.C. et al., 2001].

Провоспалительные цитокины также регулируют экспрессию и активность матриксных металлопротеиназ — семейства белков, играющих ведущую роль в механизмах разрыва плодных оболочек и индукции родов. Помимо влияния инфекционных факторов на активность матриксных металлопротеиназ была выявлена генетическая предрасположенность к преждевременному излитию околоплодных вод. Так, повторы CA14 в протомерной области гена MMP-9 и полиморфизм «1607 1G/2G» в гене MMP-1 (вставка гуанина сопровождается увеличением активности промотора) у плода являются предикторами преждевременного излития околоплодных вод и преждевременных родов [Ferrand P.E. et al., 2002].

Важно отметить, что такие в акушерстве осложнения, как синдром потери плода, преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, а также целый спектр осложнений у новорожденных регулируется не только организмом матери, но и самим организмом плода на уровне синдрома системного воспалительного ответа. Расширение границ понимания этих патологий, углубление знаний молекулярных механизмов этих процессов открывает перспективы усовершенствования методов диагностики, в том числе на уровне выявления генетической предрасположенности, и терапии с использованием специфических регуляторов воспаления, в частности противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10), антител к MIF, антиоксидантов для профилактики и лечения преждевременных родов, неонатальных осложнений и улучшения долгосрочных результатов лечения новорожденных.

## **5.16. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА**

В настоящее время одной из сложнейших медико-социальных проблем является метаболический синдром. Возросший интерес к метаболическому синдрому со стороны врачей различных специальностей обусловлен прежде всего широким распространением данного симптомокомплекса в популяции. Предполагается, что 25–35% населения в западных странах страдают от метаболического синдрома. В возрасте старше 60 лет доля лиц с метаболическим синдромом составляет приблизительно 43%.

Комплекс гормональных, метаболических и клинических нарушений, развивающийся в результате снижения чувствительности периферических тканей к инсулину, имеющих место при метаболическом синдроме, является одним из ведущих факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена, патологии репродуктивной системы. Это приводит к тяжелым сопутствующим заболеваниям, снижению трудоспособности, ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных.

Приоритетное описание метаболического синдрома принадлежит G.M. Reaven, который в 1988 г. описал так называемый «синдром X», объединяющий по механизмам возникновения артериальную гипертензию, инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД), дислипидемию и атеросклероз. Как полагают, имен-

но инсулинорезистентность и компенсирующий ее гиперинсулинизм являются основным патогенетическим звеном развития метаболического синдрома.

Рабочая группа ВОЗ составляющими компонентами метаболического синдрома признала следующий симптомокомплекс (1998):

- ◆ висцеральное (абдоминальное) ожирение;
  - ◆ инсулинорезистентность;
  - ◆ гиперинсулинемия;
  - ◆ нарушение толерантности к глюкозе (НТГ);
- или СД типа 2;
- ◆ артериальная гипертензия;
  - ◆ дислипидемия;
  - ◆ нарушения гемостаза;
  - ◆ гиперурикемия;
  - ◆ микроальбуминурия.

Но в настоящее время понятие метаболического синдрома расширяется. В него стали включать гиперандрогению у женщин, гиперлептинемию, лептино-резистентность, гипертрофию миокард, повышение уровня свободных жирных кислот в крови, синдром апноэ во сне, активизацию симпатической нервной системы, наличие оксидативного стресса, провоспалительный статус, протромботический статус: повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, повышение активности ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1). **Согласно рекомендациям Национального института здоровья США, для постановки диагноза «метаболический синдром» достаточно наличия любых трех из перечисленных ниже признаков:**

- 1) окружность талии  $\geq 102$  см (для мужчин),  $\geq 88$  см (для женщин);
- 2) уровень триглицеридов  $\geq 150$  мг/дл;
- 3) липопротеиды высокой плотности  $< 40$  мг/дл (для мужчин),  $< 50$  мг/дл (для женщин);
- 4) уровень артериального давления 130/85 мм рт.ст.;
- 5) уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 110$  мг/дл.

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- $\alpha$ , PAI-1)

В настоящее время особое внимание уделяется изучению тромбофилических осложнений при метаболическом синдроме. Метаболический синдром является несомненным фактором риска развития атеросклероза и венозных тромбозов. Показано, что ожирение сопровождается активацией системного воспалительного ответа. Жировая ткань продуцирует широкий спектр гормонов и медиаторов, участвующих в регуляции процессов коагуляции, воспаления, влияющих на состояние эндотелия. Жировая ткань является источником провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6), непосредственно участвуя, таким образом, в процессах воспаления и создавая изначально благоприятный фон для развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Предполагается, что ИЛ-6 играет роль в развитии тромбозов при ожирении. При метаболическом синдроме выявляется повышенный уровень СРБ, что объясняется активацией системного острофазового ответа под действием провоспалительных цитокинов. Уровень

СРБ коррелирует с индексом массы тела, содержанием холестерина и ЛПНП. Кроме того, адипоциты являются источником TF и PAI-1, что обуславливает состояние гиперкоагуляции и прогрессирование процессов воспаления. Таким образом, для женщин с метаболическим синдромом характерен изначальный провоспалительный и прокоагулянтный статус, который может компенсироваться в различных условиях, включая беременность, прием ОК, ЗГТ, что приводит к декомпенсации защитных механизмов и к развитию акушерских и тромботических осложнений (рис. 5.12).

У больных с метаболическим синдромом имеет место гиперкоагуляция (повышение концентрации фибриногена и активности VII фактора свертывания крови), снижение фибринолитической активности крови, что сопряжено с повышением тромбогенного потенциала. При метаболическом синдроме нарушается фибринолитическая активность крови, поскольку гиперинсулинемия, способствуя отложению жира, обуславливает усиление синтеза в жировой ткани PAI-1, тем самым снижая фибринолиз и способствуя клеточной агрегации.

PAI-1 обеспечивает до 60% общей ингибиторной активности в отношении активатора плазминогена в плазме, тем самым играет важную роль в регуляции фибринолиза. Он циркулирует в плазме крови, а также присутствует в гранулах тромбоцитов. PAI-1 синтезируется эндотелиальными клетками, моноцитами, макрофагами, гладкомышечными клетками, адипоцитами. Повышение уров-

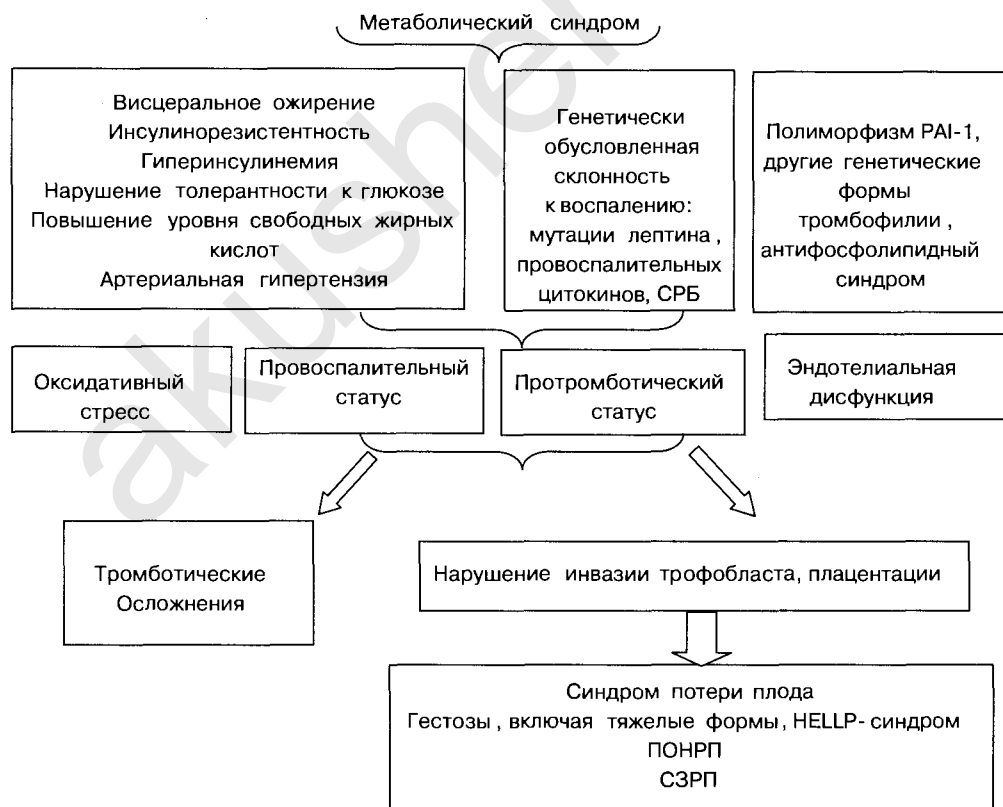


Рис. 5.12. Патогенез осложнений, связанных с метаболическим синдромом

ня PAI-1 связано с риском тромбозов. Тот факт, что PAI-1 экспрессируется в адипоцитах висцеральной жировой ткани, может объяснить повышение PAI-1 при метаболическом синдроме. Причинами приобретенного увеличения уровня PAI-1 могут быть инсулин, липополисахарид, ИЛ-1, ЛПОНП и глюкокортикоиды. Помимо приобретенных факторов, генетические факторы также влияют на уровень PAI-1 в плазме.

Наиболее частый полиморфизм 4-гуаноидина (4G/5G) в промоторе гена PAI-1 ассоциируется с повышенной PAI-1 активностью. При гомозиготном носительстве 4G-аллеля отмечается более высокая активность PAI-1, чем у гетерозигот или гомозигот по 5G-аллелю.

В последнее время выявление связи между метаболическим синдромом и основными формами акушерской патологии стало предметом глубокого изучения. 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, переносная беременность, развитие гестозов, вплоть до тяжелой формы эклампсии и гибели плода.

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. С точки зрения влияния тромбофилии наиболее ярким примером являются полиморфизм PAI-1 и другие генетически обусловленные дефекты фибринолиза с повышением уровня PAI-1 и гиперфибриногемией и АФА. 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. Если при этом имеет место и циркуляция антифосфолипидных антител, то это усугубляет ситуацию. Неполноценная инвазия трофобласта и ремоделирование спиральных артерий ведут к нарушению плацентарной перфузии.

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 в 90% случаев, причем в 85% случаев выявлялась гомозиготная форма 4G/4G мутации гена PAI-1. [Макацария А.Д. и др., 2006]

Кроме того, в последнее время уделяется все больше внимания изучению факторов, способствующих формированию провоспалительного статуса в патогенезе метаболического синдрома, учитывая появившиеся данные о том, что синдром системного воспалительного ответа является неотъемлемой частью метаболического синдрома. Так, была найдена взаимосвязь между метаболическим синдромом и полиморфизмом «G894T» гена СРБ [Hsieh M.C. et al., 2008], а также между метаболическими уровнями TNF- $\alpha$  [Maumus S. et al., 2007].

Патогенетически обоснованной у пациенток с метаболическим синдромом, с учетом участия в формировании этой патологии воспалительного ответа, склонности к гиперкоагуляции и нарушения функции антиоксидантных систем, мы считаем профилактику осложнений беременности с использованием НМГ, витаминов и антиоксидантов. Это особенно актуально с учетом появившихся недавно данных о противовоспалительной активности, помимо его известных антикоагулянтных свойств.

Основные принципы профилактики акушерских осложнений у женщин с метаболическим синдромом и комбинированной тромбофилией (табл. 5.24):

1. Снижение массы тела.
2. Начало терапии с фертильного цикла.

Таким образом, генетическое исследование демонстрирует у женщин с метаболическим синдромом генетическую форму гипофибринолиза, которая может играть важную роль в нарушении процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации. Учитывая связь воспаления и коагуляции, гипофибринолиз предрасполагает также к провоспалительному статусу. Учитывая изначальный

Таблица 5.24

#### Принципы профилактики акушерских и тромботических осложнений у пациенток с метаболическим синдром

(по А.Д. Макацарию и соавт., 2006)

Фертильный цикл	I триместр	II, III триместр беременности	Послеродовый период
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Витамин Е или другие антиоксиданты</li> <li>◆ Полиненасыщенные жирные кислоты</li> <li>◆ Фолиевая кислота не менее 1 мг (при мутации МТНFR С677Т не менее 4 мг)</li> <li>◆ При мутации МТНFR С677Т и гипергомоцистеинемии обязательно витамины В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub></li> <li>◆ Ацетилсалициловая кислота 50–75 мг/сут</li> <li>◆ Магне-В<sub>6</sub></li> <li>◆ НМГ в профилактических дозах (2850 анти-Ха Ед) 1 раз в сутки п/к (при условии высокого уровня ТАТ и/или Д-димера)</li> <li>◆ Утрожестан +/-</li> <li>◆ Гирудотерапия (?)</li> <li>◆ Витаминно-минеральные комплексы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ То же + НМГ.</li> <li>Отмена гирудотерапии с наступлением беременности. Отмена Утрожестана с 12–20-ю неделю в зависимости от гормонального фона и клинической картины.</li> <li>При гиперандрогении — до 24-й недели</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ То же + препараты железа, кальция (по необходимости), коррекция дозы НМГ с учетом данных результатов ТАТ и/или Д-димера, УЗИ, доплерометрии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ НМГ не менее 10 дней в профилактических дозах, поливитамины</li> </ul>

преморбидный фон, исходное состояние гиперкоагуляции и воспаления, пациентки с метаболическим синдром относятся (**Прим. верст.: так в исходном файле.**)

## ЛИТЕРАТУРА

*Бицадзе В.О.* Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 268 с.

*Киншт Д.Н., Верещагин Е.И., Пасмян Н.М., Верещагин И.П.* Поздний гестоз как системная воспалительная реакция // *Вестн. интенс. тер.* — 1999; 2: 23–8.

*Макацария А.Д., Бицадзе В.О.* Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М., 2003.

*Макацария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Бицадзе В.О.* Метаболический синдром и тромбофилии в акушерстве и гинекологии. — М.: МИА, 2006. — 477 с.

*Медвединский И.Д.* Синдром системного воспалительного ответа при гестозе // *Вестн. интенс. тер.* — 2000; 1: 21–4.

*Медвединский И.Д., Зислин Б.Д., Юрченко Л.Н.* Концепция развития полиорганной недостаточности на модели гестоза // *Анест. и реаниматол.* — 2000; 3: 48–51.

*Насонов Е.Л.* Антифосфолипидный синдром. — М., 2004.

*Серов В.Н.* Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа // *Рус. мед. журн.* — 2004; 12(13).

*Тотоян А.А., Фрейдлин И.С.* Клетки иммунной системы. — СПб., 2000.

*Шабунина-Басок Н.Р., Медвединский И.Д., Юрченко Л.Н., Зислин Б.Д.* Морфологические эквиваленты синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) на модели гестоза // *Вестн. интенс. тер.* — 2001; 1: 58–61.

*Шифман Е.М.* Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. — Петрозаводск, 2003.

*Abraham E., Anzueto A., Gutierrez G., Tessler S., San Pedro G., Wunderink R., Dal Nogare A., Nasraway S., Berman S., Cooney R., Levy H., Baughman R., Rumbak M., Light R.B., Poole L., Allred R., Constant J., Pennington J., Porter S.* Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group // *Lancet.* — 1998 Mar 28;351(9107):929–33.

*Abraham E., Anzueto A., Gutierrez G. et al.* for the Monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha (TNFMab) in the treatment of patients with septic shock. NORASEPT II Study Group // *Lancet.* — 1998; 351: 929–33.

*Abraham E., Reinhart K., Opal S. et al.* Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial // *J.A.M.A.* — 2003; 290(2): 238–47.

*Abraham. E.* Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis // *Intensive Care Med.* — 1999; 25: 556–66.

*Alexander B.T., Cockrell K.L., Massey M.B., Bennett W.A., Granger J.P.* Tumor necrosis factor-alpha-induced hypertension in pregnant rats results in decreased renal neuronal nitric oxide synthase expression // *Amer. J. Hypertens.* — 2002 Feb;15(2 Pt 1):170–5.



Alexander B.T., Rinewalt A.N., Cockrell K.L. et al. Endothelin-A receptor blockade attenuates the hypertension in response to chronic reductions in uterine perfusion pressure // *Hypertension*. — 2001; 37: 485–9.

Allport V.C., Pieber D., Slater D.M., Newton R., White J.O., Bennett P.R. Human labour is associated with nuclear factor-kappaB activity which mediates cyclo-oxygenase-2 expression and is involved with the 'functional progesterone withdrawal' // *Mol. Hum. Reprod.* — 2001 Jun;7(6):581–6.

American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and multiple organ failure, and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // *Crit. Care Med.* — 1992; 20: 864–74.

Annane D., Bellissant E. Prognostic value of cortisol response in septic shock // *J.A.M.A.* — 2000 Jul 19;284(3):308–9.

Ashkar A.A., Di Santo J.P., Croy B.A. Interferon gamma contributes to initiation of uterine vascular modification, decidual integrity, and uterine natural killer cell maturation during normal murine pregnancy // *J. Exp. Med.* — 2000 Jul 17;192(2):259–70.

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; 23(1): 9–17.

Aune B., Vartum A., Oian A., Sager G. Evidence of dysfunctional beta-2 adrenoceptor signal system in pre-eclampsia // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 2000; 107: 116–21.

Barden A., Ritchie J., Walters B. et al. Study of Plasma Factors Associated With Neutrophil Activation and Lipid Peroxidation in Preeclampsia // *Hypertension*. — 2001; 38: 803–8.

Bates M.D., Quenby S., Takakuwa K., Johnson P.M., Vince G.S. Aberrant cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in recurrent pregnancy loss? // *Hum. Reprod.* — 2002 Sep;17(9):2439–44.

Belayet H.M., Kanayama N., Khatun S. et al. Decreased renal and hepatic blood flow with preeclampsia-like histologic changes was obtained by stimulation of the celiac ganglion with LPS // *Amer. J. Perinatol.* — 1998; 15(2): 109–14.

Belgore F.M., Lip G.Y., Blann A.D. Vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt-1, in smokers and non-smokers // *Brit. J. Biomed. Sci.* — 2000;57(3):207–13.

Benyo D.R., Smarason A., Redman C.W.G. et al. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001; 86: 2505–12.

Bernard G.R. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis // *New Engl. J. Med.* — 2001; 334 (10): 699–709.

Berry S.M., Romero R., Gomez R., Puder K.S., Ghezzi F., Cotton D.B., Bianchi D.W. Premature parturition is characterized by in utero activation of the fetal immune system // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1995 Oct;173(4):1315–20.

Blackwell T.S., Christman J.V. Sepsis and cytokines: current status // *Nr. J. Anesth.* — 1996; 77: 110–7.

Blake G.J., Ridker P.M. Novel Clinical Markers of vascular wall inflammation // *Circ. Res.* — 2001; 89: 763–71.

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; 23(6): 989–91.

- Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A.* Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process // *Chest*. — 1997; 112: 235–43.
- Brealey D., Singer M.* Multi-organ dysfunction in the critically ill: epidemiology, pathophysiology and management // *J. R. Coll. Physicians Lond.* — 2000; 34(5): 424–7.
- Bretelle E., Sabatier E., Shojai R.* et al. Avances dans la physiopathologie de la pré-eclampsie: place de la réponse inflammatoire // *Gynecol. Obst. trique & Fertilit.* — 2004; 34: 482–9.
- Bucala R.* Series introduction: molecular and cellular basis of septic shock // *J. Leukoc. Biol.* — 2004; 75: 398–402.
- Bucci M., Roviezzo E., Cicala C.* et al. 17-oestradiol induced vasorelaxation in vitro is mediated by eNOS through hsp90 and akt/pkb dependent mechanism // *Brit. J. Pharmacol.* — 2002; 135: 1695–700.
- 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; 93: 5899.
- Burgmann H., Winkler S., Locker G.J.* et al. Increased serum concentration of soluble CD 14 is a prognostic marker in gram-positive sepsis // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1996; 80(3 Pt 1): 307–310.
- Carmeliet P., Schoonjans L., Kieckens L.* et al. Physiological consequences of loss of plasminogen activator gene function in mice // *Nature*. — 1994; 369: 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; 119: 771–8.
- Cate H.* Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis // *Crit. Care Med.* — 2000; 28 (9): 9–11.
- Chambers J.C., Fusi L., Malik I.S.* et al. Association of Maternal Endothelial Dysfunction With Preeclampsia // *J.A.M.A.* — 2001; 285: 1607–12.
- Chaouat G., Ledee-Bataille N., Dubanchet S., Zourbas S., Sandra O., Martal J.* Reproductive immunology 2003: reassessing the Th1/Th2 paradigm? // *Immunol. Lett.* — 2004 Apr 15; 92(3): 207–14.
- Chesley L.C.* Eclampsia: the remote prognosis // *Semin. Perinatol.* — 1978; 2: 99–111.
- Chollet-Martin S., Motravers P., Gibert C.* et al. High level of interleukin-8 in blood and alveolar spaces of patients with pneumonia and adult respiratory distress syndrome // *Infect. and Immun.* — 1993; 61: 4553–9.
- Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A.* et al. Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders // *Blood*. — 1998; 91(10): 3527–50.
- Cohen J., Carlet J.* et al. For the INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factors in patients with sepsis // *Crit. Care Med.* — 1996; 24: 1431–40.
- Conrad K.P.* Animal models of pre-eclampsia: do they exist? // *Fetal. Med. Rev.* — 1990; 2: 67–88.
- Conrad K.P., Benyo D.F.* Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia // *Amer. J. Reprod. Immun.* — 1997; 37: 240–9.
- Cooke J.P., Dzau J., Creager A.* Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is corrected by L-arginine // *Basic. Res. Cardiol.* — 1991; 86 Suppl. 2: 173–81.
- 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; 91(6): 2850–60.

*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; 131(11): 1173–7.

*Danberg H.D., Szalai A.J., Swaminathan R.V.* et al. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein trans-genic mice // *Circulation.* — 2003; 108: 512.

*Davidge S.T., Baker P.N., Roberts J.M.* NOS expression is increased in endothelial cells exposed to plasma from women with preeclampsia // *Amer. J. Physiol.* — 1995. Sep; 269(3 Pt 2): H1 106–12.

*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; 95(4): 1124–1129.

*Dechend R., Viedt C., Müller D.N., Ugele B., Brandes R.P., Wallukat G., Park J.K., Janke J., Barta P., Theuer J., Fiebeler A., Homuth V., Dietz R., Haller H., Kreuzer J., Luft F.C.* AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase // *Circulation.* — 2003 Apr 1;107(12):1632–9.

*Dinarello C.A.* Proinflammatory Cytokines // *Chest.* — 2000; 118: 503–8.

*Djurovic S., Schjetlein R., Wisloff F.* et al. Increased levels of intercellular adhesion molecules and vascular cell adhesion in preeclampsia // *Brit. J. Obstet. Gyneac.* — 1997; 104: 466–70.

*Drake P.M., Gunn M.D., Charo I.F., Tsou C.L., Zhou Y., Huang L., Fisher S.J.* Human placental cytotrophoblasts attract monocytes and CD56(bright) natural killer cells via the actions of monocyte inflammatory protein 1alpha // *J. Exp. Med.* — 2001 May 21;193(10):1199–212.

*Eder D.J., MacDonald M.T.* A role for brain angiotensin II in experimental pregnancy-induced hypertension in laboratory rats // *Clin. Exp. Hyper. Preg.* — 1987–1988; B6: 431–51.

*Elkind M.S., Cheng J., Boden-Albata* et al. Tumor necrotic factor levels are associated with carotid Atherosclerosis // *Stroke.* — 2002; 33: 31–8.

*Eremina V., Sood M., Haigh J.* et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases // *J. Clin. Invest.* — 2003; 111: 707–16.

*Ertel W., Scholl F.A., Gallari H.* et al. Increased release of soluble tumor necrotic factor receptors into blood during clinical sepsis // *Arch. Surg.* — 1994; 129: 1130–6.

*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; 180: 2173–9.

*Faisel F., Romppanen E.L., Hiltunen M., Helisalmi S., Punnonen K., Salonen J., Heinonen S.* Polymorphism in the interleukin 1 receptor antagonist gene in women with preeclampsia // *J. Reprod. Immunol.* — 2003 Oct;60(1):61–70.

*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; 277(6): 482–7.

*Ferrand P.E., Parry S., Sammel M., Macones G.A., Kuivaniemi H., Romero R., Strauss J.F. 3rd.* A polymorphism in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with increased risk of preterm premature rupture of membranes in African Americans // *Mol. Hum. Reprod.* — 2002 May;8(5):494–501.

*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; 22(4): 553–8.

*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; 21: 318–27.

*Fisher E., Marano M.A., Van Zee K.J.* et al. Interleukin 1 receptor blockade improves survival and hemodynamic performance in *Escherichia coli* septic shock, but fails to alter host responses to sublethal endotoxemia // *J. Clin. Invest.* — 1992; 89: 1551–7.

*Gando S., Kameue T., Nanzaki S., Nakanishi Y.* Cytokines, soluble thrombomodulin and disseminated intravascular coagulation in patients with systemic inflammatory response syndrome // *Thromb. Res.* — 1995; 80(6): 519–26.

*Gensini G.F., Lippi D., Conti A.A.* The renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin I converting enzyme, and the ACE-inhibitors. Historical perspective and recent findings // *Rec. Prog. Med.* — 2002; 93(10): 544–53.

*Gerard C., Bruvns C., Marchant A.* Interleukin-10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia // *J. Exp. Med.* — 1993; 177: 547–50.

*Girardi G., Berman J., Redecha P., Spruce L., Thurman J.M., Kraus D., Hollmann T.J., Casali P., Carroll M.C., Wetsel R.A., Lambris J.D., Holers V.M., Salmon J.E.* Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome // *J. Clin. Invest.* — 2003 Dec; 112(11): 1644–54.

*Goldby R.A., Kindt T.J., Iuby J., Osborn B.* Immunology, — 5th edition — W.H. Freeman, 2002.

*Gomez R., Chezzi F., Romero R.* et al. Two third of human fetuses with microbial invasion of the amniotic cavity have a detectable cytokine response before birth // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1997; 176: 514.

*Gordon B.R., Parker T.S., Levine D.M.* et al. Low lipid concentrations in critical illness: implications for preventing and treating endotoxemia // *Crit. Care Med.* — 1996; 24(4): 584–9.

*Granger J.P.* Inflammatory cytokines, vascular function and hypertension // *Amer. J. Physiol. Regul. Interg. Physiol.* — 2004; 286: 989–90.

*Granger J.P., Alexander B.T., Llinas M.T.* et al. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction // *Hypertension.* — 2001; 38(2): 718–22.

*Granger J.P., Bennett W.M., Alexander B.T.* et al. Long-term elevation of plasma TNF-alpha increases arterial pressure and reduces kidney function in pregnant rats // *Hypertension.* — 1999; 34: 337A.

*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; 270: 13757–65.

*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; 266: 1097–102.

*Gülmezözü A.M., Hofmeyr G.J., Oosthuisen M.M.* Antioxidants in the treatment of severe pre-eclampsia: an explanatory randomised controlled trial // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* — 1997 Jun; 104(6): 689–96.

*Gunneth 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; 275(2 Pt 2): H416–21.

*Habermehl D.A., Janowiak M.A., Vagnoni K.E.* et al. Endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries. IV. Cyclooxygenase isoform expression during the ovarian cycle and pregnancy in sheep // *Biol. Reprod.* — 2000; 62(3): 781–8.

*Hagberg B., Hagberg G., Olow I., von Wendt L.* The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. V. The birth year period 1979–82 // *Acta Paediatr. Scand.* — 1989 Mar; 78(2): 283–90.

*Hansbrough J.F., Wikstrom T., Braide M.* et al. Effects of E-selectin and P-selectin blockade on neutrophil sequestration in tissues and neutrophil oxidative burst in burned rats // *Crit. Care Med.* — 1996; 24(8): 1366–72.

*Haria M., Mctavish D.* EDOBACOMAB // *Clin. Immunother.* — 1996; 6(5): 413–9.

*Heiskanen J., Romppanen E.L., Hiltunen M., Iivonen S., Mannermaa A., Punnonen K., Heinonen S.* Polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene in women with preeclampsia.

*Helfer L.A., Tempfer C.B., Unfried G.* et al. A polymorphism of interleukin 1 $\beta$  gene and idiopathic recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* — 2001; 76: 2377–2378.

*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; 354(9178): 556–60.

*Hill J.A., Devoe L.D., Bryans J.C.* Frequency of asymptomatic bacteriuria in preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* — 1986; 67: 529–32.

*Hill J.A.* T-helper 1-type immunity to trophoblast: evidence for a new immunological mechanism for recurrent abortion in women // *Hum. Reprod.* — 1995 Dec; 10 Suppl 2: 114–20.

*Hirooka Y., Imaizumi T., Masaki H.* et al. Captopril improves impaired endothelium-dependent vasodilation in hypertensive patients // *Hypertension.* — 1992; 20(2): 175–80.

*Hojo M., Suthanthiran M., Helseth G., August P.* Lymphocyte intracellular free calcium concentration is increased in preeclampsia // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1999; 180: 1209–14.

*Holers V.M., Girardi G., Mo L.* et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss // *J. Exp. Med.* — 2002 Jan 21; 195(2): 211–20.

*Horn K.D.* Evolving strategies in the treatment of sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) // *Quart. J. Med.* — 1998; 91: 265–77.

*Hsieh M.C., Hsiao J.Y., Tien K.J., Chang S.J., Lin P.C., Hsu S.C., Liang H.T., Chen H.C., Lin S.R.* The association of endothelial nitric oxide synthase G894T polymorphism with C-reactive protein level and metabolic syndrome in a Chinese study group // *Metabolism.* — 2008 Aug; 57(8): 1125–1129.

*Hunt J.S., Petroff M.G., McIntire R.H., Ober C.* HLA-G and immune tolerance in pregnancy // *FASEB J.* — 2005 May; 19(7): 681–93.

*Impey L., Greenwood C., Sheil O., MacQuillan K., Reynolds M., Redman C.* The relation between pre-eclampsia at term and neonatal encephalopathy. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2001 Nov; 85(3): F170–2 // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2002 May; 19(5): 220–3.

*Jacobi J.* Pathophysiology of sepsis // Amer. J. Health-Syst. Pharm. — 2002; 59: 3–8.

*Janowiak M.A., Magness R.R., Habermehl D.A., Bird I.M.* Pregnancy increases ovine uterine artery endothelial cyclooxygenase-1 expression // Endocrinology. — 1998; 139(2): 765–71.

*Jauniaux E., Hempstock J., Greenwold N., Burton G.J.* Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies // Amer. J. Pathol. — 2003 Jan; 162(1): 115–25.

*Johnson D., Mayers I.* Multiple organ dysfunction syndrome: a narrative review // Neuroanesth. Intens. Care. — 2001; 2: 502–7.

*Kabbinavar F., Hurwitz H.I., Fehrenbacher L., Meropol N.J., Novotny W.F., Lieberman G., Griffing S., Bergsland E.* Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer // J. Clin. Oncol. — 2003 Jan 1; 21(1): 60–5.

*Kilbourn R.G., Owen-Schaub L.B., Cromeens D.M.* et al. NG-methyl-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide formation, reverses IL-2-mediated hypotension in dogs // J. Appl. Physiol. — 1994; 76(3): 1130–7.

*Kim Y.U., Kinoshita T., Molina H., Hourcade D., Seya T., Wagner L.M., Holers V.M.* Mouse complement regulatory protein Crry/p65 uses the specific mechanisms of both human decay-accelerating factor and membrane cofactor protein // J. Exp. Med. — 1995 Jan 1; 181(1): 151–9.

*King A., Wheeler R., Carter N.P., Francis D.P., Loke Y.W.* The response of human decidual leukocytes to IL-2 // Cell. Immunol. — 1992 May; 141(2): 409–21.

*Kirwan J.P., Hauguel-De-Mouzon S., Lepercq J.* et al. TNF $\alpha$  is a predictor of insulin resistance in human pregnancy // Diabetes. — 2002; 51: 2207–13.

*Knock G.A., Poston L.* Bradykinin-mediated relaxation of isolated maternal resistance arteries in normal pregnancy and preeclampsia // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1996 Dec; 175(6): 1668–74.

*Krauss T., Kuhn W., Lakoma C, Augustin H. G.* Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers of early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1997; 177: 443–9.

*Kraut E.J., Chen S., Hubbard N.E., Erickson K.L., Wisner D.H.* Tumor necrosis factor depresses myocardial contractility in endotoxemic swine // J. Trauma. — 1999 May; 46(5): 900–6.

*Landmann, Zimmerli R.W., Sansano S.* Increased circulating soluble CD 14 is associated with high mortality in Gram-negative shock // J. Infect. Dis. — 1995; 171: 639–44.

*Lapinsky S.E., Kruczynski K., Seaward G.R.* et al. Critical care management of the obstetric patients // Can. J. Anaesth. — 1997; 44: 325–9.

*Laterre P.F., Wittebode X.* Clinical review: drotrecogin alfa (activated) as adjunctive therapy for severe sepsis — practical aspects at the bedside and patient identification // Crit. Care. — 2003; 7(6): 445–50.

*Levi M., Poll T.B., Her H.R.* Bidirectional Relation Between Inflammation and Coagulation // Circulation. — 2004; 109: 2698–704.

*Levine R.J., Hauth J.C, Curet L.B.* et al. Trial of calcium for prevention of preeclampsia // New Engl. J. Med. — 1997; 337: 69–76.

*Levy J.H.* The relationship between coagulation, inflammation and endothelium. — Baltimore, 2000.

Levy R., Smith S.D., Chandler K. et al. Apoptosis in human cultured trophoblasts is enhanced by hypoxia and diminished by nepidermal growth factor // Amer. J. Physiol. Cell Physiol. — 2000; 278: 982–8.

Li S., Fan S.X., McKenna T.M. Role of nitric oxide in sepsis-induced hyporeactivity in isolated rat lungs // Shock. — 1996; 5(2): 122–9.

Liu M., Slutsky A.S. Anti-inflammatory therapies: application of molecular biology techniques in intensive care medicine // Intens. Care Med. — 1997; 23: 718–31.

Lopes-Bezerra L.M., Filler S.G. Endothelial cells, tissue factor and infectious diseases // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2003; 36(8): 987–91.

Lopez-Jaramillo P., Casas J.P., Serrano N. Preeclampsia: from epidemiological observations to molecular mechanisms // Brazil. J. Med. Biol. Res. — 2001; 34: 1227–35.

Loverro G., Greco P., Capuano F., Carone D., Cormio G., Selvaggi L. Lipoperoxidation and antioxidant enzymes activity in pregnancy complicated with hypertension // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1996 Dec 27;70(2):123–7.

Makris A., Xu B., Yu B., Thornton C., Hennessy A. Placental deficiency of interleukin-10 (IL-10) in preeclampsia and its relationship to an IL-10 promoter polymorphism // Placenta. — 2006 Apr-May;27(4–5):445–51.

Mallat Z., Besnard S., Duriez M. et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis // Circ. Res. — 1999 15; 85(8): 17–24.

Manes C. Human placental NAD(P)H oxidase: solubilization and properties // Placenta. — 2001 Jan;22(1):58–63.

Martin C., Saurx P., Mege J.L., Perrin G. et al. Prognostic value of serum cytokines in septic shock // Intens. Care Med. — 1994; 20: 212–1.

Marty C., Misset B., Tamion F. Circulation interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin // Crit. Care Med. — 1994; 22: 673–9.

Matsuoka T., Matsubara T., Katayama K., Takeda K., Koga M., Furukawa S. Increase of cord blood cytokine-producing T cells in intrauterine infection // Pediatr. Int. — 2001 Oct;43(5):453–7.

Maurus S., Siest G., Visvikis-Siest S. [A prospective study on the prevalence of metabolic syndrome among healthy French families: the importance of plasma concentration of TNF-alpha in addition to its genetic polymorphism] // Ann. Pharm. Fr. — 2007 May;65(3):211–6.

Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H., Li J., Mondal S., Libermann T.A., Morgan J.P., Sellke F.W., Stillman I.E., Epstein F.H., Sukhatme V.P., Karumanchi S.A. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia // J. Clin. Invest. — 2003 Mar;111(5):649–58.

McDonagh P.F., Wilson D.S., Iwamura H. et al. CD18 antibody treatment limits early myocardial reperfusion injury after initial leukocyte deposition // J. Surg. Res. — 1996; 64(2): 139–49.

McGregor J.A., Schoonmaker J.N., Lunt B.D., Lawellin D.W. Antibiotic inhibition of bacterially induced fetal membrane weakening // Obstet. Gynecol. — 1990 Jul;76(1):124–8.

Mellembakken J.R., Aukrust P., Hestdal K. et al. Chemokines and Leukocyte Activation in the Fetal Circulation During Preeclampsia // Hypertension. — 2001; 38: 394–8.

- Mellembakken J.R., Aukrust P., Olafsen M.K.* et al. Activation of Leukocytes During the Uteroplacental Passage in Preeclampsia // Hypertension. — 2002; 39: 155–60.
- Mercer B.M.* Preterm premature rupture of the membranes // Obstet. Gynecol. — 2003 Jan;101(1):178–93.
- 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; 318: 1481–5.
- 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; 86(6): 2109–16.
- Mittendorf R., Lain K.Y., Williams M.A., Walker C.K.* Preeclampsia. A nested, case-control study for risk factors and their interactions // Reprod. Med. — 1996; 41: 491–6.
- Miyamoto Y., Saito Y., Kajiyama N.* et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension // Hypertension. — 1998; 32(1): 3–8.
- Mohan A., Asselin J., Sargent L.* et al. Effect of cytokines and growth factors on the secretion of inhibin A, activin A and follistatin by term placental villous trophoblasts in culture // Europ. J. Endocrinol. — 2001; 145: 505–11.
- Molvarec A., Jermendy A., Nagy B., Kovács M., Várkonyi T., Hupuczi P., Prohászka Z., Rigó J.Jr.* Association between tumor necrosis factor (TNF)-alpha G-308A gene polymorphism and preeclampsia complicated by severe fetal growth restriction // Clin. Chim. Acta. — 2008 Jun;392(1–2):52–7.
- Moz G., Abrahams V.M.* Potential role of macrophages as immunoregulators of pregnancy // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2003; 2(1): 119.
- Nappo E., De Rosa N., Marfella R.* et al. Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins // J.A.M.A. — 1999; 281(22): 2113–8.
- Nava E., Palmer R.M., Moncada S.* Inhibition of nitric oxide synthesis in septic shock: how much is beneficial? // Lancet. — 1991; 338(8782–8783): 1555–7.
- Nelen W.L.* Hyperhomocysteinaemia and human reproduction // Clin. Chem. Lab. Med. — 2001; 39: 758–63.
- Nelson K.B., Dambrosia J.M., Iovannisci D.M., Cheng S., Grether J.K., Lammer E.* Genetic polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants // Pediatr. Res. — 2005 Apr;57(4):494–9.
- Nobunaga T., Tokugawa Y., Hashimoto* et al. Plasma nitric oxide levels in pregnant patients with preeclampsia and essential hypertension // Gynecol. Obstet. Invest. — 1996; 41(3): 189–93.
- 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; 29(4): 169–75.
- Okajima K.* Regulation of inflammatory responses by natural anticoagulants// Immunol. Rev. — 2001; 184: 258–74.
- Olusi S.O., Diejomaoh M., Omu A., Abdulsalis A.* Interleikins in preeclampsia // Ann. Saudi Med. — 2000; 20(1): 4–7.
- Parker M.M., Shelhamer J.H., Bacharach S.L., Green M.V., Natanson C., Frederick T.M., Damske B.A., Parrillo J.E.* Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock // Ann. Intern. Med. — 1984 Apr;100(4):483–90.
- Pavan L., Tsatsaris V., Hermouet A., Therond P., Evain-Brion D., Fournier T.* Oxidized low-density lipoproteins inhibit trophoblastic cell invasion // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004 Apr;89(4):1969–72.



*Peebles D.M., Myatt L.* Inflammation and pregnancy // Informa U.K. Ltd. — 2006, 208 pp.

*Petros A., Lamb G., Leone A.* et al. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock // *Cardiovasc. Res.* — 1994; 28(1): 34–9.

*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; 103: 565–75.

*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; 24: 340–55.

*Quack K.C., Vassiliadou N., Pudney J., Anderson D.J., Hill J.A.* Leukocyte activation in the decidua of chromosomally normal and abnormal fetuses from women with recurrent abortion // *Hum. Reprod.* — 2001 May;16(5):949–55.

*Redman C.W.G., Sargent I.L.* Pre-eclampsia, the Placenta and the Maternal Systemic Inflammatory Response — A Review // *Placenta.* — 2003; 24, Suppl. A, Trophoblast Research. 17: 21–7.

*Ripalda M.J., Rudolph N., Wong S.L.* Developmental patterns of antioxidant defense mechanisms in human erythrocytes // *Pediatr. Res.* — 1989 Oct;26(4):366–9.

*Roberts A.K., Monzon-Bordonaba F., Van Deerlin P.G., Holder J., Macones G.A., Morgan M.A., Strauss J.F. 3rd, Parry S.* Association of polymorphism within the promoter of the tumor necrosis factor alpha gene with increased risk of preterm premature rupture of the fetal membranes // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1999 May;180(5):1297–302.

*Roberts J.M., Pearson G., Cutler J., Lindheimer M.* Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy // *Hypertension.* — 2003; 41: 437–45.

*Roberts J.M., Taylor R.N., Musci T.J.* et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1989; 161:1200–4.

*Robertson S.A., Mau V.J., Hudson S.N., Tremellen K.P.* Cytokine-leukocyte networks and the establishment of pregnancy // *Amer. J. Reprod. Immunol.* — 1997 Jun;37(6):438–42.

*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; 33: 83–90.

*Romero R., Espinoza J., Mazor M.* Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? // *Fertil. Steril.* — 2004 Oct;82(4):799–804.

*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; 36(7): 2303–10.

*Sacks G.P., Studena K., Sargent K., Redman C.W.* Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1998 Jul;179(1):80–6.

*Saifeddine M., Roy S.S., Al-Ani B.* et al. Endothelium-dependent contractile actions of proteinase-activated receptor-2-activating peptides in human umbilical vein: release of a contracting factor via a novel receptor // *Brit. J. Pharmacol.* — 2000; 125:1445–54.

*Saito S., Sakai M., Sasaki Y., Tanebe K., Tsuda H., Michimata T.* Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia // *Clin. Exp. Immunol.* — 1999 Sep;117(3):550–5.

Schäfer G., Cramer T., Suske G., Kemmner W., Wiedenmann B., Höcker M. Oxidative stress regulates vascular endothelial growth factor-A gene transcription through Sp1- and Sp3-dependent activation of two proximal GC-rich promoter elements // *J. Biol. Chem.* — 2003 Mar 7;278(10):8190–8.

Schiffrin E.L. Endothelin: role in hypertension // *Biol. Res.* — 1998; 31(3): 199–208.

Schobel H.P., Fischer T., Heuszer K. et al. Preeclampsia — a state of sympathetic overactivity // *New Engl. J. Med.* — 1996; 335(20): 1480–5.

Schoening A.M. Amniotic fluid embolism: historical perspectives & new possibilities MCN // *Amer. J. Matern. Child. Nurs.* — 2006 Mar-Apr;31(2):78–83, quiz 84–5.

Shim J.Y., Jun J.K., Jung B.K., Kim S.H., Won H.S., Lee P.R., Kim A. Vascular endothelial growth factor gene +936 C/T polymorphism is associated with preeclampsia in Korean women // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2007 Sep;197(3):271.e1–4.

Shoenfeld Y., Blank M. Autoantibodies associated with reproductive failure // *Lupus.* — 2004;13(9):643–8.

Sibai B., El-Nazer A., Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1986; 155:1011–6.

Simón C., Gimeno M.J., Mercader A., O'Connor J.E., Remohí J., Polan M.L., Pellicer A. Embryonic regulation of integrins beta 3, alpha 4, and alpha 1 in human endometrial epithelial cells in vitro // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997 Aug;82(8):2607–16.

Sladek S.M., Magness R.R., Conrad K.P. Nitric oxide and pregnancy // *Amer. J. Physiol.* — 1997; 272(2 pt 2): R441–63.

Spencer T.E., Burghardt R.C., Johnson G.A., Bazer F.W. Conceptus signals for establishment and maintenance of pregnancy // *Anim. Reprod. Sci.* — 2004 Jul;82–83:537–50.

Stafford I., Sheffield J. Amniotic fluid embolism // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Amer.* — 2007 Sep;34(3):545–53, xii.

Steinert J.R., Wyatt A.W., Poston L. et al. Preeclampsia is associated with altered Ca<sup>2+</sup> regulation and NO production in human fetal venous endothelial cells // *The FASEB J.* — 2002; 16: 721–4.

Stratta P., Canavese C., Porcu M., Dogliani M., Todros T., Garbo E., Belliardo F., Maina A., Marozio L., Zonca M. Vitamin E supplementation in preeclampsia // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 1994;37(4):246–9.

Suzuki Y., Yamamoto T., Watanabe Y. What Characterizes Endothelial Dysfunction in Preeclampsia? The Action of NO and the Production of Prostacyclin is Reduced, While EDHF is Preserved in Omental Resistance Arteries in Preeclamptic Women // *Curt. Women's Health. Rev.* — 2005, 1: 61–5.

Svensson L., Arvola M., Sällström M.A., Holmdahl R., Mattsson R. The Th2 cytokines IL-4 and IL-10 are not crucial for the completion of allogeneic pregnancy in mice // *J. Reprod. Immunol.* — 2001 Jul;51(1):3–7.

Takacs P., Kauma S.W., Sholley M.M. et al. Increased circulating lipid peroxides in severe preeclampsia activate N F-κB and upregulate ICAM-1 in vascular endothelial cells // *The FASEB J.* — 2000; 15(2): 279–81.

Tanetta D.S., Muttukrishna S., Groome N.P. et al. Endothelial Cells and Peripheral Blood Mononuclear Cells Are a Potential Source of Extraplacental Activin A in Preeclampsia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003; 88: 5995–6001.

*Toh C.H., Samis J., Downey C. et al.* Biphasic transmittance waveform in the APTT coagulation assay is due to the formation of a  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent complex of C-reactive protein with very-low-density lipoprotein and is a novel marker of impending disseminated intravascular coagulation // *Blood*. — 2002; 100: 2522–9.

*Tsai M.Y., Arnett D.K., Eckfeldt J.H., Williams R.R., Ellison R.C.* Plasma homocysteine and its association with carotid intimal-medial wall thickness and prevalent coronary heart disease: NHLBI Family Heart Study // *Atherosclerosis*. — 2000; 151(2): 519–24.

*Tuffnell D.J.* Amniotic fluid embolism // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2003 Apr; 15(2):119–22.

*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; 269(6 Pt 1): 1371–8.

*Unfried G., Tempfer C., Schneeberger C., Widmar B., Nagele F., Huber J.C.* Interleukin 1 receptor antagonist polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage // *Fertil. Steril.* — 2001 Apr; 75(4):683–7.

*Va A.R., Yildirim Y., Onur E., Kemal N.* Endothelial Dysfunction in Preeclampsia // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2003; 56: 221–4.

*Van der Poll T., Levi M., Hack C.E. et al.* Elimination of Interleukin 6 attenuate coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees // *J. of Exp. Med.* — 1994; 179: 1253–9.

*Vanderlelie J., Venardos K., Perkins A.V.* Selenium deficiency as a model of experimental pre-eclampsia in rats // *Reproduction*. — 2004 Nov; 128(5):635–41.

*Vignoli A., Marchetti M., Balducci D., Barbui T., Falanga A.* Differential effect of the low-molecular-weight heparin, dalteparin, and unfractionated heparin on microvascular endothelial cell hemostatic properties // *Haematologica*. — 2006 Feb; 91(2):207–14.

*Villar J., Belizan J.M.* Same nutrient, different hypotheses: disparities in trials of calcium supplementation during pregnancy // *Amer. J. Clin. Nutr.* — 2000; 71: 1375S–9S.

*Vince G.S., Starkey P.M., Austgulen R. et al.* Interleukin-6, tumor necrosis factor and soluble tumor necrosis factor receptors in women with preeclampsia // *Brit. J. Obstet. Gynaec.* — 1995; 102: 20–5.

*Visser W., Wallenburg H.C.* Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients // *Hypertension*. — 1991; 17(6 Pt 2): 1072–7.

*von Wolff M., Thaler C.J., Strowitzki T., Broome J., Stolz W., Tabibzadeh S.* Regulated expression of cytokines in human endometrium throughout the menstrual cycle: dysregulation in habitual abortion // *Mol. Hum. Reprod.* — 2000 Jul; 6(7):627–34.

*Vural P., Akgül C., Yildirim A., Canbaz M.* Antioxidant defence in recurrent abortion // *Clin. Chim. Acta*. — 2000 May; 295(1–2):169–77.

*Wang H., Parry S., Macones G., Sammel M.D., Ferrand P.E., Kuivaniemi H., Tromp G., Halder I., Shriver M.D., Romero R., Strauss J.F. 3rd.* Functionally significant SNP MMP8 promoter haplotypes and preterm premature rupture of membranes (PPROM) // *Hum. Mol. Genet.* — 2004 Nov 1; 13(21):2659–69.

*Wang Y., Gu Y., Lucas M.J.* Expression of Thrombin Receptors in Endothelial Cells and Neutrophils from Normal and Preeclamptic Pregnancies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002; 87: 3728–34.

*Wang Z.C., Yunis E.J., De los Santos M.J., Xiao L., Anderson D.J., Hill J.A.* T helper 1-type immunity to trophoblast antigens in women with a history of recurrent pregnancy loss is associated with polymorphism of the IL1B promoter region // *Genes Immun.* — 2002 Feb;3(1):38–42.

*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; 177: 89–97.

*Watterberg K.L., Demers L.M., Scott S.M., Murphy S.* Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops // *Pediatrics.* — 1996 Feb;97(2):210–5.

*Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R.* Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? // *Immunol. Today.* — 1993 Jul;14(7):353–6.

*Welch G.N., Kolsalzo J.* Homocystein and Atherosclerosis // *New Engl. J. Med.* — 1998; 338: 1024–50.

*Williams D.J., Vallance P.J., Neild G.H., Spencer J.A., Imms F.J.* Nitric oxide-mediated vasodilation in human pregnancy // *Amer. J. Physiol.* — 1997; 272(2 Pt 2): H748–52.

*Wu Y.W.* Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy // *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* — 2002;8(1):25–9.

*Yoneyama Y., Suzuki S., Sawa R., Otsubo Y., Miura A., Kuwabara Y., Ishino H., Kiyokawa Y., Doi D., Yoneyama K., Araki T.* Changes in the proportion of T helper 1 and T helper 2 cells in cord blood after premature rupture of membranes // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2003 Feb;267(4):217–20.

*Yoon B.H., Kim Y.A., Romero R., Kim J.C., Park K.H., Kim M.H., Park J.S.* Association of oligohydramnios in women with preterm premature rupture of membranes with an inflammatory response in fetal, amniotic, and maternal compartments // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1999 Oct;181(4):784–8.

*Yoon B.H., Romero R., Kim K.S., Park J.S., Ki S.H., Kim B.I., Jun J.K.* A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1999 Oct;181(4):773–9.

*Yoon B.H., Romero R., Park J.S., Kim M., Oh S.Y., Kim C.J., Jun J.K.* The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 2000 Nov;183(5):1124–9.

*Моз G., Abrahams V.M.* Potential role of macrophages as immunoregulators of pregnancy // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2003; 2(1): 119.

#### К парагр. 5.13 «HELLP-синдром и синдром системного воспалительного ответа»

*Abramovici D., Friedman S.A., Mercer B.M. et al.* Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? // *Amer. J. Obstet. Gynec.* — 1999; 180: 221–5.

*Altamura C., Vasapollo B., Tibuzzi F. et al.* Postpartum cerebellar infarction and haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet (HELLP) syndrome // *Neurol. Sci.* — 2005; 26(1): 40–2.

*Barton J.R., Riely C.A., Adamec T.A.* et al. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1992; 167: 1538–43.

*Barton J.R., Sibai B.M.* Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome // *Obstet. Gynec. Clin. North Amer.* — 1991; 18: 165–79.

*Baxter J.K., Weinstein L.* HELLP syndrome: the state of the art // *Obstet. Gynec. Surv.* — 2004; 59(12): 838–45.

*Brandenburg V.M., Frank R.D., Heintz B.* et al. HELLP syndrome, multifactorial thrombophilia and postpartum myocardial infarction // *J. Perinat. Med.* — 2004; 32(2): 181–3.

*Chames M.C., Haddad B., Barton J.R.* et al. Subsequent pregnancy outcome in women with a history of HELLP syndrome at 28 weeks of gestation // *Amer. J. Obstet. Gynec.* — 2003; 188: 1504–8.

*Clark S.L., Phelan J.R., Allen S.H.* et al. Antepartum reversal of hematologic abnormalities associated with the HELLP syndrome: a report of three cases // *J. Reprod. Med.* — 1986; 31: 70–2.

*Eltink C.M., van Lingen R.A., Aarnoudse J.G.* et al. Maternal haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome: specific problems in the newborn // *Europ. J. Pediatr.* — 1993; 152: 160–3.

*Egerman R.S., Sibai B.M.* HELLP syndrome // *Clin. Obstet. Gynec.* — 1999; 42: 381–9.

*Goodlin R.C., Cotton D.B., Haesslein H.* C Severe edema-proteinuria-hypertension gestosis // *Amer. J. Obstet. Gynec.* — 1978; 132: 595–8.

*Goodlin R.C.* Preeclampsia as the great impostor // *Amer. J. Obstet. Gynec.* — 1991; 164: 1577–81.

*Isler C.M., Barrilleaux P.S., Magann E.F.* et al. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome // *Amer. J. Obstet. Gynec.* — 2001; 184: 1332–9.

*Katz V.L., Farmer R., Kuler J.A.* Preeclampsia into eclampsia: Towards a new paradigm // *Amer. J. Obstet. Gynec.* — 2000; 182: 1389–94.352.

*Koenig M., Roy M., Baccot S.* et al. Thrombotic microangiopathy with liver, gut, and bone infarction (catastrophic antiphospholipid syndrome) associated with HELLP syndrome // *Clin. Rheumatol.* — 2005; 24(2): 166–8.

*Krauss T., Augustin H.G., Osmers R.* et al. Activated protein resistance and factor V Leiden in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome // *Obstet. Gynec.* — 1998; 92: 457–60.

*Le T.T.D., Tieuli N., Costedoat N.* et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005; 64: 273–8.

*Magann E.F., Bass D., Chauhan S.P.* et al. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 1994; 171: 1148–53.

*Magann E.F., Perry K.G., Meydrech E.F.* et al. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) // *Amer. J. Obstet. Gynec.* — 1994; 171: 1154–8.

*Martin J.N.Jr., Blake P.G., Perry K.G. et al.* The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression // Amer. J. Obstet. Gynec. — 1991; 164: 1500–13.

*Minakami H., Oka N., Sato T. et al.* Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? // Amer. J. Obstet. Gynec. — 1988; 159: 1043–7.

*Moessmer G., Muller B., Kolben M. et al.* HELLP syndrome with fetal growth retardation in a woman homozygous for the prothrombin gene variant 20210A // Thromb. Haemost. — 2005; 93(4): 787–8.

*O'Brien J.M., Barton J.R.* Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome // Clin. Obstet. Gynec. — 2005; 48(2): 460–77.

*Osmanagaoglu M.A., Osmanagaoglu S., Bozkaya H.* Systemic lupus erythematosus complicated by HELLP syndrome // Anesth. Intens. Care. — 2004; 32(4): 569–74.

*Schlembach D., Beinder E., Zingsem J. et al.* Association of maternal and/or fetal factor V Leiden and G20210A prothrombin mutation with HELLP syndrome and intrauterine growth restriction // Clin. Sci. (Lond.) — 2003; 105(3): 279–85.

*Sibai B.M., Ramadan M.K., Chari R.S. et al.* Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis // Amer. J. Obstet. Gynec. — 1995; 172: 125–9.

*Sibai B.M., Ramadan M.K., Usta I. et al.* Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome) // Amer. J. Obstet. Gynec. — 1993; 169: 1000–6.

*Sullivan C.A., Magann E.E., Perry K.G. et al.* The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations // Amer. J. Obstet. Gynec. — 1994; 171: 940–3.

*Tanner B., Ohler W.G., Hawighorst S., Schaffer U., Knapstein P. G.* Complications in HELLP syndrome due to peripartal hemostatic disorder // Zbl. Gynak. — 1996; 118(4): 213–20.

*VanPampus M.G., Wolf H., Westenberg S.M. et al.* Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with preeclampsia without HELLP syndrome // Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. — 1998; 76: 31–6.

*Wiebers D.O.* Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy // Arch. Neurol. — 1985; 2: 1106–13.

*Witsenburg C.P., Rosendaal F.R., Middeldorp J.M. et al.* Factor VIII levels and the risk of pre-eclampsia, HELLP syndrome, pregnancy related hypertension and severe intrauterine growth retardation // Thromb. Res. — 2005; 115(5): 387–92.

*Yalcin O.T., Sener T., Hassa H. et al.* Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome // Int. J. Gynaec. Obstet. — 1998; 61: 141–8.

# **ОСЛОЖНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ И ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА**

## **6.1. ПОНЯТИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ (ОК) И ЗГТ**

Оральные гормональные контрацептивы и препараты заместительной гормональной терапии (ЗГТ) используют около 100 млн женщин во всем мире. Впервые с целью контрацепции женские половые гормоны стали широко применяться с 1960 г., а ЗГТ получила большое распространение с 1970 г. До получения результатов исследования WHI 30–40% женщин в постменопаузе в США и 33% таких женщин в Великобритании используют препараты ЗГТ [Rosendaal F.R. et al., 2003]. Принимая во внимание такую популярность гормональных препаратов, понятно, что даже незначительное повышение риска, связанное с их применением, может нанести вред здоровью очень большой группе населения. Актуальность проблемы связана с тем, что гормональные контрацептивы применяют в основном практически здоровые, молодые женщины, у которых необходимой задачей является сохранение репродуктивной функции и здоровья.

Все большую актуальность приобретает применение ЗГТ с целью коррекции климактерического синдрома. Последний широко распространен, причем в половине случаев характеризуется тяжелым течением. Современные демографические данные свидетельствуют о все возрастающей доле пожилых людей в популяции, что обусловлено, в частности, снижением рождаемости. Кроме того, в последние десятилетия в развитых странах отмечается значительное увеличение средней продолжительности жизни. Таким образом, климактерический период составляет до трети общей длительности жизни женщин. Такие общепопуляционные тенденции поставили перед врачами и учеными всего мира задачу по улучшению качества жизни женщин пожилого возраста.

Согласно определению Международного общества по проблемам менопаузы, менопаузой является стойкое прекращение менструальной функции вследствие снижения гормонпродуцирующей активности яичников. Естественной менопаузой называют аменорею в течение 12 мес., не связанную с какими-либо внешними причинами.

Выделяют период пременопаузы — от 45 лет до наступления менопаузы. В этот период в яичниках остается менее 10 тыс. ооцитов и происходят выраженные дистрофические изменения в фолликулах. Продукция снижается эстрогенов в пременопаузе с последующим резким спадом за 6 мес. до последних менструаций, при этом продукция фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов возрастает в несколько раз. Период постменопаузы разделяется на ранний (первые 4 года после начала менопаузы) и поздний (до конца жизни женщины). Именно во время ранней постменопаузы происходят основные патофизиологические изменения в организме женщины, и именно этот период является, по современным представлениям, так называемым «терапевтическим окном», когда для лечения климактерического синдрома может быть эффективно использована ЗГТ.

С наступлением постменопаузы происходят значительные сдвиги в гемостазиологических параметрах и в метаболизме — нарастает масса тела за счет жировой ткани, повышается уровень холестерина, триглицеридов и глюкозы в крови. Появляются нейровегетативные расстройства: приливы жара, потливость, головная боль, гипертензия, ознобы, тахикардия; психоэмоциональные — раздражительность, сонливость, депрессия, слабость, забывчивость; урогенитальные — сухость, зуд и жжение во влагалище, недержание мочи; кожные проявления — сухость кожи, ломкость ногтей, выпадение волос, морщины; обменные нарушения — остеопороз, ИБС. У женщин с преждевременной менопаузой после билатеральной овариэктомии риск ССЗ повышается в 2 раза по сравнению с таковым у женщин того же возраста до наступления менопаузы. Эти наблюдения легли в основу представлений о кардиопротективных свойствах эстрогенов и, возможно, ЗГТ. С наступлением менопаузы наблюдается значительное снижение уровня эстрадиола, тогда как содержание эстрона, способного образовываться из андрогенов под действием ароматаз периферических тканей (жировой и мышечной), существенно не изменяется. Таким образом, снижение уровня эстрадиола может являться критическим фактором для развития ССЗ.

Кардиоваскулярная патология занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности у женщин. По данным American Heart Association, ежегодно от ССЗ умирает более 500 тыс. женщин. Начиная с 1984 г., обнаруживается более высокая частота смертей от ССЗ у женщин, по сравнению с мужчинами, причем разрыв в этих показателях постоянно растет.

Применение гормональных препаратов ассоциируется с целым рядом побочных эффектов, важнейшими и наиболее частыми из которых являются тромботические осложнения, включая ИМ, ишемический инсульт, венозные тромбозы и атеросклеротическое поражение периферических артерий.

Разработка безопасных методов эффективной гормональной контрацепции и ЗГТ, изучение механизмов, связанных с риском их применения, индивидуальный подход к назначению гормональной терапии — важнейшие на сегодняшний день задачи исследователей.



**Характеристика ОК.** Большинство гормональных контрацептивов представляет собой комбинированные препараты, содержащие эстрогенный и гестагенный компоненты. Контрацептивный эффект обусловлен ингибирующим действием прогестагенного компонента на лютеинизирующий гормон. Эстрогены включаются в состав гормональных контрацептивов для предотвращения такого побочного эффекта, как маточные кровотечения, возникающие при приеме чистого прогестерона или при низком содержании эстрогена в составе препарата.

Со времени введения гормональных контрацептивов в клиническую практику значительно изменился их состав и дозы компонентов. В результате многочисленных экспериментальных, клинических, медико-статистических исследований удалось снизить дозу эстрогенного компонента в составе ОК примерно в 5 раз, а дозы гестагенов — в 5–20 раз. Первые гормональные контрацептивы содержали 150 мкг местранола или этинилэстрадиола (ЕЕ). Современные гормональные контрацептивы содержат 50 или 30 мг эстрогена (преимущественно используется ЕЕ — синтетическое производное эстрогенов). В зависимости от дозы эстрогенного компонента ОК подразделяют на низкодозированные (содержание ЕЕ < 35 мкг) и высокодозированные (содержание ЕЕ > 35 мкг).

В течение последних 30 лет не только значительно уменьшилась доза прогестагенного компонента в составе препаратов, но и разработаны новые типы прогестагенов. Наиболее широко используемые в последние годы ОК II и III поколения отличаются в основном гестагенным компонентом: ОК II поколения содержат левоноргестрел или норгестимат, ОК III поколения — дезогестрел или гестоден, отличительной особенностью которых является их высокое сродство к рецепторам прогестерона и низкое — к рецепторам андрогенов.

По составу, согласно классификации, предложенной Международной медицинской консультативной группой экспертов IМАР, ОК подразделяют на комбинированные ОК и чистые прогестагены (мини-пили).

Поколение, к которому относят тот или иной ОК, определяется как дозой в нем эстрогенного компонента, так и составом прогестагенного компонента:

- ◆ I поколение: ЕЕ > 35 мкг. Прогестаген: норэтинодрел, этиндиолацетат.
- ◆ II поколение: ЕЕ < 35 мкг. Прогестаген: норэтистерон, норгестрел, левоноргестрел.
- ◆ III поколение: ЕЕ < 35 мкг. Прогестаген: гестоден, дезогестрел.

Существуют прогестагены, которые трудно отнести к какой-либо группе. Так, норгестимат по структуре относится к прогестагенам III поколения, однако в организме он быстро метаболизируется до левоноргестрела, который является прогестагеном II поколения.

Отдельно следует сказать о двух прогестагенах, применяемых в комбинации с эстрогенами и обладающих контрацептивным эффектом. Антиандроген ципростерона ацетат применяется для лечения аспе *vulgaris*, себореи, гирсутизма. Дроспиренон, как и прогестерон, подавляет овуляцию и, кроме того, обладает антиандрогенной и антиальдестероновой активностью.

Оральные контрацептивы могут применяться в монофазном режиме (на протяжении 21 дня в течение каждого цикла), в двух- и трехфазном режиме (при этом содержание эстрогенов и прогестагенов в составе препарата изменяется в зависимости от фазы менструального цикла). В связи с появлением новых прогестагенов III поколения, обладающих высоким сродством к рецепторам

прогестерона и более высокой эффективностью, трехфазные ОК II поколения уступили место монофазной комбинированной контрацепции, как более надежному и удобному методу.

Помимо пероральных форм ОК, применяются различные парентеральные способы их введения: трансдермальный, подкожный (имплантаты), внутриматочный и внутривагинальный.

**Характеристика препаратов ЗГТ.** Как и ОК, препараты ЗГТ представлены в основном комбинацией эстрогенного и прогестагенного компонентов. Изолированное применение эстрогенов возможно лишь у женщин с удаленной маткой, поскольку доказано увеличение частоты рака эндометрия.

В настоящее время для ЗГТ у женщин в постменопаузе применяются натуральные эстрогены и их производные:

- ◆ натуральные эстрогены: 17 $\beta$ -эстрадиол (дивигель, климара, эстрожель, дерместрил, менорест), эстрадиола валерат (прогинова), микронизированный эстрадиол;
- ◆ конъюгированные эквин-эстрогены (КЭЭ) — эстрон-сульфат, эквилины и эквилинины, эстрон пиперазин;
- ◆ эстриол — эстриол сукцинат.

К основным прогестагенам, применяемым в практической гинекологии, относятся:

- 1) производные прогестерона:
  - ретропрогестерон — дидрогестерон,
  - 17 $\beta$ -оксипрогестерон,
  - медроксипрогестерона ацетат (МПА), ципротерона ацетат, хлормединона ацетат,
  - норпрогестерон — мегестрола ацетат;
- 2) производные тестостерона — 19-норстероиды:
  - с левоноргестерелом — климонорм,
  - с норгестрелом — циклопрогинова.

Комбинация эстрогенов с прогестагенами может быть в виде монофазных препаратов (дивина, климонорм, циклопрогинова, клиогест) или в циклическом режиме (двухфазном — климен или трехфазном — трисеквенс).

Средняя доза 17 $\beta$ -эстрадиола в препаратах для ЗГТ составляет 1 мг/сут, так что суммарная доза равна всего 21 мг; эстрадиола валерата — 2 мг/сут, КЭЭ — 0,625 мг/сут.

При парентеральном назначении эстрогенов в настоящее время используются различные способы введения препаратов: чрескожный (пластыри), наружные (мазь — дивигель), внутримышечный, подкожный (имплантаты).

## 6.2. АРТЕРИАЛЬНЫЕ И ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ

### 6.2.1. ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНЫХ И ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ

В настоящее время тромбоз рассматривается как мультифакториальная, мультигенная патология. В связи с этим, оценивая риск развития тромботических осложнений при применении гормональных препаратов, нельзя не учитывать исходные факторы риска ССЗ.

Понятие «тромбоз» включает в себя венозный и атеротромбоз. Обе эти формы реализуются в условиях гиперкоагуляции и проявляются развитием окклюзионного поражения сосудов. Несмотря на единый механизм, патогенез и факторы риска артериальных и венозных тромбозов существенно отличаются.

В 1856 г. Вирхов сформулировал свою знаменитую триаду, согласно которой неизменными факторами для развития тромбоза являются уменьшение скорости кровотока (стаз), изменение реологических свойств крови (состояние гиперкоагуляции) и повреждение сосудистой стенки (атеросклероз, воспаление). На состояние сосудистой стенки и системы гемостаза влияют как наследственные, так и экзогенные факторы (табл. 6.1). На развитие венозного тромбоза преимущественное влияние оказывают состояние свертывающей системы крови и скорость кровотока. Так, при наличии венозного тромбоза в анамнезе существенно возрастает риск повторного эпизода в связи с нарушением работы клапанов вен и развитием стаза в венозном сосудистом русле [Cano A. et al., 2001]. В то же время скорость кровотока практически не вносит вклад в развитие артериальных тромбозов. При беременности риск венозного тромбоза увеличивается как за счет изменения гормонального фона, так и вследствие изменения гемодинамических показателей.

Таблица 6.1

Факторы риска венозных и артериальных тромбозов

Артериальные тромбозы		Венозные тромбозы		
Не изменяемые	Изменяемые	Генетические	Приобретенные	Как генетические, так и приобретенные
Возраст Мужской пол Семейный анамнез	Курение Артериальная гипертензия Гиперхолестеринемия Гиподинамия Сахарный диабет Избыточная масса тела Гипергомоцистемия Психологические факторы	Дефицит протеина С, протеина S, антитромбина Генетические тромбофилии (мутация фактора V Leiden, протромбина G20210A) Повышение содержания vWF, TFPI, факторов IX, XI, VII Повышение уровня СРБ	Имобилизация Оперативные вмешательства Травмы Беременность АФС Онкологические заболевания Эстрогены Ожирение Заболевания печени Курение Возраст	Увеличение концентрации протромбина, фактора VIII, фибриногена Резистентность к APC Гипергомоцистемия

### 6.2.2. РИСК ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ОК

Первый случай тромботического осложнения при применении ОК был описан в 1961 г. Jordan, когда у женщины, принимавшей местранол и норэтинодрел для лечения эндометриоза, развилась тромбоэмболия. Более полная информация о связи между ОК и венозными тромбозами была представлена в публика-

ции Royal College of General Practitioners (Великобритания, 1967). Более ранние из последующих исследований по типу случай-контроль выявили повышение риска венозных тромбозов при применении ОК в 4–8 раз. Проведенные позднее проспективные клинические испытания, включая широкомасштабное исследование по инициативе ВОЗ и данные мета-анализа Т. Koster и соавт. (1995), свидетельствуют об относительном риске венозного тромбоза (ВТЭ) при использовании ОК, равном 3. Различия в полученных результатах можно объяснить несовершенством объективных диагностических методов выявления ВТЭ и применением более высокодозированных препаратов в ранних исследованиях.

Необходимо отметить, что подобное влияние ОК является обратимым: риск ВТЭ возвращается к исходному уровню практически сразу после отмены препаратов. В клинической практике важно оценивать абсолютный риск развития осложнений при гормональной контрацепции индивидуально у каждой пациентки. Следует отметить, что ОК, в отличие от препаратов ЗГГ, в большинстве случаев используют практически здоровые, молодые женщины, у которых изначально риск тромбоза весьма невелик — 1 случай на 10 тыс. женщин в год. При применении ОК, несмотря на значительное увеличение относительного риска тромбоза, абсолютный риск остается невысоким — 2–3 случая на 10 тыс. женщин в год [Rosendaal F.R. et al., 2003]. Многие женщины полагают этот риск несравненно менее значимым по сравнению с преимуществами ОК как препаратов, способных обеспечить надежную контрацепцию. Однако, принимая во внимание огромное число женщин, применяющих ОК, этот фактор риска, который может приводить к летальному исходу, нельзя недооценивать. Особое внимание следует проявлять при назначении гормональных контрацептивов женщинам, изначально имеющим факторы риска ВТЭ.

### **6.2.3. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РИСК ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ОК**

Риск ВТЭ значительно выше в течение первого года приема ОК (абсолютный риск составляет 12 случаев на 10 тыс. женщин в год при применении ОК II поколения) и постепенно снижается при дальнейшем применении препаратов.

Ряд исследований свидетельствует о том, что риск ВТЭ увеличивается при применении ОК с более высоким содержанием эстрогенов. Показано, что риск ВТЭ выше в 2 раза при использовании ОК, содержащих 50 мкг ЕЕ, чем содержащих 30 мкг ЕЕ. По данным В. Gerstman и соавт. (1991), риск ВТЭ при применении препаратов, содержащих более 50 мкг ЕЕ, увеличивается в 10 раз, а при использовании препаратов, содержащих менее 50 мкг ЕЕ, он возрастает в 4 раза по сравнению с таковым у женщин, не использующих ОК. На сегодняшний день наиболее широко применяются препараты, содержащие 30 мкг ЕЕ. При снижении дозы эстрогенного компонента до 20 или 15 мкг наблюдалось увеличение частоты маточных кровотечений, тогда как риск развития ВТЭ не уменьшался.

Тромботические осложнения, характерные для применения ОК I поколения, послужили стимулом к созданию ОК последующих поколений. ОК III поколения создавались с целью снижения риска артериальных тромбозов, однако, по последним данным, изменение состава прогестинов стало причиной увели-

чения риска ВТЭ. Впервые эти данные были получены в 1995 г. в исследовании под эгидой ВОЗ и подтверждены в дальнейших исследованиях [Jick H. et al., 1995]. По данным мета-анализа J. Kemmeren и соавт. (2001), при применении ОК III поколения, по сравнению с препаратами II поколения, риск ВТЭ увеличивается в 1,7 раза. Несмотря на повышение относительного риска ВТЭ при применении препаратов III поколения, по сравнению с препаратами II поколения, абсолютный риск повышается незначительно. Риск ВТЭ при приеме ОК особенно повышен в течение первого года приема препарата и составляет 30 случаев на 10 тыс. женщин в год [Cano A. et al., 2001].

Другие прогестины также оказывают влияние на риск ВТЭ при приеме ОК. Показано, что при применении ципростерона ацетата риск ВТЭ превышал в 2 раза таковой при приеме ОК III поколения и был в 18 раз больше по сравнению с таковым у женщин, не использующих ОК [Cushman et M. al., 2004]. Сведения о влиянии дроспиренона на развитие ВТЭ весьма ограничены, однако выявленные случаи ВТЭ при применении этого препарата заставляют многих клиницистов с большой осторожностью относиться к его назначению до получения результатов клинических испытаний.

Несмотря на то, что уже с момента появления гормональных контрацептивов и по сей день изучается степень их эффективности и безопасности, следует отметить, что при физиологической беременности риск ВТЭ превышает таковой при применении ОК. Однако сравнение риска тромбоза при беременности и при использовании ОК неправомерно, поскольку беременность является физиологическим процессом, тогда как ОК искусственно вмешиваются в эволюционно детерминированные процессы в организме. Кроме того, беременность длится 9 мес., тогда как ОК могут применяться в течение гораздо более длительного времени.

Одновременное наличие других факторов риска ВТЭ, таких как ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей, а также семейный анамнез тромбозов, включая случаи наследственных тромбофилий, повышают риск ВТЭ в несколько раз при приеме ОК.

По данным исследования WHO, у женщин с ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> относительный риск ВТЭ составляет 2,6, при применении ОК II поколения он повышается до 5,3, а при применении ОК III поколения — до 5,7 по сравнению с таковым у женщин с нормальной массой тела и не использующих ОК.

Риск ВТЭ значительно увеличивается у женщин с наследственными и приобретенными формами тромбофилии. У женщин, у которых тромбоз развивается в течение первого года применения ОК, гораздо чаще выявляются наследственные нарушения системы гемостаза, чем у женщин, у которых тромбоз произошел при более длительном применении гормональных контрацептивов [Braunstein J.V. et al., 2002].

В то время как дефицит PC, PS, AT III являются довольно редкими патологиями системы гемостаза, выявляемыми в 0,02–0,2% случаев в общей популяции, мутация FV Leiden и мутация протромбина G20210A встречаются у 2–6% населения. В настоящее время мутация FV Leiden считается наиболее частой причиной генетически обусловленных ВТЭ и повышает риск ВТЭ в 7 раз у гетерозиготных носителей. У носителей гетерозиготной формы мутации FV Leiden риск ВТЭ при применении ОК II поколения возрастает в 20–30 раз, а при применении ОК III поколения — в 50 раз по сравнению со здоровыми женщинами, не использующими ОК (табл. 6.2).

Таблица 6.2

**Относительный риск (RR) ВТЭ при применении ОК  
у женщин с мутацией FV Leiden**  
[Rosendaal et al., 2002]

FV Leiden	ОК	RR
–	–	1
–	+	3,7
+	–	6,9
+	+	34,7

У женщин с гомозиготной формой мутации фактора V Leiden риск ВТЭ при использовании ОК возрастает еще в большей степени. Так, С. Rintelen и соавт. в 1996 г. обследовали 29 женщин с гомозиготной формой мутации FV Leiden, и 25 из них имели тромбоэмболические проявления.

Дефицит АТ III — основного естественного антикоагулянта — также является независимым фактором риска тромбозов при приеме ОК. По данным А. Girolami и соавт. (2000), у 15% пациенток с наследственным дефицитом АТ III причиной ВТЭ стало применение ОК. На сегодняшний день накоплено много данных, свидетельствующих о значительном повышении риска тромбоэмболии при приеме ОК у пациенток с дефицитом РС. По данным R. Bauersachs и соавт. (1996), в этом случае риск ВТЭ при применении ОК повышается в 15 раз. В настоящее время к факторам, увеличивающим риск тромбоза у пациенток, получающих ОК, относят низкий уровень свободного РС.

Помимо дефектов в антикоагулянтной системе, существенное значение играет активация прокоагулянтных механизмов. При повышении уровня таких прокоагулянтных факторов, как II, VIII, IX, XI, X, риск ВТЭ при применении ОК выше в 2 раза. При повышенном уровне факторов II и XI риск ВТЭ при использовании ОК возрастает в 10 раз [Lowe G. et al., 2000]. По данным K.W. Bloemenkamp и соавт. (1999), при применении ОК у женщин с повышенной концентрацией фактора VIII риск ВТЭ увеличивается, однако не превышает суммарного риска тромбоза при наличии повышенного уровня фактора VIII или при приеме ОК.

Важной генетической причиной тромбофилии является мутация протромбина G20210A, которая обнаруживается у 18% лиц с семейным анамнезом ВТЭ. Риск ВТЭ у гетерозиготных носителей гена G20210A повышен в 3 раза. Следует отметить, что и для мутации протромбина, и для ОК характерно повышение уровня протромбина в плазме, что, наиболее вероятно, и является основной причиной реализации протромботического состояния при приеме ОК.

Таким образом, ОК и тромбофилии однонаправленно влияют на систему гемостаза. При уже существующих нарушениях баланса про- и антикоагулянтных механизмов ОК могут выступать в качестве триггерного механизма, приводящего к развитию тромботических осложнений.

#### **6.2.4. РИСК АРТЕРИАЛЬНЫХ ТРОМБОЗОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ОК**

К настоящему времени накоплены многочисленные данные, свидетельствующие об увеличении риска атеротромбоза при применении гормональных контрацептивов. По последним данным ВОЗ, риск ИМ при использовании ОК

возрастает в 5 раз, а ишемического инсульта — в 3 раза. В недавнем исследовании **RATIO** (**Risk of Arterial Thrombosis In relation to Oral contraceptives, 2003**) использование ОК ассоциируется с 4-кратным увеличением риска атеросклеротического поражения периферических артерий [Kemmeren J.M. et al., 2002].

В связи с положительным влиянием прогестагенов III поколения на липидный профиль предполагали, что их применение сопряжено с меньшим риском атеротромботических осложнений, чем применение прогестагенов II поколения. Данные исследований по этому вопросу весьма противоречивы. Даже в двух широкомасштабных исследованиях — **RATIO** (Нидерланды) и **MICA** (Великобритания, 1999) — были получены кардинально противоположные результаты в отношении риска ИМ при применении ОК II и III поколения [Dunn N.R. et al., 1999]. По данным **MICA**, прогестины III поколения не только не снижают, а даже увеличивают риск ИМ. Вероятно, эффект ОК II и III поколений в отношении риска атеротромботических осложнений отличается незначительно, тем более что в исследовании **RATIO** не было выявлено различий в частоте инсультов и заболеваний периферических артерий при применении ОК II и III поколений. Таким образом, гормональные контрацептивы III поколения в большей степени повышают риск венозного тромбоза, чем артериального.

Доказано, что риск атеротромбоза снижается при уменьшении дозы эстрогенного компонента в составе ОК.

Выяснилось, что значительную роль играет возраст женщины, принимающей ОК. Так, у молодых женщин в 2 раза выше риск венозного тромбоза, чем артериального, в то время как у женщин старше 30 лет, наоборот, выше риск атеротромбоза.

Более высокий риск артериального тромбоземболизма при приеме ОК связан с наличием определенного преморбидного фона и таких сопутствующих факторов риска, как курение, диабет, артериальная гипертензия, мигрень и семейный анамнез артериальных тромбозов, которые наиболее характерны для женщин более пожилого возраста по сравнению с пользовательницами ОК. Важно отметить, что в сочетании с другими возрастными изменениями эндотелия и факторов коагуляционного каскада, фибринолиза и естественных ингибиторов свертывания риск тромботических осложнений при применении препаратов ЗГТ может многократно возрастать.

В исследовании **RATIO** риск ИМ при применении ОК увеличивался в 2 раза, тогда как у курящих женщин — в 14 раз, при сочетании с артериальной гипертензией — в 6 раз, при гиперхолестеринемии — в 25 раз, при ожирении — в 5 раз, при сахарном диабете — в 17 раз. При приеме ОК у курящих женщин риск поражения периферических артерий возрастал в 36 раз, при гиперхолестеринемии — в 50 раз, а при сочетании с сахарным диабетом — в 40 раз [Rosendaal F.R. et al., 2003].

Гипергомоцистеинемия является важнейшим фактором риска венозных и артериальных тромбозов. С другой стороны, если изначально имеет место генетически обусловленная гипергомоцистеинемия вследствие мутации гена **MTHFR C677T**, то при приеме ОК, особенно II поколения, в которых, по сравнению с ОК III поколения, содержание эстрогенного компонента относительно высокое, уровень гомоцистеина в крови значительно увеличивается, что, соответственно, влечет за собой и повышение риска артериальных тромбозов.

В отличие от ВТЭ, генетические тромбофилии не оказывают существенно-го влияния на риск атеротромботических осложнений при использовании ОК. В исследовании RATIO при применении ОК риск ИМ увеличивался в 2–4 раза при повышении концентрации факторов VIII и IX, однако суммарно не превышал риск атеротромбоза при повышенном содержании этих факторов или при приеме гормональных контрацептивов.

### 6.2.5. ВЛИЯНИЕ ЗГТ НА РИСК ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ

Обнаружение положительного влияния эстрогенсодержащих препаратов у женщин в постменопаузе на липидный профиль позволило предположить, что ЗГТ может значительно снижать риск кардиоваскулярных осложнений. На фоне весьма обнадеживающих первых результатов крайне неожиданными для многих исследователей стали данные о том, что ЗГТ ассоциируется с повышенным риском тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

В ряде исследований по типу случай-контроль было выявлено увеличение риска венозных тромбозов в 2–4 раза при применении ЗГТ (табл. 6.3).

Повышение риска ВТЭ при применении ЗГТ нашло подтверждение в мета-анализе E. Oger в 1999 г. (RR = 2,1) и ряде проспективных рандомизированных исследований (табл. 6.4).

На риск тромбоэмболических осложнений влияют состав и дозировка препаратов ЗГТ. Так, по данным E. Grodstein и соавт. (1996), риск ВТЭ повышается при применении препаратов, содержащих 0,625 мг КЭЭ, по сравнению с применением препаратов, содержащих 1,25 мг КЭЭ (RR = 3,3 и 6,9 соответственно). При применении КЭЭ риск ВТЭ увеличивается на 65%, тогда как применение этерифицированных эстрогенов не сопровождается повышением риска ВТЭ. Кроме того, при применении комбинированной терапии (эстрогены + прогестины) риск ВТЭ на 60% выше, чем при использовании чистых эстрогенов.

Риск ВТЭ при приеме ЗГТ выше у женщин более старшего возраста. По данным M. Cushman и соавт. (2004), у женщин в возрасте 60–69 лет риск ВТЭ, по сравнению с плацебо-группой, повышается в 4 раза, у женщин в возрасте старше 70 лет — в 7,5 раза.

Риск тромботических осложнений значительно выше в течение первого года ЗГТ (табл. 6.5).

Тот факт, что как при гормональной контрацепции, так и при ЗГТ частота тромбозов выше в течение первого года применения, свидетельствует о большой вероятности существования дополнительных факторов риска, в частности скрытой генетической тромбофилии [Brenner V.R. et al., 2002]. С этой точки зрения, значительный интерес представляет рандомизированное исследование EVTET [Hoibraaten E. et al., 2000] по применению ЗГТ у женщин с ВТЭ в анамнезе, которое, заметим, было прекращено досрочно, учитывая однозначность полученных результатов: частота рецидивов составила 10,7% в группе пациентов с тромбозами в анамнезе на фоне ЗГТ и 2,3% в плацебо-группе. Все случаи тромбозов были отмечены в течение первого года применения ЗГТ. Большинство женщин, у которых наблюдался рецидив ВТЭ на фоне ЗГТ, имели генетически обусловленные или приобретенные дефекты системы гемостаза.

Как и при применении ОК, риск ВТЭ при ЗГТ значительно возрастает при наличии мутации FV Leiden (табл. 6.6).



Таблица 6.3

**Данные исследований по типу случай-контроль о влиянии ЗГТ на риск ВТЭ**

Ссылка	Время и страна проведения	Относительный риск	Абсолютный риск на 100 тыс. женщин в год, не использующие ЗГТ/использующие ЗГТ
Jick H. et al., 2000	1980–1994, США	3,6	9/32
Daly E. et al., 1996	1993–1994, Великобритания	3,5	11/27
Grodstein F. et al., 2001	1976–1992, Nurses Health Study, США	2,1	8/14

Таблица 6.4

**Данные проспективных рандомизированных исследований о влиянии ЗГТ на риск ВТЭ**

Исследование	Время проведения	Относительный риск венозных тромбозов	Абсолютный риск на 100 тыс. женщин в год (не использующие ЗГТ/использующие ЗГТ)
HERS [Hulley S. et al., 1998]	1993–1998	2,66	230/620
WHI (Womens, Health Initiative)			
Комбинированная терапия (КЭЭ 0,625 мг + МПА 2,5 мг)	1993–2002	ВТЭ — 2,11 Тромбоз глубоких вен — 2,07 Легочная эмболия — 2,13	160/340
Монотерапия КЭЭ 0,625 мг	1993–2004	ВТЭ — 1,34	
Beral V. et al., 2002	2002	2,16	

Таблица 6.5

**Влияние длительности ЗГТ на риск ВТЭ**

Исследование	Длительность приема ЗГТ	Относительный риск ВТЭ
WHI	1	3,6
	2	2,26
	3	1,67
	6 лет и более	0,9
Nelson H. и соавт. (2002)	1	3,49
	Более 1 года	1,91

Таблица 6.6

**Риск венозных тромбозов при применении гормональной терапии  
у женщин с мутацией FV Leiden**

Автор	FV Leiden	ЗГТ	Относительный риск ВТЭ
F.R. Rosendaal и соавт. (2002)	–	+	3,2
	+	–	3,9
	+	+	15,5
D.M. Herrington и соавт. (2002)	–	+	3,7
	+	–	3,3
	+	+	14,1

Влияния мутации протромбина G20210A на развитие ВТЭ при применении ЗГТ, в отличие от ОК, выявлено не было [Rosendaal F.R. et al., 2002]. Кроме того, по данным М. Cushman и соавт. (2004), риск ВТЭ при применении ЗГТ не увеличивается при наличии мутации MTHFR C677T, фактора XIII Val34Leu и PAI-1 4G/5G.

По данным G. Lowe и соавт. (2000), наличие таких дефектов системы гемостаза, как повышение уровня фактора IX, APC-R, низкий уровень AT III, PC, ассоциируются в среднем с 4-кратным увеличением риска ВТЭ по сравнению с таковым у здоровых женщин, принимающих препараты ЗГТ.

Важно отметить, что АФС и генетические формы тромбофилии выявляются у 7–15% женщин и, следовательно, являются одной из ведущих причин развития тромботических осложнений при применении ЗГТ.

Мы обследовали 27 женщин, у которых на фоне ЗГТ развились тромботические осложнения. При этом у 75% из этих женщин имелись акушерские осложнения в анамнезе (синдром потери плода, гестозы, ПОНРП). В 100% случаев обнаружены различные генетические формы тромбофилии (гомозиготные формы в 20% случаев, комбинированные — в 80%). В 49% случаев выявлены маркеры АФС: циркуляция ВА и антитела к кофакторам. Структура тромбофилии у обследованных нами пациенток представлена в табл. 6.7.

Таким образом, ЗГТ, так же как и ОК, обладает синергичным эффектом с генетической и приобретенной тромбофилией в отношении риска ВТЭ.

При наличии у женщины факторов, предрасполагающих к развитию ВТЭ (как ожирение, пожилой возраст, перенесенная травма, хирургическое вмешательство, варикозное расширение вен нижних конечностей, эпизоды ВТЭ в анамнезе, онкологические заболевания, паралич нижних конечностей), применение ЗГТ может спровоцировать значительное увеличение риска тромботических осложнений. Интересно, что показатели относительного риска в исследованиях HERS и WHI практически не отличаются от полученных в предыдущих исследованиях, в то время как абсолютный риск на порядок превышает показатели, полученные в других исследованиях. Возможно, такие противоречивые результаты связаны с тем, что в исследования HERS и WHI были включены женщины более старшего возраста, у которых имеются фоновые заболевания, повышающие риск тромботических осложнений.

Таблица 6.7

**Структура тромбофилий у пациенток с тромботическими осложнениями на фоне ЗГТ (n = 27)**

<b>Форма тромбофилий</b>	<b>Число пациенток</b>
АФА	12 (44,4%)
Мутация FV Leiden	10 (37%)
Мутация протромбина G20210A	5 (18,5%)
<i>Полиморфизм тромбоцитарных рецепторов</i>	
GP1a 807C/T	7 (25,9%)
GP11a 1565T/C	9 (33,3%)
GP1ba 434C/T	2 (7,4%)
<i>Полиморфизм генов</i>	
PAI-1 4G/5G	19 (70,3%)
t-PA I/D	9 (33,3%)
АПФ I/D	10 (37%)
APC-R	15 (55,5%)

### 6.2.6. ВЛИЯНИЕ ЗГТ НА РИСК АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Результаты большинства наблюдательных исследований, выполненных в 80-х годах XX в., подтвердили гипотезу о кардиопротективных свойствах ЗГТ. Однако большинство дальнейших проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований опровергает представления об эффективности ЗГТ как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ.

Пожалуй, наиболее интересно сравнить результаты наблюдательного исследования Nurses, Health Study (NHS) и недавних всемирно известных исследований Heart and Estrogen/Progestin replacement Study (HERS) и Women's Health Initiative (WHI).

Ниже приведены данные наиболее крупных проспективных исследований по влиянию ЗГТ на сердечно-сосудистую систему.

Nurses Health Study (NHS) (1976–1996) — наблюдательное исследование по первичной профилактике ССЗ у 86 тыс. женщин в постменопаузе (средний возраст 34–59 лет) с помощью ЗГТ.

Результаты: риск развития ССЗ на 40% ниже при ЗГТ чистыми эстрогенами и на 61% ниже при комбинированной ЗГТ по сравнению с нелечеными женщинами.

Данные исследования свидетельствуют о снижении риска заболевания коронарных артерий на 80% только за счет смены образа жизни (отказ от курения, ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>, умеренная физическая нагрузка, правильное питание).

Heart and Estrogen/Progestin replacement Study (HERS) — проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование применения ЗГТ (1993–1998) для вторичной профилактики ИМ у 2763 женщин (средний возраст 66,7 года) с ИБС.

Назначали: КЭЭ 0,625 мг + 2,5 мг МПА.

При применении ЗГТ отмечено:

- ◆ повышение риска нефатального ИМ и смерти от ИБС в течение первого года терапии;
- ◆ снижение риска после трех лет применения ЗГТ;
- ◆ отсутствие суммарного влияния ЗГТ на риск ИМ и смерти от ИБС за весь период наблюдения;
- ◆ повышение риска венозных тромбозов в 2,7 раза.

ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis) — исследование, в котором 309 женщин в постменопаузе старше 55 лет с 30% стенозом коронарных артерий были рандомизированы для приема КЭЭ 0,625 мг или КЭЭ 0,625 мг + МПА 2,5 мг в течение 3 лет.

Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии влияния ЗГТ на структуру пораженных артерий.

Women's Health Initiative (WHI) — двойное параллельное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по первичной профилактике заболеваний коронарных сосудов и оценке соотношения риска и положительных эффектов ЗГТ у здоровых женщин в постменопаузе в возрасте 50–79 лет.

Проводили два типа ЗГТ. *Первый тип* — назначали КЭЭ 0,625 мг + 2,5 мг МПА 16 608 женщинам. При планируемой длительности исследования 8,5 года оно было приостановлено через 5,2 года в связи с превышением уровня инвазивного рака молочной железы допустимого значения. *Второй тип* — монотерапия КЭЭ (0,625 мг). Препарат назначали 10739 женщинам после гистерэктомии. Исследование преждевременно завершено в 2004 г. из-за выявления повышенного риска инсульта.

Установлено, что при применении ЗГТ частота заболеваний коронарных сосудов увеличилась на 29%, инсультов — на 41%, ВТЭ — в 2 раза, инвазивного рака молочной железы — на 26%; частота остеопоретических поражений снизилась на 23%.

Основываясь на результатах HERS, WHI и ряда других исследований, American Heart Association не рекомендует ЗГТ женщинам в постменопаузе для первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Что касается влияния ЗГТ на частоту инсультов, то данные большинства исследований свидетельствуют, по меньшей мере, об отсутствии положительного эффекта в отношении предотвращения инсультов (табл. 6.8).

По данным исследования NHS, риск инсульта коррелирует с дозой эстрогена в составе препарата ЗГТ и выше при применении комбинированных препара-

Таблица 6.8

**Риск ИМ и инсульта при применении ЗГТ**

Тип исследования	Исследование	Относительный риск	
		ИМ	инсульт
Мета-анализ 12 когортных исследований, 1993	Scarabin P. и соавт. (2003)	0,69	0,94
Рандомизированные испытания	HERS	0,99	1,23
	WHI: E+P	1,29	1,44
	чистые E	0,91	1,39

ратов по сравнению с чистыми эстрогенами. Так, риск при применении комбинированных препаратов почти на 40% выше, чем в отсутствие ЗГТ.

В некоторых исследованиях были предприняты попытки оценить значение генетических форм тромбофилии в развитии атеротромбоза при ЗГТ. Было показано значительное увеличение риска атеротромбоза при сочетании наследственных патологий системы гемостаза с другими факторами риска ССЗ.

По данным F. Rosendaal и соавт. (2002), риск ИМ у курящих молодых женщин с гетерозиготной формой выше в 30 раз, тогда как у некурящих влияние полиморфизма на риск ИМ было незначительным.

Мутация протромбина G20210A обнаруживается у 1–2% людей в популяции и является доказанным фактором риска ВТЭ, однако его роль в формировании артериального тромбоза менее ясна. По данным F.R. Rosendaal и соавт. (2002), у женщин, перенесших ИМ, аллель G20210A выявлялся в 3,2 раза чаще, чем у здоровых женщин. У курящих риск ИМ возрастал в 43 раза при наличии полиморфизма гена протромбина. Однако другие исследования не подтверждают влияния мутации протромбина G20210A на развитие артериальных тромбозов.

При наличии мутации FV Leiden и мутации протромбина G20210A не было выявлено повышения риска ИМ при применении ЗГТ, однако, согласно данным В.М. Psaty и соавт. (2001), при сочетании мутации протромбина G20210A с артериальной гипертензией этот риск повышался в 11 раз. Риск инсульта при ЗГТ у женщин с сочетанной мутацией FV Leiden и протромбина G20210A возрастает в 2 раза [Seelig M.S. et al., 2004]. Несмотря на очевидную важность приведенных данных о тромбофилических состояниях для оценки риска применения ЗГТ, требуется их дальнейшее подтверждение.

## **6.3. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВЛИЯНИЯ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РИСК ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

### **6.3.1. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЭСТРОГЕНОВ**

Изучению эффектов женских половых гормонов посвящено множество различных исследований. Выяснение механизма действия экзогенных и эндогенных эстрогенов на сердечно-сосудистую систему поможет объяснить их влияние на риск тромботических осложнений.

Эстрогены регулируют целый ряд важнейших биологических процессов в организме женщины. Эндогенные эстрогены обладают кардио-, эндотелио- и нейропротективными свойствами, обеспечивают вазодилатацию, снижение глазного давления, способствуют поддержанию нормальной плотности костной ткани и нормального психического статуса. Благодаря влиянию на процессы клеточного роста и пролиферации, эстрогены играют важную роль в процессах канцерогенеза. Так, избыточная эстрогенная стимуляция способствует развитию рака эндометрия и РМЖ. В то же время эстрогены обладают протективными свойствами в отношении колоректального рака.

Эстрогены непосредственно регулируют процессы эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, пролиферацию и миграцию гладко-

мышечных клеток и фибробластов, ангиогенез, препятствуя, таким образом, развитию эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов — процессов, лежащих в основе патогенеза атеросклероза. Существуют и другие механизмы влияния эстрогенов на состояние сердечно-сосудистой системы. Так, эстрогены вовлечены в регуляцию процессов воспаления, метаболизма липидов, влияют на толерантность к глюкозе и равновесие про- и антикоагулянтных звеньев системы гемостаза.

### 6.3.2. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ЭФФЕКТОВ ЭСТРОГЕНОВ

Чувствительность ткани к гормонам зависит от наличия в ней гормональных рецепторов, связывание с которыми является пусковой стадией эндокринного ответа.

Эстрогеновый рецептор (ЭР) — белок, принадлежащий к семейству гормоноактивирующих транскрипционных факторов. В его составе выделяют 6 функциональных доменов, кодируемых с помощью 8 экзонов [Lu H. et al., 2002]. Концевые домены А/В и Е/Ф содержат активирующие транскрипцию факторы АF-1 и АF-2 соответственно. Домен С обеспечивает димеризацию рецепторов и связывание гормон-рецепторного комплекса с ДНК на участке элемента эндокринного ответа. Домен D — участок, соединяющий домены С и Е, способствует димеризации и ядерной локализации рецептора. Домен Е содержит гормонсвязывающий участок и также участвует в димеризации рецепторов эстрогенов.

Помимо хорошо изученного ЭР $\alpha$ , в 1996 г. G. Kuireg и соавт. клонировали из простаты человека и яичника крыс новый тип ЭР, названный ЭР $\beta$ . На сегодня ЭР $\beta$  обнаружен в простате, яичках, яичниках, матке, желчном пузыре, гипофизе, гипоталамусе, мозжечке, коре мозга, почках, тимусе, легких, тонкой и толстой кишке. ЭР $\beta$  состоит из 477 аминокислотных остатков общей молекулярной массой 54 200 Да. В ЭР $\beta$  отсутствует фактор транскрипции АF-1, в ДНК-связывающем домене ЭР $\beta$  на 96% гомологичен ЭР $\alpha$ , тогда как в лигандсвязывающем участке — только на 53% [Mendelsohn M.E. et al., 2004] (рис. 6.1).

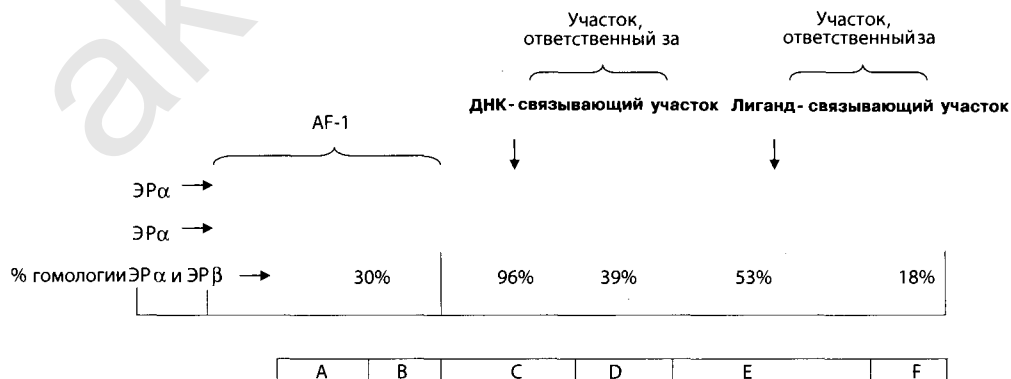


Рис. 6.1. Структура ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$

Значение ЭРβ до конца еще не установлено. Однако разный уровень экспрессии ЭРα и ЭРβ в разных тканях свидетельствует об их различной функциональной активности. Кроме того, влияние ксеноэстрогенов на транскрипцию ДНК отличается при связывании с ЭРα и ЭРβ [Raghvendra K. et al., 2001].

Как ЭРα, так и ЭРβ участвуют в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. Оба типа рецепторов эстрогенов экспрессируются на эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках сосудистой стенки и кардиомиоцитах. Так, по данным G. Pare и соавт. (2002), у мышей с мутантным геном ЭРβ, по сравнению с контрольной группой, отмечено более высокое АД, тогда как у мышей с мутантными геном ЭРα наблюдалось быстрое развитие эндотелиальной дисфункции при их кормлении продуктами с высоким содержанием холестерина.

Эстрогены диффундируют через плазматическую мембрану и связываются со специфическим рецептором в цитоплазме. Затем образуются рецепторные димеры и комплекс гормон-рецептор проникает в ядро. Белки-коактиваторы, взаимодействуя с гормон-рецепторным соединением, составляют комплекс транскрипции, который связывается со специфическим участком ДНК — элементом эндокринного ответа (ERE-estrogen responsible element) и регулирует транскрипцию различных генов.

Эстрогены модулируют экспрессию более 500 различных генов, участвующих в регуляции процессов метаболизма, пролиферации и дифференцировки клеток. Под влиянием эстрогенов в клетках эндометрия происходит активация экспрессии N-мус, c-мус, c-ras, c-fos [Raghvendra K. et al., 2001]. Они индуцируют экспрессию различных факторов роста и их рецепторов, в частности эпидермального фактора роста (EGF) и инсулиноподобного фактора роста.

Эстрогены также способствуют реализации эффектов EGF, активируя фактор транскрипции AP-1. EGF, в свою очередь, способствует ядерной локализации ЭР и, следовательно, его связыванию с ERE-последовательностью. Кроме того, эстрогены могут регулировать транскрипцию различных генов не связываясь непосредственно с ДНК, а модулируя эффект других факторов транскрипции (NF-κB, AP-1). Так, в исследовании M. Gaub и соавт. (1990) показано, что эстрогены регулируют транскрипцию c-fos и c-jun у животных даже при отсутствии ERE-последовательности ДНК.

В центре внимания остается вопрос об особенностях передачи в клетку гормонального сигнала. Установлено, что ЭР существуют и в наружной мембране клетки. Основная функция мембранных ЭР заключается в восприятии и передаче «быстрых» (негеномных) эффектов эстрогенов. При этом происходит включение различных систем клеточной регуляции (включая Ras/Rho, фосфатидилинозитол-3-киназу, протеинкиназы A, C и B/Akt), реализующих, согласно прежним представлениям, передачу сигнала от факторов исключительно пептидной природы.

#### ***Значение метаболизма эстрогенов***

За некоторые эффекты эстрогенов ответственны их метаболиты. Хотя большинство из них являются неактивными, растворимыми в воде и выводятся с мочой, некоторые, действуя локально в месте образования, могут существенно влиять на процессы пролиферации и дифференцировки клеток. Экзогенные и эндогенные эстрогены способны превращаться в катехолэстрогены, т.е. в 2- или 4-гидроксипроизводные классических эстрогенов. Эти реакции осуществляют-

ся при участии цитохрома P450 (CYP450), преимущественно его изоформ CYP1, CYP2 и CYP3 [Raghendra K. et al., 2001]. Основная доля процессов метаболизма эстрогенов происходит в печени, однако CYP450 обнаруживается также в почках и в сосудах, хотя в этих тканях эстрогены метаболизируются в значительно меньшей степени. 2- и 4-гидроксиэстрадиол, несмотря на значительно более низкую аффинность к ЭР, по сравнению с эстрадиолом, обладают рядом важнейших биологических эффектов. Они увеличивают синтез простагландин-ов в матке во время беременности, ингибируют метаболизм катехоламинов и, следовательно, повышают их уровень в крови за счет блокирования активности катехол-О-метилтрансферазы, обладают антиоксидантными свойствами, препятствуя перекисному окислению мембранных ФЛ. 4-гидроксиэстрадиол обнаруживается в больших количествах в ткани миомы, миометрии, молочной железе, в почках и сосудах. Интересно, что 4-гидроксиэстрадиол, в отличие от 2-гидроксиэстрадиола, обладает канцерогенным эффектом. Так, при раке обнаруживается снижение уровня 2-гидроксиэстрадиола и увеличение содержания 4-гидроксиэстрадиола.

В циркулирующей крови около 40% эстрадиола находится в связанном с гормонсвязывающим глобулином (ГСГ) состоянии. Способностью взаимодействовать с ЭР и, следовательно, биологической активностью обладают только не связанные с ГСГ эстрогены. Поэтому ГСГ имеет большое значение для регуляции активности процессов метаболизма и экскреции эстрогенов. 2- и 4-гидроксиэстрадиол обладают большей аффинностью к ГСГ по сравнению с эстрадиолом, что определяет их более долгую циркуляцию в кровотоке.

### **6.3.3. ВЛИЯНИЕ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ НА ТОНУС СОСУДОВ**

Вазопротективный эффект эндогенных эстрогенов связывают с их способностью вызывать вазодилатацию. Влияние эстрогенов на тонус сосудов может быть негеномным или реализовываться за счет изменения транскрипции генов, связано с активацией синтеза NO, PGI<sub>2</sub>, cGMP, cAMP, EDHF (эндотелиального гиперполяризующего фактора) и со снижением уровня АТ II, ET-1, а также активности и содержания катехоламинов

Данные многочисленных исследований *in vitro* на изолированных артериях и *in vivo* на людях и животных показывают, что при введении эстрогенов практически моментально, с интервалом всего в несколько минут, развивается вазодилатация. Этот эффект обусловлен, в первую очередь, активацией синтеза NO под действием эстрогенов. В исследовании V. Guetta и соавт. (1997) показано, что введение 17β-эстрадиола животным сопровождается быстрым увеличением диаметра коронарных сосудов и увеличением скорости коронарного кровотока, тогда как применение ингибиторов NOS полностью блокирует этот эффект. С помощью УЗИ выявлено развитие вазодилатации в течение 5 мин после введения КЭЭ и ЕЕ людям [Sattel Ph.M. et al., 1999]. У обезьян с удаленными яичниками, получающих богатое холестерином питание, наблюдается вазоконстрикция в ответ на введение АХ, что свидетельствует о наличии у них эндотелиальной дисфункции, однако при введении эстрогенов наблюдается нормальный ответ на введение АХ, проявляющийся в вазодилатации [Williams J.K. et al., 1992].



У женщин с атеросклерозом коронарных артерий АХ также вызывает вазоконстрикцию, тогда как при одновременном введении эстрогенов через 20 мин выявляется АХ-индуцированная вазодилатация [Collins P. et al., 1995]. Интересно, что у мужчин вазоконстрикция в ответ на введение АХ наблюдалась и после введения 17 $\beta$ -эстрадиола. Это может быть обусловлено меньшей чувствительностью мужчин к действию эстрогенов в связи с наличием у них меньшего количества эстрогеновых рецепторов.

Такое быстрое развитие вазодилатации свидетельствует о том, что влияние эстрогенов не связано в данном случае с изменением транскрипции генов. Негеномный эффект эстрадиола подтверждается рядом экспериментальных исследований, в которых не было выявлено снижения концентрации cGMP и NO при блокировании процессов транскрипции. Ингибирование вазодилатации под действием эстрогенов при введении антагонистов ЭР свидетельствует о том, что этот эффект опосредован взаимодействием эстрогенов с ЭР. В исследовании G. Rubany и соавт. (1997) на мышцах с мутантными генами ЭР $\alpha$  и ЭР $\beta$  было выявлено нарушение вазодилатации у животных с мутантным ЭР $\alpha$ . Эти данные свидетельствуют о том, что влияние эстрогенов на синтез NO осуществляется при их взаимодействии с ЭР $\alpha$ .

В 2000 г. разные исследовательские группы [Simoncini T. et al., 1999; Mendelsohn M.E. et al., 2001] изучали механизм негеномного влияния эстрогенов на тонус сосудов. В кавеолах эндотелиоцитов был обнаружен функциональный комплекс, включающий мембранную форму рецептора ЭР $\alpha$ , eNOS и Hsp90. Активированный ЭР непосредственно связывается с регуляторной субъединицей p85 P13-киназы, в результате чего происходит фосфорилирование Akt, что, в свою очередь, приводит к активации eNOS и увеличению продукции NO [Koh K.K., 2002].

Кроме того, эстрогены в физиологических концентрациях способны активировать Са-зависимые K<sup>+</sup>-каналы, что приводит к повышению внутриклеточного содержания Са<sup>2+</sup> и быстрому высвобождению NO эндотелиоцитами. Этот эффект блокируется при применении антагонистов кальция. Помимо влияния эстрогенов на кальцийзависимую продукцию NO, возможно увеличение продукции этого мощнейшего вазодилататора за счет воздействия эстрогенов на тирозинкиназные и MAP-киназные сигнальные пути, т. к. их ингибирование приводит к блокированию эффекта эстрадиола на продукцию NO [Raghvendra K. et al., 2001].

Кроме того, антиоксидантный эффект эстрогенов может потенцировать их эффект в отношении вазодилатации. При снижении содержания окисленных субстанций уменьшается их связывание с NO и биодоступность этого мощнейшего вазодилататора увеличивается. Также эстрогены увеличивают продукцию EDRF независимо от изменения активности eNOS благодаря уменьшению содержания свободных радикалов кислорода.

Быстрая вазодилатация под действием эстрогенов, помимо NO, обеспечивается еще и благодаря высвобождению простаглицлина и уменьшению продукции эндотелина. Так, эстрогены непосредственно активируют транскрипцию простаглицлин-синтазы и циклооксигеназы. Кроме того, продукция простаглицлина увеличивается под действием cAMP, синтез которого значительно возрастает в связи с активацией аденилатциклазной системы под влиянием эстрогенов.

Эстрогены блокируют продукцию ET-1 и снижают чувствительность сосудистой стенки к этому веществу. Показано, что эстрогены снижают чувствительность коронарных и мозговых артерий к вазоконстрикторному действию ET-1 [Sarrel Ph.M. et al., 1999].

Важную роль в регуляции сосудистого тонуса играет влияние эстрогенов на эндотелийнезависимую вазодилатацию. Так, при применении  $17\alpha$ -эстрадиола у кроликов с сохранным эндотелием или при его отсутствии в коронарных артериях различий в степени эстроген-индуцированной дилатации выявлено не было [Jiang C. et al., 1991]. В гладкомышечных клетках эстрадиол ингибирует потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа и активирует  $K^+$ -каналы, что приводит к уменьшению содержания внутриклеточного кальция и расслаблению гладких миоцитов. Этот эффект не обусловлен взаимодействием эстрогенов со специфическим рецептором, а происходит благодаря их связыванию с субъединицей  $K^+$ -канала. Кроме того,  $K^+$ -каналы активируются под действием EDHF, продукция которого увеличивается под действием эстрогенов.

Помимо негеномного эффекта, эстрогены могут регулировать сосудистый тонус с помощью геномного механизма.

Длительное применение эстрогенов приводит к активации экспрессии eNOS, уменьшению чувствительности к вазоконстрикторным агентам и увеличению вазодилатации под действием AX у приматов, у здоровых женщин в постменопаузе и при наличии атеросклероза [Tracy R.P. et al., 1997]. Эстрогены постоянно регулируют синтез NO в сосудах, сердце, матке, скелетных мышцах. Как при беременности, так и при гормональной терапии отмечается активация pNOS и eNOS, тогда как изменения экспрессии iNOS не отмечается. 5'-Область гена eNOS содержит сайт связывания для эстрогенов, что объясняет механизм регуляции продукции NO на геномном уровне.

У женщин в постменопаузе продукция NO снижена по сравнению с таковой у женщин в репродуктивном периоде, однако восстанавливается при применении эстрогенов [Rosselli M. et al., 1995]. Многочисленные экспериментальные данные говорят о снижении АД при применении эстрогенов у животных. Результаты изучения влияния ЗГТ на уровень АД свидетельствуют о небольшом снижении последнего при применении ЗГТ либо об отсутствии ее влияния.

Повышенная продукция NO под действием эстрадиола может не только способствовать вазодилатации, но и оказывать противовоспалительное и противотромботическое действие, ингибируя агрегацию тромбоцитов, процессы пролиферации и миграции гладкомышечных клеток.

#### **6.3.4. ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕНОВ НА ПРОЦЕССЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ**

В многочисленных опытах *in vitro* на изолированных артериях и в экспериментах на животных показано, что эстрадиол предотвращает процессы ремоделирования сосудов и формирования неоинтимы при атеросклерозе, при механическом повреждении эндотелия и аутоиммунных процессах. Эстрадиол обладает вазопротективным эффектом, ингибируя пролиферацию, миграцию, синтез экстрацеллюлярного матрикса гладкомышечными клетками сосудов, пролиферацию фибробластов и активирует репаративные процессы в эндотелии. Эстрадиол при участии целого ряда механизмов модулирует экспрессию

и активность веществ, регулирующих миграцию и пролиферацию клеток сосудистой стенки. К таким веществам относятся PDGF (тромбоцитарный фактор роста), AT II, ET-1, IGF-1, FGF- $\beta$  (фактор роста фибробластов  $\beta$ ), фибронектин, свободные радикалы кислорода, оЛПНП.

Эстрадиол ингибирует пролиферацию, миграцию и продукцию экстрацеллюлярного матрикса гладкомышечными клетками с помощью следующих механизмов: эстрадиол блокирует митогенный эффект PDGF, AT II, ET-1 за счет ингибирования экспрессии и активности MAP-киназы, а также экспрессии факторов *c-myc*, *c-fos*, индуцируемых под действием митогенов. Эффекты IGF-1 и FGF- $\beta$  на гладкомышечные клетки подавляются благодаря ингибированию инозитолфосфатного пути передачи внутриклеточного сигнала и блокированию активности протеинкиназы C под влиянием эстрадиола. Последний посредством негеномного механизма активирует аденилатциклазную систему. Это приводит к образованию cAMP, которая под действием фосфодиэстераз превращается в аденозин — мощнейший ингибитор пролиферации гладких миоцитов. Продукция cAMP блокируется с помощью антагониста ЭР ICI-182780, что свидетельствует об ЭР-зависимом эффекте эстрадиола на синтез аденозина [Raghvendra K. et al., 2001].

NO и простаглицлин, синтез которых активируется под действием эстрогенов, также обладают способностью ингибировать пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток. Однако такое не прямое влияние эстрадиола на функции гладкомышечных клеток не является основным. Это подтверждают данные экспериментальных исследований: ингибиторы синтеза NO не нарушают вазопротективного эффекта у мышей с дефицитом аполипопротеинов [Elhage R. et al., 1997] и у кроликов с атеросклерозом, развившимся при их кормлении пищей с высоким содержанием холестерина [Nascimento C.A.D. et al., 1999].

Эстрадиол блокирует митоген-индуцированный синтез эластина и различных типов коллагена, являющегося активатором миграции гладких миоцитов.

По данным G. Li и соавт. (1999), *in vitro* эстрогены блокируют миграцию фибробластов адвентициальной стенки сосудов. Этот эффект эстрогенов является непрямым, опосредован их влиянием на гладкомышечные клетки и полностью блокируется при введении антагониста ЭР ICI-182780.

Основной метаболит эстрадиола 2-гидроксиэстрадиол предотвращает перекисное окисление мембранных ФЛ, активирует синтез NO и простаглицлина, препятствует активации протеинкиназы C, ингибируя, таким образом, процессы пролиферации гладких миоцитов, индуцированных под действием холестерина и свободных радикалов кислорода. Метаболиты эстрадиола являются более сильными блокаторами пролиферации гладкомышечных клеток, чем эстрадиол, и реализуют свой эффект независимо от наличия ЭР. Несмотря на то, что антагонист ЭР ICI-182780 и эстрадиол обладают одинаковой аффинностью к ЭР, для блокирования эффекта эстрадиола на пролиферацию гладкомышечных клеток необходима в 50 раз большая концентрация ICI-182780 [Koh K., 2002]. Обнаружено также, что в больших концентрациях этот антагонист способен ингибировать метаболизм эстрадиола. Данные о наличии в гладких миоцитах и эндотелии сосудов ароматаз, обеспечивающих метаболизм эстрадиола, еще раз подтверждают важную роль этих процессов в регуляции гомеостаза сосудистой стенки.

Эстрадиол способствует восстановлению эндотелиального слоя при повреждении сосудистой стенки и предупреждает формирование неоинтимы. Ключевую роль в этих процессах играет модулирующее влияние эстрадиола на эффекты VEGF и FGF- $\beta$  [Raghvendra K. et al., 2001]. Интересно, что эстрадиол по-разному влияет на эффекты FGF- $\beta$  в гладких миоцитах и в эндотелиальных клетках. Так, в гладкомышечных клетках он блокирует экспрессию MAP-киназы, тогда как в эндотелиальных клетках, наоборот, активирует ее. Такое влияние можно объяснить наличием в различных типах клеток разного набора коактиваторов и корепрессоров, связывающихся с комплексом гормон-рецептор и регулирующих транскрипцию. При неповрежденном эндотелии антимитогенная активность эстрадиола, опосредованная влиянием на FGF- $\beta$ , значительно более выражена, чем его митогенная активность по отношению к эндотелиальным клеткам. В условиях повреждения сосуда и воспалительного ответа происходит активация фермента iNOS и выброс больших количеств NO. Последний связывается со свободными радикалами кислорода и образует пероксинитрил, который в несколько раз усиливает продукцию FGF- $\beta$ . Эстрадиол, избирательно блокируя iNOS, может препятствовать усилению влияния FGF- $\beta$  на эндотелий и формированию неоинтимы.

Данные *in vivo* свидетельствуют о том, что VEGF препятствует формированию окклюзионных повреждений сосудов. Так, в исследовании D. Weatherford и соавт. (1996) при введении VEGF пациентам после баллонной ангиопластики наблюдается уменьшение формирования неоинтимы. Эффект VEGF на эндотелий опосредован через протеинкиназо-С-зависимый путь передачи внутриклеточного сигнала. Эстрадиол усиливает эффект VEGF за счет активации MAP-киназы и увеличения экспрессии VEGF-рецепторов на эндотелиальных клетках. Тем не менее, механизм действия VEGF на сосудистый эндотелий до конца не выяснен. Ряд экспериментов на животных свидетельствует об участии NO в регуляции функций VEGF, однако в некоторых исследованиях не обнаружено влияния ингибиторов NOS на формирование неоинтимы.

Важно отметить, что эстрадиол ингибирует процессы апоптоза в эндотелиальных клетках, что играет особо важную роль при наличии воспалительного процесса. Так, эстрадиол предотвращает апоптоз в культуре эндотелиальных клеток, активируемый под действием TNF- $\alpha$  [Spyridopoulos I. et al., 1997]. Кроме того, эстрогены обладают протективным эффектом по отношению к эндотелию за счет антиоксидантных свойств. Эстрогены способствуют уменьшению образования свободных радикалов кислорода, повреждающих мембраны эндотелиальных клеток и индуцирующих апоптоз.

### 6.3.5. ВЛИЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР

С наступлением менопаузы в отсутствие протективного действия эстрогенов происходят значительные атерогенные сдвиги в липидном спектре: **существенно** увеличивается уровень ЛПНП, липопротеина а (ЛПа), снижается уровень ЛПВП. Наиболее информативным показателем риска атеросклероза является коэффициент атерогенности (КА), который можно выразить в виде соотношения ЛПНП/ЛПВП. У лиц старше 30 лет КА составляет 3,0–3,5, тогда как при

ИБС достигает 4,0–7,0. Очевидно, что с наступлением менопаузы КА увеличивается.

Снижение уровня ЛПВП — доказанный фактор риска ССЗ. Основная функция ЛПВП состоит в обеспечении транспорта холестерина из стенки сосудов в печень; кроме того, ЛПВП обладают значительным антиоксидантным эффектом и предотвращают окисление ЛПНП. При приеме гемофиброзила повышается уровень ЛПВП и риск ИМ снижается на 22% [Shneider H.P.G. et al., 2005]. ЛПА является независимым фактором риска атеросклероза и ИБС. ЛПА обладает структурным сходством с плазминогеном и, конкурируя с ним, ингибирует фибринолитическую активность крови.

Препараты ЗГТ у женщин в постменопаузе благоприятно влияют на липидный профиль. По данным исследования PERI, при гормональной терапии происходит снижение уровня ЛПНП, повышение концентрации ЛПВП на 15% и ТТГ на 20–25% [Cuhman M. et al., 1999]. Данные рандомизированного контролируемого исследования R. Lobo и соавт. (2001) достоверно свидетельствуют об уменьшении уровня ЛПА при ЗГТ.

Эстрадиол активирует синтез рецепторов ЛПНП, что способствует их захвату печенью и снижению их концентрации в плазме [Luyet P. et al., 2001]. При применении эстрогенов происходит активация синтеза ApoA1, увеличение его содержания в составе ЛПВП, что приводит к усилению антиатерогенных свойств ЛПВП. Такие частицы являются лучшими акцепторами холестерина. Кроме того, эстрогены ингибируют печеночную липазу, снижая, таким образом, клиренс ЛПВП и увеличивая время их циркуляции в плазме.

К благоприятным свойствам эстрогенов относят их антиоксидантную активность, которую связывают со способностью эстрогенов тормозить окисление ЛПНП. Окисленные ЛПНП являются высокоатерогенными частицами, которые снижают активность и продукцию NO, ингибируя эндотелийзависимую вазодилатацию.

По данным M. Subbiah и соавт. (1993), *in vitro* эстрадиол обладает значительным антиатерогенным эффектом, ингибируя окисление как ЛПНП, так и жирных кислот и блокируя пролиферацию гладкомышечных клеток, индуцируемую холестерином и свободными радикалами кислорода. Однако в исследованиях *in vitro* применяемые дозы эстрогенов значительно превышали физиологические. Данные об антиоксидантной активности эстрогенов в организме человека весьма противоречивы. Так, в исследованиях J. Wilcox и соавт. (1997) и M. Sack и соавт. (1994) показано снижение уровня оЛПНП как при длительном, так и при кратковременном приеме препаратов ЗГТ, тогда как данные J. McManus и соавт. (1997) свидетельствуют об отсутствии изменений уровня оЛПНП при использовании чистых эстрогенов и комбинированных препаратов. Возможно, отсутствие антиоксидантного эффекта связано с применением КЭЭ, которые обладают меньшими оксидантными свойствами по сравнению с эстрадиолом. Так, при использовании КЭЭ концентрация эстрадиола в крови в 3 раза ниже, чем при терапии натуральными эстрогенами [Koh K., 2002].

Значительными антиоксидантными свойствами обладают метаболиты эстрадиола (2- и 4-гидроксиэстрадиол), которые ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток, индуцированную под действием холестерина и свободных радикалов кислорода, предотвращают перекисное окисление мембранных ФЛ, активируют синтез NO и  $PGI_2$ .

### 6.3.6. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИЧИНАХ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Многочисленные, часто противоречивые данные о влиянии женских половых гормонов на функции сердечно-сосудистой системы поставили в тупик многих врачей и общественность. Несмотря на обнадеживающие данные *in vitro*, свидетельствующие о вазопротективных и антиатерогенных свойствах половых гормонов, клинические испытания говорят о повышении риска венозных и артериальных тромбозов при применении ОК и ЗГТ. Длительное время ведущей причиной развития атеросклероза и ИБС считалось повышение уровня холестерина и ЛПНП в крови. Гипотеза о кардиопротективных свойствах эстрогенов основывалась на знаниях об их положительном влиянии на липидный спектр. Однако в исследовании HERS риск атеротромботических осложнений возрас-тал, хотя уровень атерогенных липидов снижался на 10–18%. Интересно, что обсервационные и рандомизированные исследования свидетельствуют о повышении риска ВТЭ при приеме ЗГТ, тогда как более достоверные рандомизированные испытания, в отличие от более ранних, не выявляют эффективности эстрогенов для первичной и вторичной профилактики атеротромбоза.

Развитие знаний о функциях системы гемостаза и механизмах процессов воспаления значительно расширило представления о патогенезе тромботических осложнений при гормональной терапии.

На сегодняшний день существует несколько концепций, объясняющих неблагоприятное влияние гормональных препаратов в отношении развития тромботических осложнений.

Такие нежелательные эффекты эстрогенов можно объяснить:

- ◆ использованием с целью ЗГТ и контрацепции синтетических препаратов, значительно отличающихся по ее составу и свойствам от натуральных эстрогенов и, возможно не обладающих вазопротективной активностью; кроме того, эффекты гормональных препаратов значительно зависят от их дозы и пути введения;
- ◆ изменением показателей гемостаза, активацией прокоагулянтных механизмов под влиянием гормональных препаратов;
- ◆ в связи с доказанной ролью процессов воспаления в патогенезе артериальных и венозных тромбозов, осложнения гормональной терапии могут быть связаны с развитием эндотелиальной дисфункции и активацией системного воспалительного ответа при приеме ОК и препаратов ЗГТ;
- ◆ в связи с наличием преморбидного фона (атеросклероз, курение, сахарный диабет, приобретенные аномалии системы гемостаза и т.д.), изначально обуславливающего развитие эндотелиальной дисфункции, системного воспалительного ответа и повышенной готовности к свертыванию крови; при этом прием гормональных препаратов может сработать в качестве триггера, активирующего процессы воспаления и коагуляции;
- ◆ наличием генетической предрасположенности (генетические тромбофилии, полиморфизм генов ЭР, гена СРБ), не проявляющейся клинически, но обуславливающей повышенную чувствительность к провоспалительным воздействиям; при этом прием гормонов может стать критическим в отношении развития тромботических осложнений.

Остановимся подробнее на значении каждого из перечисленных факторов для развития тромботических осложнений гормональной терапии.

### **6.3.7. ВЛИЯНИЕ СОСТАВА И ДОЗЫ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РИСК ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Различный состав эстрогенных и гестагенных компонентов, дозировка гормональных препаратов могут влиять не только на их эффективность, но и на безопасность гормональной терапии. Синтетические эстрогены и гестагены могут существенно отличаться от природных фармакодинамикой, фармакокинетикой, аффинностью к рецепторам и по-разному влиять на биологические процессы репродуктивной системы и нерепродуктивных органов, в частности, сердечно-сосудистой системы. Эти различия могут обуславливать отсутствие кардио- и эндотелиопротективного влияния экзогенных гормональных препаратов по сравнению с эндогенными.

Кардиопротективный эффект  $17\beta$ -эстрадиола продемонстрирован в экспериментах на животных. Ряд исследований свидетельствует о том, что  $17\beta$ -эстрадиол, в отличие от КЭЭ, может быть эффективным для первичной профилактики ССЗ. Так, данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования М. Modena и соавт. (1999) говорят об уменьшении массы левого желудочка без изменения систолического и диастолического объемов и фракции выброса при применении трансдермальной формы  $17\beta$ -эстрадиола в течение 18 мес. В исследовании EPAT (Estrogen and Prevention of Atherosclerosis Trial) [Hodis et al., 2001] показано, что чистый эстрадиол в дозе 1 мг/сут замедляет прогрессирование атеросклероза у женщин в постменопаузе, у которых отсутствуют ССЗ, но концентрация ЛПНП превышает 130 мг/дл. Обнадеживает также гораздо менее выраженное влияние  $17\beta$ -эстрадиола на показатели воспаления и коагуляции. Так, применение эстрадиола не сопровождается увеличением APC-R. Данные исследования ESPRIT (Estrogen Therapy for Prevention of Reinfarction in postmenopausal Women), включавшего 1017 женщин в возрасте 50–69 лет, свидетельствуют о том, что применение 2 мг эстрадиола валерата не влияет на риск повторного ИМ [Khan M.A. et al., 2000]. Однако в ряде других исследований были получены негативные результаты в отношении вторичной профилактики ССЗ при применении эстрадиола. Таким образом, этот вопрос требует дальнейших исследований, которые позволят сделать однозначное заключение относительно влияния препаратов ЗГТ, содержащих натуральные эстрогены, на риск тромботических осложнений.

Свойства конъюгированных эстрогенов, наиболее широко применяемых с целью заместительной терапии, могут значительно отличаться от природных эстрогенов. Так, в состав премарина входят 10 различных эстрогенов ( $17\beta$ -эстрадиол, эстрон, эквилин,  $17\alpha$ -дигидроэквилин,  $17\alpha$ -эстрадиол,  $17\beta$ -дигидроэквилин и др.), однако только  $17\beta$ -эстрадиол идентичен по химическим и биологическим свойствам эндогенному гормону [Heckbert S.N.L. et al., 2004]. Эффекты эстрогенов значительно различаются. Так, они могут по-разному влиять на липидный спектр, способность к вазодилатации, обладать различной антиоксидантной активностью. Интересно, что эстрон и эстриол не только не ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток, но и блокируют антимитогенный

эффект эстрадиола на гладкомышечных клетках и фибробласты сосудистой стенки. Учитывая ведущую роль пролиферации и миграции клеток сосудистой стенки в патогенезе атеросклероза, можно сделать очень важный вывод: не все эстрогены обладают вазопротективным эффектом и могут препятствовать развитию атеросклероза. Однако на сегодняшний день оценка фармакодинамики конъюгированных эстрогенов и их эффектов в клинической практике остается во многом нерешенной задачей.

Прогестагенный компонент также может влиять на свойства гормональных препаратов. Рецепторы прогестерона выявляются как на эндотелиальных клетках, так и на гладкомышечных клетках сосудов. Натуральные прогестагены не оказывают отрицательного влияния на функции эндотелия. Введение прогестерона не уменьшает дилатацию плечевых артерий, индуцированную эстрадиолом, у женщин в постменопаузе. Свойства МПА (синтетического производного  $\alpha$ -гидроксипрогестерона), широко используемого в составе препаратов ЗГТ, существенно отличаются от свойств натуральных гестагенов. Так, по данным J.K. Williams и соавт. (1994), добавление МПА к КЭЭ приводит к 50% уменьшению АХ-индуцированной вазодилатации у обезьян, однако при введении прогестерона в сочетании с КЭЭ уменьшения вазодилатации не наблюдается. Такой эффект может объясняться уменьшением экспрессии ЭР под действием МПА. Экспрессию ЭР ингибируют все прогестины, однако наиболее выражено это свойство у МПА [Brenner B.R. et al., 2002]. Особо важное значение это влияние МПА может приобретать в условиях атеросклероза, когда наблюдается значительное уменьшение количества рецепторов эстрогенов на эндотелии и гладкомышечных клетках. МПА нивелирует благоприятный эффект эстрогенов в отношении увеличения уровня ЛПВП и снижения содержания ЛПНП и ЛПА [Lobo R.A. et al., 1994].

Биологические эффекты гестагенов определяются не только их взаимодействием с прогестероновыми рецепторами, но и наличием у них андрогенной, глюкокортикоидной, минералокортикоидной активности (табл. 6.9). МПА вследствие своей глюкокортикоидной активности может увеличивать экспрессию рецепторов тромбина на гладкомышечных клетках и клетках крови и, таким образом, способствовать развитию тромбозов [Herkert O. et al., 2001]. По сравнению с норэтиндролом (синтетическим производным 19-нортестостерона), МПА циркулирует в крови в 3 раза дольше, что может обуславливать его более длительный эффект и большую биологическую активность. По данным M. Adams и соавт. (1997), у обезьян, получающих высококалорийное питание, при применении КЭЭ наблюдается значительное уменьшение площади атеросклеротической бляшки, тогда как ведение МПА полностью предотвращает этот эффект КЭЭ. В то же время у кроликов после овариэктомии в условиях высококалорийной диеты норэтиндрол уменьшает содержание холестерина в аорте [Alexandersen P. et al., 1998].

МПА увеличивает сопротивление сосудов головного мозга, уменьшает объем кровотока и может способствовать развитию ишемии миокарда. Интересно, что МПА может оказывать негативное влияние на функции ЦНС, уменьшая протективное влияние КЭЭ на развитие депрессии.

Вследствие глюкокортикоидной активности МПА уменьшает чувствительность к инсулину и может способствовать развитию гиперинсулинемии, инсу-



Таблица 6.9

## Эффекты прогестагенов

Прогестин	Антиэстрогенная	Эстрогенная	Андрогенная	Антиандрогенная	Глюкокортикоидная	Антиминералкортикоидная
прогестерон	+	-	-	(+)	(+)	+
МПА	+	-	(+)	-	+	-
норэтинстерон	+	(+)	+	-	-	-

Условные обозначения:

«+» — наличие эффекта;

«-» — отсутствие эффекта;

«(+)-» — слабopоложительный эффект.

линорезистентности и метаболического синдрома. Кроме того, МПА способен усиливать пролиферацию эпителия молочной железы [Hofseth L.J. et al., 1999]. Эти особенно настораживает в связи с данными о повышении риска рака молочной железы при применении ЗГТ. МПА стимулирует эстронсульфатазу и 17-гидроксистероиддегидрогеназу в ткани молочной железы, что приводит к местному увеличению концентрации эстрадиола и эстрогена. МПА к тому же уменьшает продукцию стероид-связывающего глобулина, способствует увеличению уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и снижению IGF-связывающего протеина 3.

Таким образом, применение МПА, особенно в непрерывном режиме, может способствовать развитию неблагоприятных эффектов при применении ЗГТ. Предпочтительнее применять в составе ЗГТ натуральный прогестерон или идентичные ему гестагены.

Итак, было сделано предположение, что отсутствие кардиопротективного эффекта ЗГТ в исследованиях HERS и WHI обусловлено эффектом прогестагенного компонента в составе препаратов. Правда, эта гипотеза не подтвердилась в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ESPRIT (Estrogen in the prevention of Reinfarction Trial, 2003), включавшего 1017 женщин в возрасте 50–69 лет, перенесших ИМ: в течение 2 лет не было выявлено различий в частоте повторного ИМ при приеме чистого эстрадиола и при комбинированной заместительной терапии.

Таким образом, состав препарата оказывает существенное влияние на эффекты гормональной терапии. Но это не является основной причиной отсутствия кардиопротективного действия ЗГТ. Поэтому внимание исследователей сосредоточилось на других возможных механизмах тромботических осложнений гормональной терапии.

### 6.3.8. ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Атеросклероз, тромбоз и воспаления являются неразрывно связанными процессами. Как и при инфекции, травме, хирургическом вмешательстве, так и при атеросклерозе развивается неспецифическая универсальная реакция на повреждающий стимул — синдром системного воспалительного ответа. При

этом наблюдается активация продукции провоспалительных цитокинов, увеличение количества лейкоцитов, активация тромбоцитов и усиление синтеза белков острой фазы воспаления, включая СРБ, фибриноген, сывороточный амилоид А (SAA), комплекс фактор VII—F, комплекс t-PA—PAI-1. Такие изменения приводят к активации как прокоагулянтного, так и фибринолитического звена системы гемостаза. Последнее, в частности, проявляется в увеличении уровня Д-димера. В свою очередь, факторы коагуляции принимают участие в прогрессировании воспалительного ответа. Так, Д-димер активирует синтез IL-6 — важнейшего индуктора белков острой фазы. Процессы воспаления играют ключевую роль в патогенезе атеросклероза на всех этапах развития патологического процесса, включая начальное развитие эндотелиальной дисфункции, миграцию моноцитов, нейтрофилов, лимфоцитов в субэндотелиальный матрикс, формирование атеросклеротической бляшки, ее дестабилизацию и развитие атеротромбоза. Это объясняет колоссальный интерес исследователей к изучению возможности применения маркеров воспаления для оценки тяжести ССЗ, прогнозирования их исходов, а также с целью использования их для прогнозирования риска ССЗ в дополнение к «классическим» факторам риска (курение, артериальная гипертензия, уровень холестерина, сахарный диабет типа 2). Для оценки роли субклинического воспалительного ответа в развитии ССЗ был проведен целый ряд проспективных исследований и мета-анализов (табл. 6.10).

Разработка системы оценки уровня маркеров воспаления позволит более точно оценивать риск ССЗ.

Расширение знаний о патогенезе ССЗ дало основание предположить, что возможной причиной развития тромботических осложнений при применении гормональной терапии является их влияние на состояние эндотелия и процессы воспаления.

Таблица 6.10

**Риск ССЗ при повышенном уровне маркеров  
системного воспалительного ответа**  
(по Danesh и соавт., 2004)

Маркер воспаления	Число наблюдений	Относительный риск ССЗ (доверительный интервал 95%)
Фибриноген	7213	1,8(1,6–2,0)
СРБ	7068	1,49(1,37–1,62)
Лейкоцитоз	7229	1,4(1,3–1,5)
СОЭ	4386	1,33(1,22–1,44)
Альбумин	3770	1,5(1,3–1,7)
vWF	3969	1,23(1,14–1,33)
t-PA-антиген	2119	1,47(1,19–1,81)
Д-димер	1535	1,7(1,3–2,2)
SAA	1057	1,6(1,1–2,2)
VCAM-1	1307	1,02(1,81–1,29)
ICAM-1	1192	1,21(0,95–1,55)
E-селектин	832	1,16(0,87–1,53)
P-селектин	627	1,18(0,63–2,21)

Несмотря на многочисленные исследования, как *in vivo*, так и *in vitro*, посвященные этой проблеме, результаты их весьма противоречивы. Так, выяснилось, что гормональные препараты обладают одновременно провоспалительной и противовоспалительной активностью (табл. 6.11).

Экспериментальные данные свидетельствуют о роли клеточных молекул адгезии, обеспечивающих адгезию клеток воспаления к сосудистой стенке и их миграцию в субэндотелиальный матрикс, на ранних этапах формирования атеросклеротического повреждения. Повышение уровня Р-селектина предшествует миграции моноцитов и лимфоцитов в субэндотелиальное пространство у кроликов, получающих питание с повышенным содержанием холестерина [Sakai A. et al., 1997]. У мышей с мутантным геном Р-селектина полностью отсутствует адгезия лейкоцитов, замедлено образование атеросклеротических бляшек и блокируются процессы формирования неоинтимы при сосудистом повреждении [Blake G.J. et al., 2001]. По данным широкомасштабного проспективного исследования Women's Health Study, включавшего 28 263 женщины, уровень плазменной формы Р-селектина (sP-селектина) является независимым от других факторов риска дозозависимым маркером, предсказывающим развитие ССЗ у здоровых женщин. Е-селектин обнаруживается в составе атеросклеротической бляшки и также является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании ARIC [Hwang S.J. et al., 1997] с помощью УЗ-сканирования было показано, что уровень Е-селектина коррелирует с толщиной стенки сосуда. ICAM-1 и VCAM-1 экспрессируются под действием таких провоспалительных цитокинов, как TNF- $\alpha$ , IL-1, IFN- $\gamma$ . ICAM-1 постоянно обнаруживается в составе атеросклеротической бляшки, экспрессируется на гладкомышечных клетках и эндотелиоцитах, тогда как VCAM-1 выявляется в атеросклеротической бляшке только в  $\frac{1}{3}$  случаев и продуцируется только эндотелиальными клетками [Blake G.J. et al., 2001]. Проспективное исследование Physicians' Health Study, включавшее 14 916 здоровых мужчин, показало, что повышение уровня плазменной формы ICAM-1 (sICAM-1) в крови является фактором риска ИМ в будущем (RR = 2,8 для высоких концентраций sICAM-1), однако влияния уровня VCAM-1 на риск сердечно-сосудистых осложнений не было выявлено как у мужчин, так и у женщин [Ridker P.M. et al., 1998].

Таблица 6.11

### Влияние гормональных препаратов на уровень маркеров воспаления

Провоспалительное действие	Противовоспалительная активность
Острофазовые показатели: увеличение концентрации СРБ, фактора FVII, снижение уровня альбумина	Уменьшение концентрации клеточных и растворимых молекул адгезии: Р- и Е-селектина, ICAM-1, VCAM-1; sP- и sE-селектина, sICAM-1, sVCAM-1
Увеличение концентрации vWF	Уменьшение экспрессии провоспалительных цитокинов: TNF- $\alpha$ , IL-1b
Активация матриксных металлопротеиназ	Снижение уровня фибриногена, $\alpha$ -1-гликопротеина, PAI-1, MCP-1 (моноцитарного хемоаттрактанта)
Увеличение экспрессии TF	Антиоксидантные свойства: уменьшение концентрации ЛПНП, оЛПНП, ЛПа, увеличение ЛГВП, активация продукции NO

Данные исследований *in vitro* на культуре эндотелиальных клеток свидетельствуют о том, что эстрадиол блокирует эффект TNF- $\alpha$  на экспрессию VCAM-1, ICAM-1 и эффект IL-1 на экспрессию E-селектина, ICAM-1, VCAM-1 [Simoncini T. et al., 1999].

Многочисленные клинические исследования, включая рандомизированные, свидетельствуют о снижении уровня клеточных молекул адгезии (E-селектина, ICAM-1, VCAM-1 и их растворимых форм) при применении различных режимов ЗГТ, включая чистые эстрогены и комбинированные препараты, пероральные и трансдермальные формы эстрогенов [Cushman M. et al., 2002]. ОЛПНП обладают способностью активировать синтез клеточных молекул адгезии. В исследовании PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study), посвященном влиянию препаратов ЗГТ на маркеры воспаления, было показано, что уровень sE-селектина коррелирует с содержанием ЛПНП. Было выдвинуто предположение, что снижение содержания sE-селектина является следствием влияния эстрогенов на обмен ЛПНП [Cushman M. et al., 1999]. Однако по данным К. Koh и соавт. (1999), не было выявлено значимой корреляции между уровнем клеточных молекул адгезии и содержанием компонентов липидного спектра (ЛПНП, ЛП<sub>a</sub>, ЛПВП). Это может свидетельствовать о различных механизмах регуляции процессов воспаления под действием эстрогенов. В частности, уменьшение уровня клеточных молекул адгезии может быть обусловлено снижением содержания атерогенных липопротеинов, антиоксидантными свойствами эстрогенов и их непосредственным ингибирующим влиянием на фактор транскрипции NF- $\kappa$ B, который является важнейшим регулятором экспрессии медиаторов воспаления. При применении антагонистов ЭР снижения уровня клеточных молекул адгезии под действием эстрадиола не происходит: с другой стороны, в гене VCAM-1 не обнаружено эстрогенсвязывающей последовательности. Возможно, влияние эстрогенов на экспрессию клеточных молекул адгезии опосредовано взаимодействием комплекса гормон—рецептор с различными факторами транскрипции, в частности NF- $\kappa$ B и AP-1. Так, D. Harnish и соавт. (2000) показали, что эстрадиол, связываясь с ЭР $\alpha$ , ингибирует активность NF- $\kappa$ B в клетках гепатомы человека HepG2.

При приеме препаратов ЗГТ выявляется значительное снижение уровня MCP-1, который является важнейшим регулятором процессов воспаления и коагуляции. MCP-1 экспрессируется под действием провоспалительных цитокинов в эндотелиальных клетках и обеспечивает привлечение моноцитов в зону сосудистого повреждения, активирует продукцию свободных радикалов кислорода этими клетками, увеличивает экспрессию тканевого фактора на эндотелиальных клетках и моноцитах [Goodev et al., 2002]. MCP-1 играет важную роль в развитии как артериальных, так и венозных тромбозов. У пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией уровень MCP-1 значительно превышает таковой у здоровых людей [Koh K., 2002]. Повышенный уровень MCP-1 является фактором риска рецидива ТГВ.

TNF- $\alpha$  экспрессируется эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками и мононуклеарами в области повреждения сосуда и способствует привлечению клеток воспаления в атеросклеротическую бляшку. По данным A. Niemann-Jonsson и соавт. (2000), отложение липидов на стенках сосудов у крыс связано с повышением экспрессии TNF- $\alpha$ . Это свидетельствует об участии TNF- $\alpha$

в начальных этапах формирования патологического процесса и о важности процессов воспаления в патогенезе атеросклероза. Экспрессия TNF- $\alpha$  кардиомиоцитами активируется под действием ишемии и реперфузии. Повышенный уровень TNF- $\alpha$  в постинфарктном периоде свидетельствует о повышенном риске повторного ИМ. TNF- $\alpha$  обладает коротким периодом полужизни в плазме и потому в клинической практике может использоваться как весьма чувствительный показатель для оценки состояния пациента. Эстрогены блокируют продукцию TNF- $\alpha$  мононуклеарами, инактивируя Jun-киназу [Koh K., 2002]. Сегодня большое внимание уделяется изучению влияния провоспалительных цитокинов на развитие ССЗ. Так, обсуждается их роль в формировании мерцательной аритмии и их связь с риском инсульта при данной патологии [Lowe G.D.O. et al., 2005].

По мере созревания атеросклеротической бляшки происходит формирование ее липидного ядра и фиброзной оболочки. Синтез коллагена — компонента фиброзной покрышки — обеспечивается гладкомышечными клетками. Этот процесс активируется под действием PDGF и TGF- $\beta$ . Истончение фиброзной покрышки приводит к дестабилизации бляшки, экспозиции протромбогенного содержимого бляшки в просвет сосуда и развитию атеротромбоза. Макрофаги продуцируют матриксные металлопротеиназы, которые обеспечивают деградацию компонентов экстрацеллюлярного матрикса и разрушают фиброзную оболочку. Этот процесс активируется под действием Т-лимфоцитов; кроме того, продукт Т-лимфоцитов — IFN- $\gamma$  ингибирует синтез коллагена в гладкомышечных клетках. Показано, что при ЗГТ увеличивается продукция матриксных металлопротеиназ, что может способствовать дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитию атеротромбоза [Braunstein J.V. et al., 2002]. Возможно, увеличение концентрации матриксных металлопротеиназ может быть одной из причин неэффективности ЗГТ во вторичной профилактике атеросклероза, а порой и ее неблагоприятного влияния в отношении риска атеротромбоза.

МСР-1 служит для привлечения моноцитов в область воспаления, способствует активации прокоагулянтных механизмов за счет активации экспрессии TF на эндотелиоцитах и моноцитах. Повышение его концентрации является фактором риска ИМ [Pradhan A.D. et al., 2002]. При ЗГТ отмечается уменьшение продукции МСР-1, что свидетельствует о провоспалительной активности эстрогенов. Однако клиническое значение подобного влияния пока не определено.

Наиболее чувствительными маркерами системного воспалительного ответа являются белки острой фазы воспаления, которые синтезируются в печени в ответ на воздействие провоспалительных цитокинов, прежде всего IL-6, а также IL-1 и TNF- $\alpha$ . Исходный уровень таких провоспалительных маркеров, как СРБ, растворимые молекулы адгезии и особенно IL-8, коррелирует со значением лодыжочно-плечевого индекса, что свидетельствует об их роли в развитии атеросклероза [Lowe G.D.O., 2005].

В исследовании M. Cushman и соавт. (1999), посвященном влиянию препаратов ЗГТ на маркеры воспалительного ответа, была выявлена, с одной стороны, противовоспалительная активность этих препаратов, что проявлялось в снижении уровня фибриногена и  $\alpha$ -1-гликопротеина, а с другой — повышение уровня СРБ и снижение уровня альбумина свидетельствовали о провоспалительном действии препаратов.

Альбумин является негативным белком острой фазы воспаления. Он активирует фибринолиз, способствует вазодилатации, обладает антиоксидантными и антиагрегантными свойствами. В различных исследованиях показано, что низкий уровень альбумина является фактором риска ССЗ и прогностически неблагоприятным признаком их исхода, причем более сильная корреляция обнаружена у женщин.

Фибриноген является важнейшим регулятором процессов воспаления и коагуляции. По данным мета-анализа E. Ernst и соавт. (1993), повышенный уровень фибриногена, играющего ведущую роль в прогрессировании процессов воспаления и коагуляции, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Роль  $\alpha$ -1-гликопротеина в патогенезе атеросклероза до конца не изучена, однако, по данным исследования MRFIT [Kuller L. et al, 1996], повышение его уровня не связано с риском ССЗ. Несмотря на то, что продукция  $\alpha$ -1-гликопротеина и СРБ регулируется с помощью сходных молекулярных механизмов, влияние препаратов ЗГТ на уровень этих маркеров воспалительного ответа оказалось диаметрально противоположным. Важно отметить, что наиболее значимым изменениям, по сравнению с другими маркерами воспаления, подвергается СРБ, уровень которого на фоне приема ЗГТ повышается на 59% [Cushman M. et al., 1999]. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о значительном повышении уровня СРБ при гормональной терапии. В исследовании P.M. Ridker P. (1999) показано увеличение концентрации СРБ в 2 раза при применении ЗГТ у здоровых женщин (средний возраст 51 год) без факторов риска ССЗ независимо от режима ЗГТ (чистые эстрогены или комбинированная терапия).

В рандомизированном исследовании PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study) показано, что уровень СРБ значительно возрастает при применении различных режимов ЗГТ (КЭЭ, КЭЭ + МПА в постоянном режиме, КЭЭ + МПА в циклическом режиме, КЭЭ + микронизированный прогестерон) [Cushman M. et al., 1999].

### **6.3.9. ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

СРБ был впервые открыт в 1930 г. Tillet и Francis. Это первый из описанных белков острой фазы воспаления, получивший свое название из-за способности связывать С-антиген *Streptococcus pneumoniae*. СРБ является необычайно чувствительным маркером воспаления. Так, в норме в сыворотке человека содержится 0,8 мг/л СРБ, а при воспалении его концентрация увеличивается в 10 тыс. раз. Повышение содержания СРБ отмечается через 6 ч после воздействия воспалительного стимула, а максимальная концентрация этого белка достигается через 48 ч [Hirshfiel G.M. et al., 2003].

Многочисленные исследования показывают, что повышенный уровень СРБ является фактором риска ССЗ, свидетельствуя о важности субклинического воспаления. Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике American Heart Association (2003), определение СРБ — важный этап определения риска ССЗ. Данные последнего исследования и мета-анализа 22 исследова-

ний, посвященных СРБ, говорят о том, что относительный риск ССЗ при повышении уровня СРБ повышается в 2 раза [Danesh J. et al., 2004]. У здоровых лиц даже незначительно повышенный уровень СРБ свидетельствует об увеличении риска атеротромбоза в дальнейшем. У пациентов с острым ИМ уровень СРБ повышается в течение 6 ч, что может быть проявлением как системной реакции организма на воспаление, так и следствием некроза миокарда. СРБ имеет важное прогностическое значение для определения исхода острого коронарного синдрома даже при отсутствии признаков некроза миокарда (по данным уровня тропонина). При ИМ уровень СРБ не только отражает степень повреждения тканей и является прогностически значимым для исхода заболевания, но и откладывается в участках тканевого повреждения, способствуя прогрессированию патологического процесса.

Повышенный уровень СРБ является прогностически неблагоприятным признаком в отношении развития ИМ и сердечной смерти при стабильной стенокардии, при остром коронарном синдроме и фактором риска ССЗ у мужчин и женщин среднего и старшего возраста в отсутствие других факторов риска [Tracy R.P. et al., 1999]. Повышенный уровень СРБ выявляется у лиц с субклиническими формами ССЗ, а высокий уровень СРБ коррелирует с быстротой появления первых клинических признаков. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) был доказан повышенный риск ИМ при высоком уровне СРБ у курящих мужчин. По данным проспективного исследования P. Ridker и соавт. (1998), высокий уровень СРБ у здоровых женщин, включенных в исследование WHI, был показателем ИМ, который случился в период до 6 лет [Ridker P. et al., 1998]. По данным последнего исследования British Women's Heart and Health Study [Lawlor D.A. et al., 2005], повышенный уровень СРБ увеличивает риск артериальной гипертензии.

Пока до конца не выяснено, является ли СРБ лишь неспецифическим маркером системного воспалительного ответа, или он принимает участие в патогенезе патологического процесса. Однако многочисленные исследования свидетельствуют о том, что он играет важную роль в прогрессировании атеросклероза, процессах дестабилизации атеросклеротической бляшки и может послужить триггером к развитию атеротромбоза.

СРБ постоянно обнаруживается в составе атеросклеротических бляшек, стимулируя процессы воспаления и коагуляции. Под его действием активируется продукция провоспалительных цитокинов IL-1b, IL-6, TNF- $\alpha$  в макрофагах. СРБ связывается с Fc $\gamma$ RII фагоцитов, действуя в качестве непосредственного провоспалительного стимула. Он способствует накоплению клеток воспаления в атеросклеротической бляшке, индуцируя экспрессию клеточных молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектина) и MCP-1 неэндотелиальных клетках [Blake G.J. et al., 2001]. СРБ опсонизирует оЛПНП и активирует их захват макрофагами, участвуя, таким образом, в формировании пенистых клеток. СРБ связывается с компонентом комплемента C1q и активирует систему комплемента по классическому пути, а, кроме того, он способствует развитию тромбоза за счет активации экспрессии TF моноцитами.

Эндотелиальная дисфункция играет ведущую роль в патогенезе атеросклероза и является важнейшим связующим звеном между системным воспалением и развитием сердечно-сосудистых осложнений. Уменьшение продукции NO

приводит к вазоконстрикции, активации тромбоцитов, увеличению продукции эндотелина, который потенцирует вазоконстрикцию, пролиферацию и миграцию гладких миоцитов, синтез провоспалительных цитокинов.

У пациентов с ИБС выявлена обратная корреляция между уровнем СРБ и эндотелийзависимой вазодилатацией, которая является одним из предикторов исхода заболевания [Brull D.J. et al., 2003].

При повышении содержания СРБ наблюдается нарушение процессов эндотелийзависимой вазодилатации, тогда как при нормализации уровня СРБ отмечается значительное улучшение показателей вазодилатации [Blake G.J. et al., 2001].

Синтез СРБ происходит в печени и регулируется провоспалительными цитокинами, в первую очередь IL-6, а также IL-1 и TNF- $\alpha$ . Однако, что является стимулом для повышенной экспрессии СРБ у здоровых лиц с предрасположенностью к ССЗ, остается неизвестным. Помимо печени, источником СРБ могут быть периферические ткани. Так, при атеросклерозе наблюдается локальное увеличение синтеза СРБ, основными источниками которого являются макрофаги и гладкомышечными клетками. Данные исследования J. Rankow и соавт. (2001), посвященного изучению уровня СРБ в разных семьях, свидетельствуют о том, что уровень СРБ — наследуемый признак. В исследовании M. Margaglione и соавт. (2000) показано, что индивидуальный уровень СРБ является генетически детерминированным и лишь на 22–30% определяется такими факторами, как возраст, пол, курение, ожирение и сахарный диабет. Интересно, что полиморфизм гена СРБ (+1444 С>Т) является независимым фактором, определяющим его базальный уровень и концентрацию в крови, стимулированную под действием различных провоспалительных факторов. Полиморфизм гена СРБ (+1444 С>Т) является независимым фактором, определяющим его базальный уровень и концентрацию в крови, стимулированную под действием различных провоспалительных факторов. Природа этого явления пока неизвестна, но предполагают, что полиморфизм гена СРБ, так же как вариант гена протромбина в этом же участке 3'-UTR, может влиять на стабильность мРНК. Период полужизни СРБ в крови довольно короткий (около 2,5 ч), поэтому стабильность его мРНК может играть большую роль в регуляции его концентрации. Кроме того, уровень СРБ зависит от полиморфизма генов IL-6 и IL-1b. Полиморфизм в участке гена IL-1b +3954 СТ (экзон 5) ассоциируется с различным базальным уровнем СРБ у здоровых людей [Gonzalez-Ordóñez A. J., 2005].

Необходимы дальнейшие исследования, которые помогут понять влияние полиморфизма гена СРБ у женщин и его влияние на риск ССЗ.

Важнейшим регулятором синтеза белков острой фазы воспаления является провоспалительный цитокин IL-6. Он экспрессируется моноцитами и адипоцитами, постоянно обнаруживается в атеросклеротических бляшках. IL-6 является активатором гемопоэза, синтеза белка острой фазы воспаления (СРБ, FVIII, фибриногена), активирует экспрессию TF и vWF.

По данным D. Sukovich и соавт. (1998), применение E2 у крыс с мутантным геном ApoA приводило к значительному снижению уровня IL-6 в атеросклеротической бляшке. Интересно, что несмотря на значительное повышение уровня СРБ, существенных изменений концентрации IL-6 при ЗГТ не происходит. Отсюда ясно, что уровень СРБ при применении препаратов ЗГТ повышается



не за счет активации экспрессии провоспалительных цитокинов, а вследствие включения иных механизмов регуляции, в частности непосредственного эффекта эстрогенов на синтез СРБ в печени. Участие различных механизмов в регуляции процессов воспаления под действием гормональных препаратов также подтверждается порой абсолютно противоположным влиянием ЗГТ на различные маркеры воспаления.

Показано, что разные режимы и дозы гормональных препаратов отличаются по своему влиянию на концентрацию провоспалительных маркеров. При использовании натурального эстрогена — 17 $\beta$ -эстрадиола выявляется снижение содержания клеточных молекул адгезии при отсутствии повышения уровня СРБ [Stork S. et al., 2002]. К. Prestwood и соавт. (2004) исследовали влияние различных доз эстрадиола на маркеры воспаления и показали, что при применении низких доз E2 (0,25–0,5 мг в день) повышения уровня СРБ не происходит. Правда, не отмечается и благоприятного влияния на липидный спектр.

При использовании трансдермальных форм эстрогенов значительных изменений уровня СРБ не наблюдается: по разным данным, он либо уменьшается [Sattar N. et al., 1999], либо не претерпевает существенных изменений. Возможно, это связано с отсутствием первичного прохождения эстрогенов через печень при применении их трансдермальной формы, в то время как именно печень является регулятором продукции белков острой фазы воспаления. Как уже говорилось, данные клинических исследований свидетельствуют о меньшем риске тромбозов при применении трансдермальных форм ЗГТ, что может объясняться их менее выраженным влиянием на процессы воспаления. Поэтому трансдермальные формы эстрогенов более предпочтительны у женщин с факторами риска ССЗ (ожирение, артериальная гипертензия, курение).

Данные исследования WHI свидетельствуют о том, что такие маркеры воспаления, как СРБ, SAA, IL-6, sICAM, являются прогностически важными для определения риска ССЗ у здоровых женщин. Однако проведенный многофакторный анализ позволяет заключить, что наиболее чувствительным и независимым от других факторов риска атеросклероза является уровень СРБ. Таким образом, повышенное содержание СРБ может свидетельствовать о повышенном риске ССЗ даже в отсутствие значительных изменений в липидном спектре. Одновременное определение уровня СРБ и липидного спектра обеспечивает лучшие возможности оценки риска сердечно-сосудистой патологии и безопасность применения ЗГТ в каждом отдельном случае, а также поможет выявить группу пациентов, которые нуждаются в постоянном наблюдении и активной профилактике атеросклероза (подбор диеты, индивидуальная физическая нагрузка, отказ от курения). Однако прогностическая значимость определения СРБ может снижаться при наличии у пациентки хронических инфекционных и аутоиммунных заболеваний, т. к. при этом становится невозможным установить, в какой мере повышение уровня СРБ связано с процессами атеросклероза.

Интересно, что аспирин обладает не только антиагрегантными свойствами, но и снижает уровень СРБ, оказывая таким образом противовоспалительное действие [Kennon S. et al., 2001]. Данный эффект более выражен при высоком

содержании СРБ (при этом уровень СРБ при применении аспирина снижается на 56%) и незначителен при изначально низком уровне СРБ. Значительным противовоспалительным эффектом обладают статины, понижающие уровень СРБ (по данным исследования CARE) [Ridker P.M. et al., 1998]. Кроме того, при терапии статинами увеличивается синтез NO и наблюдается улучшение показателей эндотелийзависимой вазодилатации.

### **6.3.10. СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ**

Синдром системного воспалительного ответа также может являться причиной развития ВТЭ. По данным Р. Kamphuisen и соавт. (1999), уровень СРБ у пациентов, перенесших ВТЭ, значительно выше, чем у здоровых людей. Последнее исследование R. Vormittag (2005) свидетельствует об увеличении риска ВТЭ при повышенном уровне СРБ и отсутствии других факторов риска. В то же время ряд авторов не находит связи ВТЭ с острофазовыми показателями провоспалительного ответа. Такие острофазовые показатели, как фибриноген, фактор VII, vWF, тесно коррелируют с риском ВТЭ. Однако одновременное наличие повышенного уровня СРБ и этих факторов не увеличивает риск ВТЭ. Это свидетельствует о том, что повышенный уровень фибриногена, фактора VIII и vWF является фактором риска венозных тромбозов, независимым от наличия системного воспалительного ответа. Кроме того, Т. Sailer и соавт. (2005), исследуя женщин с СКВ, которая характеризуется развитием системного воспаления, не нашли различий в уровне СРБ у женщин, перенесших и не перенесших эпизод ВТЭ.

По данным van B. Akenen и соавт. (2002), повышение уровня IL-8 является независимым фактором риска венозного тромбоза (RR = 1,7), особенно у лиц старшего возраста. IL-8 — важнейший участник воспалительного процесса. Он служит хемоаттрактантом для лейкоцитов, обеспечивает их адгезию к эндотелию. На модели венозного стаза было показано, что моноциты являются первыми клетками, взаимодействующими с эндотелием. Кроме того, недавно была выявлена способность IL-8 активировать экспрессию тканевого фактора на моноцитах, что также способствует развитию прокоагулянтного состояния.

Одной из важнейших причин развития ВТЭ является APC-R. Чаще всего она связана с FV Leiden, кроме того, выявляется при беременности, при применении эстрогенов, при АФС, при повышенном уровне фактора VIII. Возможно, состояние системного воспаления характеризуется увеличением APC-R. Влияние на содержание фактора VIII и на чувствительность к APC может оказывать полиморфизм генов провоспалительных цитокинов и хемокинов. При исследовании зависимости содержания фактора VIII и чувствительности к APC от полиморфизма генов IL-1b (+3954 C>T), IL-6 (-174 G>C), MCP-1 (-2518 A>G) была выявлена связь между APC-R и полиморфизмом гена MCP-1 [Gonzalez-Ordenez A.J., 2004].

Следует отметить, что данных литературы о конкретных механизмах влияния системного воспалительного ответа на развитие ВТЭ крайне мало. Для выяснения этих чрезвычайно важных процессов необходимы дальнейшие исследования.

### **6.3.11. ПРИЧИНЫ ПОВЫШЕНИЯ БАЗАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОЦЕССОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РИСК ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

Несмотря на многочисленные данные о влиянии ОК и ЗГТ на маркеры воспаления, остается неясным, какой суммарный эффект — про- или противовоспалительный — оказывают гормональные препараты и в каких случаях баланс про- или противовоспалительных цитокинов может нарушаться и приводить к развитию тромботических осложнений.

Существует парадоксальный факт: эстрогены, оказывающие *in vitro* противовоспалительное действие, *in vivo* обладают провоспалительной активностью и могут вызывать тромботические осложнения. Возможным объяснением этому является активация продукции СРБ *in vivo*, которая более значима, чем локальное противовоспалительное действие. В настоящее время считается, что причина тромбозов, особенно в течение первого года применения препаратов ЗГТ, связана с провоспалительным действием этих препаратов вследствие резкого увеличения уровня СРБ, тогда как последующее снижение риска тромботических осложнений обусловлено локальной провоспалительной активностью эстрогенов и постепенным снижением уровня СРБ. Повышение уровня СРБ оказывается особенно неблагоприятным при уже имеющейся сосудистой патологии [Stork S. et al., 2004].

Таким образом, риск тромботических осложнений при ЗГТ зависит от исходного состояния эндотелия, уже существующего уровня системного воспаления, для которого ЗГТ может стать катализатором прогрессирования патологического процесса.

Более высокий риск артериального тромбоэмболизма обусловлен такими сопутствующими факторами риска, как возраст, курение, диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, мигрень и семейный анамнез артериальных тромбозов.

Риск тромботических осложнений существенно возрастает у женщин с ожирением и метаболическим синдромом. Ожирение является несомненным фактором риска атеросклероза и ВТЭ. Показано, что ожирение сопровождается активацией системного воспалительного ответа. Жировая ткань продуцирует широкий спектр гормонов и медиаторов, участвующих в регуляции процессов коагуляции, воспаления, влияющих на состояние эндотелия. Жировая ткань служит источником провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), непосредственно участвуя, таким образом, в процессах воспаления и создавая изначально благоприятный фон для развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Предполагается, что IL-6 играет роль в развитии тромбозов при ожирении [Woods A. et al., 2000]. При ожирении выявляется повышенный уровень СРБ, что объясняется активацией системного острофазового ответа под действием провоспалительных цитокинов. Уровень СРБ коррелирует с ИМТ, содержанием холестерина и ЛПНП. Кроме того, адипоциты являются источником TF и PAI-1, что обуславливает состояние гиперкоагуляции и прогрессирование процессов воспаления. Таким образом, как применение ЗГТ, так и ОК у женщин с избыточной массой тела может способствовать активации имеюще-

гося базального уровня процессов воспаления и, следовательно, возникновению тромботических осложнений.

Риск тромботических осложнений при приеме гормональных препаратов существенно выше у курящих женщин. Это может объясняться активацией процессов системного воспаления и формированием эндотелиальной дисфункции. Так, у курильщиков повышен уровень СРБ, IL-6, sICAM-1 [Blake G.J. et al., 2001].

Применение препаратов ЗГТ может создавать больший риск развития осложнений, чем использование ОК. Это связано с тем, что гормональные контрацептивы используют, как правило, молодые женщины с минимальными факторами риска тромботических осложнений, тогда как с возрастом происходят значительные изменения в балансе свертывающей системы крови, липидного спектра, наблюдается прогрессирование атеросклеротических изменений.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что раннее назначение ЗГТ у приматов позволяет существенно снизить прогрессирование атеросклеротического процесса, тогда как назначение ЗГТ при уже имеющихся атеросклеротических изменениях подобным эффектом не сопровождается (рис. 6.2)

ЗГТ ингибирует прогрессирование атеросклероза на 70% у животных, если она проводится сразу после овариэктомии, тогда как при назначении ЗГТ через 2 года (что соответствует 6 годам жизни у человека) после искусственно вызванной менопаузы такого положительного эффекта не отмечается [Mikkola T.S. et al., 2002]. Эстрогены препятствуют образованию неointимы после баллонной ангиопластики у приматов. Однако у животных с предшествующим атеросклеротическим поражением коронарных артерий эстрогены подобным влиянием не обладают [Hanke H., 1999].

С возрастом риск ССЗ значительно возрастает. Это связано с генетически детерминированными процессами старения, «изнашиванием» организма, проатерогенными изменениями в отсутствии вазопротективного влияния эндогенных эстрогенов, а также с пагубным воздействием факторов окружающей среды. Все это приводит к формированию определенного преморбидного фона, который под действием различных неблагоприятных агентов может способствовать развитию патологического процесса. Результатом этого комплексного влияния различных факторов является развитие эндотелиальной дисфункции, которая

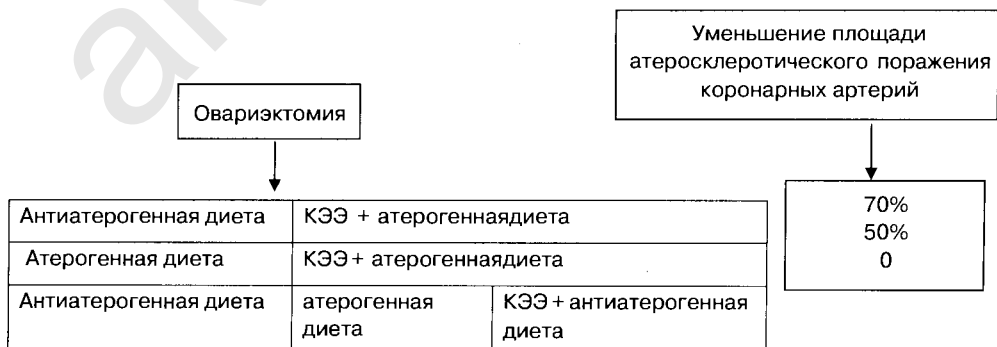


Рис. 6.2. Влияние ЗГТ на развитие атеросклероза у приматов (по M.R. Adams и соавт., 19970)

характерна для всех женщин в менопаузе и приводит к повышению риска атеросклероза, ИБС, артериальной гипертензии, тромботических осложнений. Так, по данным E. Daly и соавт. (1996), у женщин в постменопаузе риск ВТЭ в 2 раза выше, чем у женщин в репродуктивном возрасте. По данным Фрэммингемского исследования [Kannel W.B. et al., 1996], в возрасте от 30 до 65 лет в среднем систолическое АД повышается на 20 мм рт.ст., а диастолическое — на 10 мм рт.ст. При менопаузе наблюдается ежегодное увеличение систолического АД на 0,5 мм рт.ст., а ДАД — на 2,3 мм рт.ст. Показано также, что нарушение эндотелийзависимой дилатации является независимым фактором риска артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе.

Возможно, причиной неблагоприятного влияния гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему, выявленного в рандомизированных контролируемых исследованиях (HERS, WHI), является включение в эти испытания женщин старшего возраста, которые начали применять препараты ЗГТ только через 10–15 лет после установления постменопаузы. У таких женщин может быть существенно повышен риск тромботических осложнений.

Интересно, что ухудшение показателей липидного профиля может не оказывать протективного влияния при уже имеющемся системном воспалении. По данным M. Mendelsohn и соавт. (1999), женщины, у которых в ответ на ЗГТ уровень ЛПВП повышается значительно, имеют больший риск атеротромбоза. Таким образом, позднее назначение гормональной терапии может не только не уменьшать риск ССЗ, но и способствовать прогрессированию атеросклероза (табл. 6.12).

Возможно, что применение препаратов ЗГТ сразу после установления менопаузы в отсутствии факторов риска и системного воспаления может оказывать протективное влияние. Так, по данным NAMS, у молодых женщин, в отличие от женщин более старшего возраста в WHI, в течение первых 2 лет применения ЗГТ не было выявлено увеличения риска ССЗ [Utian W.H., 2004].

Таким образом, влияние ЗГТ на развитие ССЗ в значительной степени зависит от функционального состояния эндотелия коронарных сосудов. В пожилом возрасте наблюдаются атеросклеротические повреждения сосудов, что сопро-

Таблица 6.12

**Результаты рандомизированных контролируемых исследований по вторичной профилактике ССЗ с помощью ЗГТ у женщин в постменопаузе**  
(по H.P.G. Schneider и соавт., 2005)

Исследование	Средний возраст	Относительный риск	Повышенный риск после начала ЗГТ
HERS	67	0,99	+
Papworth	66	1,29	
ESPRIT	63	1,99	
CAPS	65	1,2	+
WHI	63	1,24	+
Ангиографические: ERA, WAVE, WELL HART	66	1	Не оценивался

вождается снижением функциональной активности эндотелия (антитромботической) и, в частности, снижением количества эстрогеновых рецепторов, что, соответственно, значительно снижает потенциальный кардиопротективный и васкулопротективный эффекты ЗГТ. Эти эффекты ЗГТ в настоящее время все больше увязывают с так называемой концепцией «здорового» эндотелия. Положительные эффекты ЗГТ отмечаются у относительно молодых женщин в постменопаузе, не имеющих заболеваний коронарных сосудов или других коронарных факторов риска, ИМ и/или тромбозов в анамнезе. Таким образом, на успех ЗГТ можно рассчитывать только у более молодых пациенток с сохранной функцией эндотелия, тогда как у пожилых пациенток с преморбидными состояниями перевешивают отрицательные эффекты ЗГТ.

Задача дальнейших исследований — определение влияния ЗГТ на процессы воспаления и формирования тромбоза при назначении препаратов в момент установления менопаузы при еще сохранной функции эндотелия и отсутствии активного прогрессирования атеросклеротического процесса.

### **6.3.12. ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РАЗВИТИИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРИЕМЕ ГОРМОНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Ответ на гормональную терапию может определяться генетическими факторами. Полиморфизм гена рецептора эстрогенов может существенно влиять на чувствительность тканей к этим гормонам. Впервые взаимосвязь между риском ССЗ и полиморфизмом ЭР $\alpha$  была показана в 1997 г. К. Sudhir, который описал развитие атеросклероза у мужчины в возрасте 31 года при наличии нон-сенс-мутации ЭР $\alpha$  (замена Т/С в кодоне 157 в экзоне 2) (рис. 6.3). Дальнейшие исследования подтвердили, что полиморфизм гена ЭР $\alpha$  может в значительной мере определять риск как артериальных, так и венозных тромбозов. По данным исследования Т. Lehtimäki и соавт. (2002), полиморфизм гена ЭР $\alpha$  PvuII (замена азотистого основания С/Т или Р1/Р2 в интроне 1) является независимым фактором риска атеросклероза, атеротромбоза и внезапной сердечной смерти. Согласно данным аутопсии, у мужчин старше 53 лет с генотипом С/Т обнаруживается вдвое большее по площади поражение коронарных артерий, а с генотипом Т/Т — в 5 раз большее по сравнению с генотипическим вариантом С/С. Риск ИМ значительно возрастал при ожирении (в 6,2 раза при генотипе С/Т и в 10,6 раза при генотипе Т/Т по сравнению с пациентами с генотипом С/С). Интересно, что во многих исследованиях полиморфизм гена ЭР $\alpha$  ассоциировался с риском ССЗ у женщин, в то время как у мужчин подобная зависимость не выявлялась. Так, V. Ferrero и соавт. (2003) показали, что генотип ЭР $\alpha$  PvuII Т/Т является независимым фактором риска рецидива стеноза коронарных артерий в течение 6 мес. после их стентирования у женщин, но не у мужчин.

Эндогенные эстрогены обладают способностью подавлять воспалительный ответ, однако при различных вариантах полиморфизма генов ЭР может существенно изменяться чувствительность тканей к эстрогенам и регулирующее влияние последних на процессы воспаления. При определенных вариантах гена ЭР может наблюдаться уменьшение противовоспалительной активности эндогенных эстрогенов и развитие субклинического ССВО. Возможно, такое базаль-

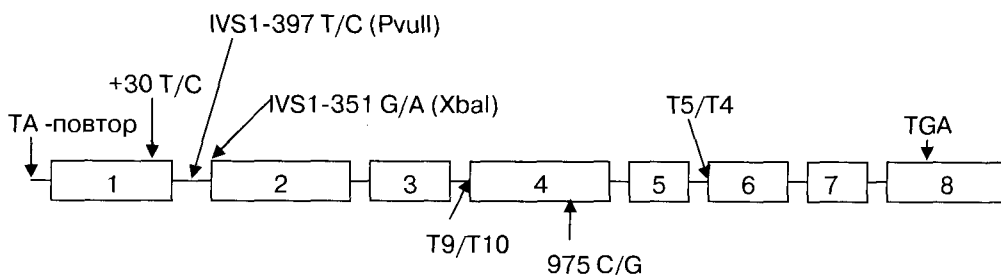


Рис. 6.3. Полиморфизм гена рецептора эстрогена- $\alpha$

ное увеличение уровня воспалительных процессов определяет повышенную чувствительность организма к провоспалительным стимулам и является причиной тромботических осложнений при применении гормональных препаратов, которые служат мощным триггерным механизмом для уже сформировавшегося патологического процесса. О влиянии полиморфизма генов ЭР $\alpha$  на готовность организма к восприятию провоспалительных стимулов свидетельствуют данные проспективного исследования М. Mendelsohn и соавт. (2004), включавшего 854 женщины и 873 мужчины, средний возраст которых составлял 51 год. Различные варианты полиморфизма гена ЭР $\alpha$  (с30 Т/Т, с454-397 Т/Т, с454-397 А/А, с975 G/G) ассоциируются с существенным повышением уровня ЛПНП у курящих женщин, тогда как у мужчин такая зависимость не выявлена.

В исследовании D. Herrington и соавт. (2002) обнаружено влияние полиморфизма гена ЭР $\alpha$  на изменение маркеров воспаления и риск ИМ при применении ЗГТ. У женщин с вариантом гена ЭР $\alpha$  IVS1-401 С/С, обнаруженного в 20% случаев, при использовании препаратов ЗГТ снижение уровня Е-селектина, ЛПНП, уменьшение соотношения ЛПНП/ЛПВП и содержания ЛПа выявляется в большей степени, чем у женщин с вариантом С/Т или Т/Т в этом участке гена. Однако влияния полиморфизма гена IVS1-401 на уровень СРБ при ЗГТ не было выявлено. С-аллель содержит сайт связывания для фактора транскрипции В-туб, который способен активировать транскрипцию ЭР $\alpha$ , а следовательно, увеличивать чувствительность тканей к действию эстрогенов. В аллеле Т такой участок отсутствует, что объясняет более низкий уровень экспрессии ЭР и более низкую чувствительность к эстрогенам у женщин с генотипом IVS1-401 Т/Т и С/Т по сравнению с носителями генотипа IVS1-401 С/С [Schuit S.C.E. et al., 2004]. У последних риск ССЗ при приеме препаратов ЗГТ может быть меньше. Под действием В-туб активируется экспрессия ЭР $\alpha$ , что может усиливать эффект эстрогенов. Кроме того, у женщин с генотипом IVS1-397 С/С снижение уровня Е-селектина при применении ЗГТ наблюдается в большей мере по сравнению с женщинами с генотипами IVS1-397 С/Т и Т/Т [Cushman M. et al., 2004].

В результате 7-летнего проспективного когортного исследования (средний возраст 55 лет), было показано, что у женщин PvuII аллель Т и XbaI аллель А являются независимыми факторами риска как нефатального, так и, в большей степени, фатального ИМ (RR=2). У мужчин такого влияния выявлено не было [Schuit S.C.E. et al., 2004]. При наличии этих генотипических вариантов ЭР $\alpha$  наблюдается более высокий риск остеопороза и снижается риск рака эндометрия, что может объясняться низкой активностью эстрогенов. Дефицит рецепторов

эстрогенов может приводить к формированию эндотелиальной дисфункции. Так, G. Rubanyi и соавт. (1997) показали, что у мышей с мутантным геном ЭР $\alpha$  значительно снижается продукция NO. Нарушение функций эндотелия приводит к нарушению его репаративных свойств в ответ на повреждающие стимулы, что, возможно, и объясняет увеличение риска фатальных осложнений в данном исследовании.

Интересно, что у женщин с генотипом PvuII T/T и XbaI A/A характерно более раннее наступление менопаузы, что свидетельствует о недостаточном эффекте эстрогенов при наличии этих вариантов гена ЭР $\alpha$  [Schuit S.C.E. et al., 2004].

Полиморфизм IVS1-354 G/A также влияет на риск ИМ и смертельного исхода при приеме ЗГТ [Cushman M. et al., 2004]. Вариант IVS1-345 G/G выявляется у 12% женщин и ассоциируется с повышением риска нефатального и фатального ИМ в 2 раза при ЗГТ, тогда как при генотипах IVS1-354 G/A и A/A риск сердечно-сосудистых осложнений не увеличивался. Кроме того, было выявлено влияние этого варианта гена ЭР $\alpha$  на риск ВТЭ, РМЖ и частоту переломов.

T. Kupnas и соавт. (2000) показали, что большое количество ТА-повторов определяет более низкий уровень экспрессии ЭР $\alpha$  и коррелирует с тяжестью ИБС у мужчин. Роль этого варианта гена ЭР $\alpha$  предстоит установить в последующих исследованиях.

Необходимо дальнейшее изучение влияния полиморфизма ЭР на риск ССЗ, осложнений при применении гормональной терапии и патогенетических механизмов, лежащих в основе этих влияний. Скрининг вариантов гена ЭР $\alpha$  позволит выявить группу женщин с высоким риском развития осложнений при ЗГТ.

### **6.3.13. ВЛИЯНИЕ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА**

**Влияние ОК на систему гемостаза.** Показатели гемостаза при ЗГТ и при приеме ОК изменяются (обычно в пределах нормы), при этом отмечаются как неблагоприятные эффекты, проявляющиеся в снижении концентрации антикоагулянтных и повышении концентрации прокоагулянтных белков, так и благоприятные эффекты вследствие повышения активности системы фибринолиза (табл. 6.13).

Под влиянием ОК повышается продуцирование глобулинов печенью, увеличивается содержание фибриногена, витамин-К-зависимых факторов свертывания крови — протромбина, факторов VII, IX, X, XI, XII, XIII.

Изолированное увеличение уровня факторов означает, что имеет место потенциальная гиперкоагуляция без признаков активации внутрисосудистого свертывания крови и тромбоза.

Уменьшается содержание антикоагулянтных компонентов системы гемостаза: РС, PS, АТ III. Кроме того, отмечается снижение чувствительности к APC. Такая приобретенная APC-R практически эквивалентна таковой при гетерозиготной форме мутации фактора FV Leiden. Однако, в отличие от генетически обусловленной, приобретенная APC-R не выявляется после отмены ОК. В то же время состояние APC-R у лиц с гетерозиготной формой мутации гена FV Leiden при приеме ОК эквивалентно таковому при гомозиготной форме мутации FV Leiden. Повышение активации коагуляции при приеме ОК отражают



Таблица 6.13

## Изменения в системе гемостаза при применении ОК

Системы гемостаза	Эффект	Компоненты систем гемостаза
Антикоагулянтная система	↓	Протеин С, протеин S, резистентность к APC, антитромбин III
Прокоагулянтная система	↑	Фибриноген, протромбин, VII, IX, X, XI, XII, XIII, vWF, TF, гомоцистеин
	↓	TFPI
Профибринолитические показатели	↑	Плазминоген t-PA (содержание и активность) Фактор XII-зависимый фибринолиз Прекалликреин
Антифибринолитические показатели	↑	FXIII TAFI*
	↓	PAI-1 С1-ингибитор эстеразы

\* Характерно для ОК III поколения.

такие маркеры тромбофилии, как увеличение концентрации фибринопептида А — «осколка» реакции превращения фибриногена в фибрин, F1+2 и комплекса ТАТ. При этом при приеме ОК возрастает уровень неактивного комплекса ТАТ, который появляется гораздо раньше, чем развивается внутрисосудистое фибринообразование.

Об активации процессов фибринолиза свидетельствует уменьшение уровня PAI-1, повышение содержания t-PA и плазминогена. Однако этот эффект не в состоянии компенсировать их прокоагулянтный эффект, в частности увеличение APC-R и повышение генерации тромбина. Среди изменений в системе фибринолиза следует выделить повышение концентрации комплексов PAR и ПДФ, таких как Д-димер. Отмечено, что индивидуальное соотношение между ТАТ и ПДФ не изменяется при приеме ОК. По-видимому, возникают определенные механизмы балансировки, которые, однако, довольно нестабильны.

За большинство побочных эффектов ОК на систему гемостаза, в основном, ответственны их эстрогенные компоненты. Прогестагены I поколения, к которым относится норэтистерон, «повышают» дозу эстрогенов, т.к. некоторые продукты их метаболизма обладают эстрогенной активностью. Другие прогестины практически не обладают какими-либо эффектами сами по себе, а лишь модулируют эффекты в комбинации с эстрогенами, проявляя антиэстрогенную или андрогенную активность. Выраженность изменений показателей гемостаза при приеме ОК зависит от дозы эстрогенного компонента. При этом более выраженные изменения как в прокоагулянтном, так и в антикоагулянтном звене гемостаза наблюдаются при применении более высоких доз эстрогенов (КЭЭ 0,625 мг по сравнению с 1,25 мг) [Cano A. et al., 2001]. Низкодозированные препараты (30 мкг ЕЕ и 150 мкг левоноргестрела) повышают уровень факторов VII и X в меньшей степени, чем препараты с более высокими дозами эстрогенов. О более выраженной активации коагуляции при применении высоких доз эстрогенов свидетельствует повышение уровня фибринопептида А до 96% в ходе

приема препаратов III поколения, содержащих 30–35 мкг ЕЕ, и меньше — при приеме ОК, содержащих 20 мкг эстрадиола.

ОК III поколения способствуют развитию приобретенной APC-R. Эта наиболее характерная особенность ОК III поколения связана с качественным изменением прогестагенного компонента. Только дезогестрелсодержащие ОК ингибируют фибринолиз через повышение уровня TAPI. Таким образом, ОК III поколения наносят двойной удар по системе гемостаза: не только активируют прокоагулянтные механизмы, но и блокируют фибринолиз. Это объясняет повышение риска ВТЭ при приеме ОК III поколения по сравнению с ОК II поколения. Как правило, тромботические осложнения при приеме ОК III поколения развиваются у женщин с предшествующей тромбофилией, и в особенности с мутацией FV Leiden, когда изначально имеет место состояние APC-R. Если же изначально имеется генетический дефект фибринолиза (например, полиморфизм гена PAI-1 или TAPI), то риск тромбоза значительно возрастает. На некоторые показатели гемостаза ОК III поколения оказывают более выраженное действие. Так, например, в большей степени повышается концентрация витамин К-зависимых факторов VII, X и протромбина, растет концентрация фибриногена, vWF, плазминогена, в большей степени снижается уровень PS. В то же время снижена активность PAI-1, причем этот эффект более выражен у дезогестрелсодержащих ОК, чем у гестоденсодержащих.

Таким образом, эстрогены и гестагены в составе ОК обладают комплексным механизмом действия на показатели гемостаза. При этом прогестагенный компонент оказывает модулирующее влияние на эффекты эстрогенов. При сравнении влияния эстрадиола (2 мг) в комбинации с дидрогестероном (10 мг) (фемостон) или с тримегестероном (новым 19-норpregнановым производным) на показатели гемостаза у здоровых женщин в постменопаузе в обеих группах было выявлено снижение функции антикоагулянтной системы (уменьшение уровня PC, PS, AT III, увеличение APC-R), увеличение продукции тромбина (увеличение содержания F1+2). Однако тенденция к гиперкоагуляции в большей степени уравнивалась при комбинации эстрадиола с тримегестероном вследствие более выраженной активации фибринолиза.

Механизмы влияния половых гормонов на систему гемостаза остаются и на сегодняшний день во многом не известными.

Остается неясным, влияют ли половые гормоны непосредственно на экспрессию факторов свертывания крови. До настоящего момента только промотор фактора XII выявлен как функционально отвечающий на воздействие эстрогенов. В экспериментах показано, что транскрипция гена XII фактора усиливается в 6 раз при введении крысам после овариэктомии 17 $\beta$ -эстрадиола. Возможно, влияние на факторы осуществляется не на этапах трансляции, а при посттрансляционных перестройках.

При воздействии эстрогенами на матку неполовозрелых крыс было продемонстрировано усиление экспрессии TF в клетках стромы и эпителия, что доказывает регуляцию этого фактора половыми гормонами. Прогестерон увеличивает количество мРНК TF в клетках стромы после инкубации в течение 3 дней, еще более этот эффект усиливается в присутствии эстрогенов. Однако замечено, что эстрогены не влияют на экспрессию TF моноцитами периферической крови и культурой ткани эндотелиальных клеток.

В исследованиях синтез vWF усиливался в 2 раза в клетках эндотелия человека под воздействием  $17\beta$ -эстрадиола после инкубации в течение 3–5 дней. В экспериментах была показана также способность гена t-PA отвечать на воздействие половых гормонов. В клетках эндометрия человека прогестерон способен также повышать концентрацию t-PA мРНК. Однако эстрогены и прогестерон не влияют на синтез t-PA клетками эндотелия.

Вероятно, снижение активности АТ III под воздействием синтетических эстрогенов является больше результатом гемодилюции (из-за задержки солей и воды в организме), чем результатом снижения синтеза или увеличения потребления АТ III.

Существует несколько источников PAI-1 в плазме крови. К таким клеткам-продуцентам относятся эндотелиальные клетки, гепатоциты, гладкомышечные клетки и адипоциты. Несмотря на то что  $17\beta$ -эстрадиол и ЕЕ не повышают синтеза PAI-1, в клетках-продуцентах были найдены рецепторы к эстрогенам. Интересно, что в клетках стромы эндометрия человека синтез мРНК PAI-1 стимулируется прогестероном и блокируется антагонистами прогестероновых рецепторов. Эстрадиол, не влияя на синтез PAI-1 как такового, усиливает эффект прогестерона. Таким образом, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Многие вопросы, касающиеся влияния половых гормонов на функции тромбоцитов, также пока остаются без ответа. Тромбоциты экспрессируют ЭР $\beta$ , поэтому возможно непосредственное влияние эстрогенов на активацию тромбоцитов. Так, способность последних связывать фибриноген выше у женщин, чем у мужчин, и колеблется у женщин в зависимости от фазы менструального цикла, увеличиваясь при повышении уровня эстрогенов [Herrington D.M. et al., 2002].

Достоверных данных, указывающих на изменение активации тромбоцитов в ответ на применение ОК, не получено. Показатели состояния тромбоцитов и сосудистой стенки, такие как PF4 и ТМ, как и агрегационные параметры тромбоцитов в плазме, не изменяются. Однако при проведении тестов с цельной кровью отмечается незначительное повышение в плазме крови метаболитов ТХА $_2$ , 11-дегидротромбоксана В2 в плазме (на 20–40%). Измененные тромбоцитарные реакции являются первым признаком активации системы свертывания крови, которые при применении большинства современных низкодозированных ОК отмечаются к 9-му месяцу их приема. Этот срок является пограничным для решения вопроса о пролонгировании контрацепции и обычно требует проведения дополнительных диагностических тестов. Умеренная активация тромбоцитов, которая не приводит к их потреблению и развитию тромбоцитопатии, не требует какого-либо профилактического лечения. Тем не менее, при увеличении сроков контрацепции до 18–24 мес. прогрессирование нарушений свертывания крови может инициироваться через тромбоцитарное звено системы гемостаза. Указанные факты явились основанием для назначения профилактического приема аспирина в постоянном или прерывистом режиме (каждые 48 ч) в низких дозах (50–100 мг). Снижение уровня простаглицина и повышение ТХА $_2$  у женщин, которые применяют ОК, предрасполагает к венозному стазу. Применение аспирина позволяет сместить в сторону повышения активности простаглицина баланс ТХА $_2$  и PGI $_2$ .

Притом, что выявлено множество точек приложения ОК в системе гемостаза, до сих пор непонятно, какой эффект является ведущим в увеличении риска

тромбозов. Скорее всего, для их развития на фоне гормональной терапии большее значение имеет исходное состояние системы гемостаза, наличие скрытых его дефектов (как, например, при генетических формах тромбофилии или при АФС), которые усугубляются эффектами ОК на свертывание крови. Одновременное наличие других факторов риска ВТЭ, таких как ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей, а также семейный анамнез тромбозов (включая мутацию FV Leiden и другие наследственные дефекты), повышает риск венозной тромбоэмболии в несколько раз при приеме ОК. Даже в отсутствии клинических проявлений, в условиях генетических или приобретенных форм тромбофилии имеют место изменения в системе гемостаза, характеризующиеся повышенной готовностью к тромбозу. ОК же обладают синергичным эффектом с генетической и приобретенной тромбофилией в отношении риска ВТЭ.

**Влияние ЗГТ на систему гемостаза.** Биологические эффекты ЗГТ на систему гемостаза сходны с таковыми ОК, однако следует учесть, что если пользовательницами ОК являются преимущественно молодые женщины, то ЗГТ — женщины в пери- и постменопаузе. У женщин более старшего возраста риск тромбозов выше, поскольку кроме эффектов ЗГТ, возможных скрытых тромбофилических нарушений, накладываются еще и возрастные особенности функционирования системы гемостаза (табл. 6.14).

Таблица 6.14

#### Изменения в системе гемостаза, обусловленные ЗГТ и возрастом

Лабораторный тест	Возраст	ЗГТ
Фактор VII	+	N/-*
Фибриноген	+	-*
vWF	+	-*
Гомоцистеин	+	-*
Фактор X	+	N/+
Фактор VIII:C	+/N	+/N
Протеин С	+	N/+?
Протеин S	N	-
TAT	+	N/+
F1+2	+	N/+
Плазминоген	-	+/N
t-PA	-	+
PAI-1	+	-
РАР	?	+
Растворимый фибрин	?	+
APC-R	+/N	+

Условные обозначения:

(N) — норма.

(-) — снижение.

(+) — повышение.

(\*) — разнонаправленное влияние ЗГТ по сравнению с ОК.

(?) — точные данные отсутствуют.

Изменение параметров системы гемостаза является важнейшим фактором, предрасполагающим к развитию ССЗ у женщин в постменопаузе. Известно, что высокий уровень фибриногена повышает риск ИМ в 2 раза — эффект, сравнимый с таковым холестерина. Повышение уровня фактора VIII имеет место при субклинических и клинически проявляющихся ССЗ и ассоциируется с повышением уровня vWF. В большинстве же клинических исследований демонстрируется связь между повышением уровня этих факторов и заболеваниями коронарных сосудов. С повышенным риском фатального острого ИМ ассоциируется и высокий уровень фактора VIII. По данным исследования A.W. Tsai и соавт. (2002), включавшего 19 237 пациентов и длившегося 7,8 лет, уровень фактора VIII и vWF — независимые, дозозависимые факторы риска ВТЭ.

PAI-1 присутствует в интактных эндотелиоцитах и гладких миоцитах, однако в значительно более высоких концентрациях обнаруживается в атеросклеротических бляшках. По данным Northwick Park Heart Study [Meade T.W. et al., 1993], повышенный уровень PAI-1 является фактором риска атеросклероза и ишемических поражений. Уровень PAI-1 достоверно выше у женщин в постменопаузе, перенесших ИМ, по сравнению со здоровыми женщинами. Повышение уровня PAF, F1+2, Д-димера, фибриногена свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции и может служить фактором риска как венозных, так и артериальных тромбозов. Увеличение уровня F1+2 отражает состояние гиперкоагуляции и выявляется у здоровых лиц, у которых впоследствии разовьется ИМ.

При приеме ЗГТ выявляется активация как коагуляции, так и фибринолиза. При ЗГТ происходит снижение уровня фибриногена и vWF, тогда как при приеме ОК и при беременности содержание этих факторов увеличивается. При пероральном приеме неконъюгированных эстрогенов уровень фактора VII повышается, в то время как в большинстве исследований при приеме комбинированных препаратов или трансдермальном пути введения уровень фактора VII не изменяется или слабо снижается.

Поскольку высокие уровни фактора VII и фибриногена ассоциируются с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний, то уменьшение их содержания может способствовать снижению этого риска. Тем не менее, успех снижения уровня фибриногена, фактора VII и vWF может быть сведен к минимуму влиянием ЗГТ на естественные антикоагулянты — снижением уровней АТ III, РС и PS. Хотя в некоторых исследованиях отмечается повышение концентрации РС и отсутствие влияния на PS, APC-R однозначно определяется во всех исследованиях. Следует учесть также, что с возрастом APC-R возрастает, что увеличивает риск тромбозов при ЗГТ. Так, было показано, что повышенный уровень APC-R коррелирует с риском ВТЭ при ЗГТ. И, конечно, вероятность тромбоза значительно увеличивается, если в дополнение к двум указанным выше причинам добавляется еще и скрытая форма тромбофилии.

Однако данные многих исследований о влиянии ЗГТ на систему гемостаза весьма противоречивы. Основные несоответствия выявляются при анализе влияния ЗГТ на продукцию тромбина. Ряд исследований показывает повышение уровней ТАТ, F1+2, фибринопептида А, что свидетельствует об активации свертывающей системы крови при ЗГТ, и повышение уровней Д-димера и комплексов PAF, что говорит об активации фибринолиза при ЗГТ. По данным H. Teede и соавт. (2000), после 6 нед. терапии (2 мг эстрадиола и 1 мг нор-

этинстерона) выявляется повышение уровня F1+2, тогда как результаты HERS свидетельствуют об отсутствии изменений концентрации F1+2 и ТАТ после 4 мес. ЗГТ. Важно отметить, что корреляция между уровнем маркеров тромбинемии и фибринолиза при ЗГТ отсутствует. Это говорит о том, что активация фибринолиза на фоне ЗГТ не является ответом на повышение коагуляционной активности.

По данным К. Koh и соавт. (1997), при ЗГТ уровень PAI-1 снижается на 50%. Полиморфизм гена PAI-1 ассоциируется с повышением риска ССЗ. При наличии 4С-аллеля PAI-1 обнаружено повышение риска ИМ. Интересно, что экспрессия 4С-аллеля PAI-1 регулируется под действием триглицеридов. Препараты ЗГТ, увеличивая уровень триглицеридов, могут способствовать активации экспрессии PAI-1. Возможно, при наличии 4С-аллеля при применении ЗГТ процессы фибринолиза активируются в меньшей степени.

Большой интерес представляет влияние ЗГТ на уровень гомоцистеина, который в настоящее время рассматривается как независимый фактор риска и атеросклероза, и ИБС, и веноокклюзионных заболеваний. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, ЗГТ снижает уровень гомоцистеина в плазме. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании В. Walsh и соавт., включавшем Ghjcnj 390 здоровых женщин в постменопаузе, после 8 мес. терапии (КЭЭ 0,625 мг/сут + МПА 2,5 мг/сут) отмечалось снижение уровня гомоцистеина в среднем на 8% по сравнению с плацебо-контролем. Безусловно, это является положительным эффектом ЗГТ.

Считается, что при применении пероральных форм ЗГТ происходят большие изменения как прокоагулянтного, так и профибринолитического звена гемостаза по сравнению с трансдермальными препаратами. Это объясняется отсутствием первичного прохождения последних через печень и, следовательно, меньшим влиянием на синтез компонентов системы гемостаза в печени. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Р. Scarabin и соавт. (2003) было показано, что, в отличие от пероральных форм, применение трансдермальных форм эстрадиола не сопровождается повышением APC-R и повышением уровня прокоагулянтных факторов (фибриногена, фактора XI). Назначение трансдермальных эстрогенов практически не влияет на уровень PAI-1, t-РА и, следовательно, характеризуется также и меньшим влиянием на систему фибринолиза. Рядом исследований показано, что при применении трансдермальных форм препаратов ЗГТ риск ВТЭ ниже, чем при применении оральных форм (табл. 6.15). Так, препарат ЗГТ для трансдермального применения эстрожель — натуральный 17β-эстрадиол, у которого отсутствует эффект первичного прохождения через печень. Эстрожель не оказывает влияния на маркеры воспаления и коагуляции и не повышает риск тромботических осложнений.

В заключение хотелось бы отметить, что наибольший вклад в риск тромбозов при ЗГТ вносит исходное состояние гемостаза. Помимо возрастных изменений системы гемостаза у женщин в перименопаузе, в отличие от молодых женщин, применяющих ОК, чаще выявляются приобретенные факторы риска венозных артериальных тромбозов. Возможно, наличие у женщин в постменопаузе возрастных нарушений в системе гемостаза, преморбидного фона, факторов риска венозных и артериальных тромбозов, субклинического уровня системного

Таблица 6.15

**Риск развития ВТЭ при применении оральных и трансдермальных форм ЗГТ**

Исследование	Относительный риск	
	пероральная форма ЗГТ	трансдермальная форма ЗГТ
E. Daly и соавт. (1996)	4,6	2,0
P. Scarabin и соавт. (2003)	3,6	1,0
S. Perez-Gutthann и соавт. (1997)	2,1	2,0
ESTHER (1998) (исследование по типу случай-контроль, включавшее 155 женщин в постменопаузе, перенесших 1 эпизод венозного тромбоза неустановленной природы)	3,5	0,9

воспаления, в частности обусловленного атеросклерозом, транзиторное состояние гиперкоагуляции, вызванное ЗГТ, является критическим для развития тромбоэмболических осложнений.

#### **6.4. ОСЛОЖНЕНИЯ ОК И ЗГТ У ПАЦИЕНТОВ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ**

Патогенез тромбозов представляет собой сложнейший механизм, в котором участвуют многие компоненты системы гемостаза, включая эндотелий, тромбоциты, прокоагулянтные, антифибринолитические и антикоагулянтные факторы, тесно связанные с системой гемостаза процессы воспаления и иммунорегуляции. Для возникновения тромбоза часто необходимо взаимодействие нескольких факторов: исходного состояния гиперкоагуляции (генетические формы тромбофилии, АФС), внешних провоцирующих факторов (травма, оперативное вмешательство, иммобилизация), гормональных изменений (беременность, ОК, ЗГТ, стимуляция овуляции). Согласно теории «двойного» или «тройного» удара тромбозы развиваются под действием нескольких факторов риска сразу, при этом происходит декомпенсация исходного состояния гиперкоагуляции под влиянием дополнительных внешних стимулов. Препараты ОК и ЗГТ являются не только важнейшими факторами риска тромбозов у пациентов с АФС и генетическими тромбофилиями, которые согласно теории «двойного» удара усугубляют состояние гиперкоагуляции, но и сами по себе могут активировать синтез АФА, провоцировать развитие АФС и стать триггером к появлению первых клинических симптомов СКВ или вызвать обострение этого заболевания.

АФС может являться одной из главных причин развития тромбозов при приеме ОК и ЗГТ. Например, в одном из исследований АФА были выявлены более чем у 70% пациентов с тромбоэмболическими осложнениями на фоне приема ОК [Beaumont V. et al., 1992]. Столь высокий риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с АФС при приеме ОК и ЗГТ объясняется во многом однонаправленным влиянием антифосфолипидных антител и эстрогенов на систему гемостаза. Мы считаем, что ведущую роль в патогенезе тромбозов

у пациенток с АФС при приеме ОК и ЗГТ играет усугубление резистентности к протеину С, эндотелиальной дисфункции и прогрессирование процессов воспаления. Резистентность к активированному протеину С является важнейшим фактором развития венозных тромбозов у пациентов с АФС [Nojima J. et al., 2005]. АФА вызывают значительные повреждения в разных компонентах системы протеина С. Это связано с формированием резистентности к APC за счет ингибирования сборки комплекса протеина С на анионных поверхностях фосфолипидных мембран, вследствие прямой ингибиции APC-активности и ингибиции факторов Va и VIIa. Кроме того, АФА к тромбомодулину препятствуют активации протеина С на эндотелиальной поверхности, а АФА к протеину С и S прямо влияют на уровни этих важнейших антикоагулянтных факторов. АФА ингибируют образование тромбина, который обладает одновременно и протромботическими и антитромботическими свойствами. В присутствии АФА блокируется активация протеина С под действием тромбина. При применении гормональных препаратов у таких пациентов нарушения функции антикоагулянтной системы протеина С еще больше усугубляется, если у пациентки присутствует еще и генетически обусловленная резистентность к APC вследствие мутации FV Leiden или генетические дефекты различных компонентов антикоагулянтной системы (дефицит протеинов С, S, антитромбина III). Интересно, что у пациенток с мутацией FV Leiden при отсутствии клинических симптомов тромбозов антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину I выявляются с большей частотой по сравнению с пациентками, у которых эта мутация отсутствует [Рока R. et al., 2004].

У женщин, применяющих ОК, при отсутствии каких бы то ни было симптомов тромбозов примерно в два раза чаще по сравнению с общей популяцией выявляются АФА, особенно IgG анти- $\beta_2$ -гликопротеина I [Vad S. et al., 2003]. Существует гипотеза, что активация продукции провоспалительных цитокинов под влиянием ОК может играть определенную роль в индукции синтеза антифосфолипидных антител. Интересно, что в одном из исследований у женщин, у которых тромбоэмболические осложнения развились на фоне приема ОК, обнаруживался достоверно более высокий уровень маркера воспаления IL-6 и анти- $\beta_2$ -гликопротеина I, причем большая концентрация IL-6 соответствовала более высокому уровню АФА [Salobir B. et al., 2004]. Одним из возможных механизмов образования АФА под влиянием провоспалительных цитокинов является активация последними В-лимфоцитов. В-лимфоциты могут стать источником синтеза патологических иммуноглобулинов. АФА в свою очередь вызывают эндотелиальную дисфункцию, одним из проявлений которой является повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1), что замыкает порочный круг (рис. 6.4)

Важно отметить, что при возникновении тромбоэмболических осложнений при применении ОК и ЗГТ высока вероятность наличия скрытой формы АФС. Мы рекомендуем проводить скрининг на предмет генетических форм тромбофилии и АФС у всех пациенток с тромбоэмболическими осложнениями, возникшими на фоне приема ОК и ЗГТ. Это поможет выбрать рациональную антикоагулянтную терапию, ее длительность и определить прогноз заболевания.

Появились также данные о том, что СКВ является эстрогензависимым заболеванием. Об этом свидетельствует целый ряд экспериментальных исследо-





**Рис. 6.4. Порочный круг при применении ОК:**

ОК стимулируют продукцию IL-6, который усиливает синтез анти- $\beta_2$ -GPI В-лимфоцитами. Анти- $\beta_2$ -GPI вызывают эндотелиальную дисфункцию, что проявляется увеличением синтеза провоспалительных цитокинов и прокоагулянтных факторов

ваний. Так, эстрогены ухудшают течение заболевания на модели СКВ у мышей [Carlsten H. et al., 1992]. Под влиянием эстрогенов у мышей наблюдается продукция IgG и IgM к кардиолипинам [Verthelyi D. et al., 1997]. Вероятно, эстрогены оказывают комплексное воздействие на иммунную систему, активируя В-лимфоциты и подавляя активность супрессорных Т-лимфоцитов. У пациентов с СКВ обнаруживается дисбаланс гормонов (увеличение содержания эстрадиола и снижение концентрации дегидроэпиандростерона сульфата), что может оказывать влияние на цитокиновый профиль. Показано, что пониженный уровень дегидроэпиандростерона сульфата коррелирует с низким уровнем IFN- $\gamma$ , а повышенный уровень эстрадиола — с нарушением продукции IL-4 [Verthelyi D. et al., 2001]. Повышение уровня эстрогенов и пролактина у пациентов с СКВ может способствовать активации В-клеток и нарушать толерантность к собственным антигенам организма [Grimaldi C.M., 2006].

Оральные контрацептивы и ЗГТ рассматриваются как возможные триггерные факторы развития первых проявлений СКВ и обострения этого заболевания. Показано, что эстрогены способны индуцировать синтез антител к ДНК [Kanda N. et al., 1999]. При анализе частоты развития СКВ у пациенток, принимавших участие в крупнейшем исследовании Nurses' Health Study ( $n = 69,435$ ) было показано, что при применении ЗГТ риск развития СКВ увеличивается в 2,5 раз [Sanchez-Guerrero J. et al., 1995]. Наиболее часто обострения СКВ развиваются в первый год после начала приема гормональных препаратов. Однако в результате последнего проспективного исследования по применению ЗГТ в течение одного года у 351 пациентки с СКВ, было показано, что ЗГТ редко вызывает обострения СКВ, при этом не наблюдалось ни одного тяжелого обострения [Buyon J.P. et al., 2005]. Авторы делают вывод о возможности применения ЗГТ

по строгим показаниям в течение короткого периода времени. Однако не следует забывать о том, что в проспективные исследования включают в основном пациенток со стабильным течением заболевания, без тяжелых проявлений СКВ и дополнительных факторов риска тромбозов (наличие ВА, высоких титров АФА). Все это может приводить к недооценке риска, как тромбоемболических осложнений, так и прогрессирования основного заболевания при применении ОК и ЗГТ у пациенток с СКВ. На сегодня влияние ОК и ЗГТ на течение СКВ требует дальнейших исследований. До получения новых данных о безопасности эстрогенсодержащих препаратов у пациенток с СКВ от их применения желательно отказаться. Следует помнить о том, что ОК и ЗГТ категорически противопоказаны пациенткам как с первичным, так и со вторичным АФС вследствие высокого риска тромбоемболических осложнений.

Крайне важным для более глубокого понимания причин тромбозов, разработки их профилактики и терапии является дальнейшее изучение влияния АФС и генетических форм тромбофилии на систему гемостаза, процессы воспаления и иммунную систему.

## 6.5. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИМЕНЕНИИ ОК И ЗГТ

**Оральные контрацептивы.** При назначении как ОК, так и ЗГТ необходимо оценивать абсолютный риск развития осложнений индивидуально у каждой пациентки. Прежде всего нужно принимать во внимание уже имеющиеся у женщины факторы риска ССЗ.

Перед назначением ОК достаточно сложно судить о возможно имеющихся у женщины генетических дефектах гемостаза, предрасполагающих к тромбозу. Генетические же исследования довольно дороги и часто недоступны.

Вопрос об отмене ОК перед планируемым оперативным вмешательством является спорным. Имеющиеся данные о риске ВТЭ в послеоперационном периоде весьма ограничены и свидетельствуют о незначительном повышении этого риска. Однако необходимо информировать об этом пациентку и постараться подобрать другие методы контрацепции или назначить профилактическую антикоагулянтную терапию в послеоперационном периоде.

Рекомендуется применять ОК, содержащие не более 35 мг ЕЕ и прогестины II поколения (150 мкг левоноргестрела или 1 мг норэтинстерона). ОК III поколения принимать не рекомендуется в связи с более высоким риском развития ВТЭ.

**Заместительная гормональная терапия.** Результаты последних рандомизированных исследований существенно изменили взгляды на преимущества и факторы риска гормональной терапии и показания к ее назначению.

Сегодня ведущее показание к назначению ЗГТ — коррекция климактерического синдрома. Применение препаратов ЗГТ клинически демонстрирует улучшение состояния и самочувствия женщин в пери- и постменопаузе, включая уменьшение приливов, потливости. Однако положительное влияние в отношении климактерического синдрома наблюдалось у 50% женщин в группе плацебо. Это свидетельствует о возможной эффективности других групп препаратов (в частности, антидепрессантов) для коррекции менопаузных симптомов.

Препараты ЗГТ должны применяться в минимальных эффективных дозах и в течение как можно более короткого периода времени. Рекомендуемая начальная доза эстрогенов составляет 1–2 мг [Skouby S.O. et al., 2004]. Рекомендуемая длительность ЗГТ — 2–3 года. Необходимо ежегодно контролировать эффективность лечения, стремясь назначить более низкую дозу препарата. В случае рецидива климактерического синдрома применение ЗГТ можно возобновить, непременно соблюдая принцип назначения минимальной дозы, эффективной у данной пациентки.

У женщин с интактной маткой эстрогены должны применяться в комбинации с прогестинами для предотвращения развития рака эндометрия. В то же время прогестагенный компонент ассоциируется с увеличением риска рака молочной железы, который, по данным WHI, при ЗГТ возрастает на 29%. Риск рака молочной железы не меняется при применении трансдермальных эстрогенов по сравнению с пероральными. Риск рака молочной железы возвращается к исходному уровню через 5 лет после прекращения ЗГТ. Перед назначением ЗГТ необходимо предупредить пациентку о возможном риске РМЖ.

ЗГТ неэффективна как в отношении первичной, так и вторичной профилактики ССЗ и сопровождается значительным повышением риска инсультов (на 40%).

ЗГТ ассоциируется с повышением риска ВТЭ в 3–4 раза. Риск ВТЭ и инсульта значительно возрастает в первые 2 года ЗГТ. Следует отдавать предпочтение трансдермальным препаратам, поскольку они не увеличивают риск ВТЭ у здоровых женщин. Что же касается влияния трансдермальных форм препаратов на риск ВТЭ у женщин с генетическими тромбофилиями и факторами риска ССЗ, то этот вопрос остается открытым.

Влияние ЗГТ на систему гемостаза аналогично таковому ОК. Однако учитывая возраст пользовательниц ЗГТ и наличие коморбидных состояний, риск тромбозов у них, как правило, выше, чем у молодых пользовательниц ОК.

ЗГТ замедляет прогрессирование остеопороза и увеличивает плотность костной ткани. В исследованиях WHI в течение 5 лет было показано снижение частоты переломов шейки бедра на  $1/3$  по сравнению с плацебо-группой; в то же время в исследовании HERS в течение 8 лет уменьшения частоты переломов, по сравнению с контрольной группой, выявлено не было. Благоприятный эффект эстрогенов, связанный с замедлением прогрессирования остеопороза, не наблюдается через 5 лет после прекращения приема препаратов ЗГТ. А по данным J. Yates и соавт. (2004), у женщин в течение первых 5 лет после прекращения приема препаратов ЗГТ наблюдается более высокий риск перелома шейки бедра по сравнению с женщинами, не использовавшими ЗГТ (RR = 1,65). Согласно рекомендациям CPMP (European Agency for the Evaluation of Medical Products), препараты ЗГТ не являются препаратами первого ряда для лечения остеопороза. Предстоит ответить на вопрос, является ли применение SERM (селективных модуляторов рецепторов эстрогена), препаратов кальция, витамина D для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе более эффективным и безопасным, чем ЗГТ.

Рядом исследований показано, что дозы препаратов ЗГТ могут быть снижены при сохранении эффективности лечения остеопороза. K. Prestwood и соавт. (2003) свидетельствуют об эффективности 17 $\beta$ -эстрадиола в дозе 0,25 мг/сут

в течение 3 лет для профилактики остеопороза, по сравнению с группой плацебо, при отсутствии влияния на состояние молочной железы и эндометрия. Риск переломов у женщин повышается при концентрации эстрадиола в крови менее 5 пг/мл. Так, трансдермальный препарат меностар, содержащий эстрадиол, поддерживает концентрацию эстрадиола в крови 10 пг/мл, а его ежедневная доза составляет 14 мкг/кг. Такие низкие дозы эстрогенов позволяют принимать препарат без добавления прогестерона у женщин с интактной маткой [Santoro N. et al., 2003].

ЗГТ уменьшает проявления атрофических изменений в мочеполовой системе. При наличии урогенитальных симптомов препаратом выбора являются местные внутриматочные и вагинальные формы ЗГТ, для которых не было выявлено системных эффектов.

Значительного влияния на когнитивные функции и снижение риска деменции при применении ЗГТ не было выявлено. Поэтому применение ЗГТ с целью профилактики когнитивных нарушений неоправданно. Согласно рекомендациям NAMS (North American Menopause Society), применение ЗГТ у женщин старше 65 лет с целью профилактики деменции неэффективно и неоправданно в связи с повышением риска ССЗ [Utian W.H., 2004].

Во избежание неблагоприятных эффектов ЗГТ, перед ее назначением необходимо оценить все возможные факторы риска.

Проблема генетического исследования перед назначением ЗГТ требует уточнения, однако в связи со слишком серьезными последствиями тромботических осложнений скрининг на предмет приобретенной и генетической тромбофилии является оправданным.

Таблица 6.16

### Возможности профилактики осложнений ЗГТ

Стандарты скрининга перед назначением ЗГТ	Дополнительные скрининговые тесты, позволяющие оптимизировать критерии отбора пациенток для ЗГТ и пути индивидуальной профилактики тромботических осложнений ЗГТ
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Маммография</li> <li>2. УЗИ органов малого таза</li> <li>3. PAP-тест</li> <li>4. Пайпель-биопсия</li> <li>5. Общеклиническое и биохимическое исследование</li> <li>6. ЭКГ</li> <li>7. Денситометрия</li> <li>8. Гемостазиограмма</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Анализ семейного и личного тромботического анамнеза.</li> <li>2. Анализ акушерского анамнеза.</li> <li>3. Скрининг-тесты на выявление тромбофилии: ТАТ, F1+2, Д-димер, АФА, протеин С, агрегация тромбоцитов.</li> <li>4. Определение APC-R, уровня FVIII.</li> <li>5. Тесты на генетические формы тромбофилии:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• FV Leiden</li> <li>• Pt G20210</li> <li>• MTHFR C677T</li> <li>• PAI-1 4G/5G</li> <li>• Полиморфизм тромбоцитарных рецепторов GPIa 807C/T, GPIIb 1565T/C, GPIb 434 C/T</li> <li>• Полиморфизм генов t-PA I/D, АПФ I/D.</li> </ul> </li> <li>6. Исследование полиморфизма альфа-рецепторов эстрогенов: IVS1-401 C/T, IVS1-397 C/T, IVS1-354 G/A, PvuII T/C, XbaI A/G.</li> <li>7. Скрининг маркеров воспаления (С-реактивный белок)</li> </ol>

Необходимо оценивать наличие соматических заболеваний (артериальная гипертензия, ожирение), как семейный, так и личный тромботический анамнез, а также, что немаловажно, акушерский, поскольку известно, что до 70% осложнений беременности связаны с генетически обусловленными или приобретенными (АФС) нарушениями в системе гемостаза [Бицадзе В.О., 2003].

Перед назначением ЗГТ необходимо проведение скрининговых тестов на выявление скрытой тромбофилии (ТАТ, F1+2, Д-димер, АФА). При применении ЗГТ скрининговые тесты нужно проводить 1 раз в 3 мес. (ТАТ, Д-димер, функция тромбоцитов). В случае положительных результатов продолжение ЗГТ не показано.

Скрининг маркеров воспаления до назначения гормональной терапии поможет определить базальный уровень процессов системного воспаления и выявить женщин с повышенным риском тромботических осложнений даже в отсутствие у них других факторов риска. Контрольная оценка маркеров воспаления позволит решить вопрос о пролонгировании гормональной терапии, что особенно важно в первые месяцы ее проведения, когда риск венозных и артериальных тромбозов значительно возрастает (табл. 6.16).

## **6.6. ЗГТ СЕГОДНЯ. НАДЕЖДЫ, РАЗОЧАРОВАНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

В самом крупном исследовании по ЗГТ WHI применялась схема КЭЭ 0,625 мг + МПА 2,5 мг у женщин среднего возраста 62,7 лет (т.е. в среднем через 12 лет после наступления менопаузы). Итоги WHI оказались не в пользу ЗГТ, однако вокруг результатов исследования разразились горячие споры. Было ли обосновано назначение ЗГТ женщинам в постменопаузе, не имеющим климактерических симптомов? Означают ли результаты WHI, что недостатки ЗГТ в принципе перевешивают ее преимущества или подобное утверждение применимо лишь для определенной группы пациенток и определенных режимов ЗГТ?

Каковы же дальнейшие перспективы применения ЗГТ?

На сегодняшний день надежды возлагаются на следующие направления:

- ◆ применение других форм препаратов (в частности, трансдермальных), которые не оказывают системного эффекта на процессы воспаления и коагуляции;
- ◆ применение препаратов в более низких дозах, которые способны оказать терапевтический эффект при минимальных побочных действиях;
- ◆ изменение состава препаратов с применением эстрогенов и гестогенов, близких к натуральным;
- ◆ применение препаратов ЗГТ у более молодых женщин в перименопаузе с интактным эндотелием при отсутствии сопутствующих заболеваний.

После оглашения результатов крупных рандомизированных исследований появились рекомендации по применению ЗГТ в минимальных эффективных дозах. Стандартной дозой КЭЭ считается 0,625 мг, что соответствует 1–2 г микронизированного 17β-эстрадиола и 50 мкг трансдермальной формы эстрадиола. Низкие и высокие дозы ЗГТ отражены в табл. 6.17.

Таблица 6.17

## Дозировки препаратов ЗГТ

Препарат, мг	Низкая доза	Стандартная доза	Высокая доза
КЭЭ	0,3	0,625	1,25
Эстерифицированные эстрогены	0,3		
Микронизированный 17 $\beta$ -эстрадиол	0,5–1	1–2	4
Эстрадиола валерат	0,5–1	1–2	
Трансдермальный 17 $\beta$ -эстрадиол, мкг	25	50	100

Минимально эффективными дозами для коррекции менопаузальных симптомов являются КЭЭ 0,3 мг, эстрадиол 0,5 мг, а для профилактики остеопороза еще меньшие дозы — эстрадиол 0,25 мг перорально или 0,014 мг в виде пластыря [Ettinger B. et al., 2004].

По данным систематического обзора К. Рееуананjarassri и соавт. (2005) эффективность низкодозированных препаратов для снятия вазомоторных и урогенитальных симптомов сопоставима с таковой у препаратов в стандартной дозе. Эффект ЗГТ при этом наблюдается в среднем через 3 нед. после начала применения. Что касается влияния на сердечно-сосудистую систему, в настоящий момент оценку можно проводить лишь на основании анализа маркеров активации системы гемостаза и воспаления, т.к. исследования, посвященные влиянию низкодозированных ЗГТ по сравнению с препаратами ЗГТ в стандартных дозах на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в клинической практике (инфарктов, инсультов, сердечно-сосудистых смертей) отсутствуют.

Низкодозированные препараты способствуют повышению уровня ЛПВП и снижению содержания ЛПНП, что свидетельствует в пользу антиатерогенного эффекта. Применение препаратов ЗГТ в стандартных дозах приводит к увеличению концентрации триглицеридов и к уменьшению размеров триглицеридных частиц, что способствует активации оксидативного стресса и приводит к формированию нестабильной атеросклеротической бляшки. Низкодозированные ЗГТ по данным разных исследований либо уменьшают содержание триглицеридов, либо не влияют на их концентрацию, кроме того, низкодозированные ЗГТ не приводят к уменьшению размеров триглицеридных частиц [Рееуананjarassri K. et al., 2005].

Относительно влияния низкодозированных форм на уровень ЛПНП, апо-липопротеинов А и В получены противоречивые данные. По данным S. Stork и соавт. (2002) низкодозированные препараты ЗГТ не оказывают влияние на уровень СРБ и приводят к снижению маркеров воспаления (ICAM-1, VCAM-1, E-селектина). Влияние микродозированных препаратов на систему гемостаза аналогично влиянию препаратов ЗГТ в стандартных дозах. Таким образом, низкодозированные препараты ЗГТ обладают благоприятным влиянием на липидный профиль, антиоксидантным, противовоспалительным эффектом. Однако окончательный вывод относительно их преимуществ перед стандартными дозами ЗГТ можно сделать только на основании дальнейших исследований, в которых будет оцениваться их влияние на сердечно-сосудистую систему в клинике, а конечной точкой исследований будет влияние на заболеваемость и смертность от ССЗ.

Важно отметить, что риск ВТЭ уменьшается пропорционально снижению дозы эстрогенов в составе ЗГТ (при применении КЭЭ в дозе 0,3 мг относительный риск составляет 2,1; КЭЭ 0,625 мг — 3,3; КЭЭ 1,25 мг — 6,9) [Jick H. et al., 1996].

Что касается профилактики остеопороза, применение низкодозированных препаратов оказывает меньший эффект на плотность костной ткани по сравнению со стандартными дозами препаратов, что можно объяснить дозозависимым эффектом эстрогенов на минеральную плотность костной ткани. В течение 1–4 лет терапии низкодозированными препаратами плотность костной ткани позвоночника по данным сцинтиграфии увеличивается на 2–6,2%, шейки бедренной кости — на 0,5–2,9%, что меньше, чем при применении стандартных доз ЗГТ или алендроната, однако сопоставимо с эффектом ралоксифена. Эффективность ралоксифена была доказана в профилактике переломов позвоночника. Так, применение ралоксифена в течение 4 лет приводит к увеличению плотности костной ткани позвоночника на 2,6%, что позволяет сократить риск переломов на 39% [Ettinger V. et al., 1999]. При применении алендроната в течение 4 лет плотность костной ткани позвоночника возрастает на 8,3%, шейки бедренной кости — на 3,8%, что приводит к снижению риска переломов позвоночника на 44%, а переломов других локализаций — на 36% [Cummins S.R. et al., 1998]. Однако для установления эффективности низкодозированных препаратов ЗГТ в профилактике переломов требуются дальнейшие исследования.

На сегодняшний день не существует исследований, которые оценивали ли бы влияние низкодозированных режимов ЗГТ на риск развития рака эндометрия и рака молочной железы, а также исследований по оценке изменений маммографической картины при применении ЗГТ. При оценке таких показателей, как нагрубание молочных желез и маточные кровотечения, риск этих осложнений меньше при применении низкодозированных препаратов, что отражает дозозависимый эффект эстрогенов. Риск гиперплазии ниже при применении низкодозированных препаратов, как в случае применения чистых эстрогенов, так и при постоянном режиме терапии и циклическом режиме. Так, риск гиперплазии эндометрия в течение 3 лет терапии изолированными эстрогенами в стандартных дозах составляет 8–45,4%, в низких дозах — 0,37–7%; для рака эндометрия эти показатели составляют соответственно 0,4% и 0%. При применении ЗГТ в циклическом и в постоянном режиме в стандартных дозах риск гиперплазии эндометрия составляет соответственно 0,5–5% и 0,4–0,8%; при применении низких доз ЗГТ — 0–0,8% и 0% [Peeyananjarassri K. et al., 2005].

На сегодня встает вопрос о проведении рандомизированных исследований с целью определения влияния ЗГТ на сердечно-сосудистую систему, прогрессирование остеопороза, оценки соотношений эффективности и безопасности ЗГТ. Кроме того, возникают трудности со сравнением разных доз препаратов ЗГТ. На сегодня рекомендуется индивидуальный подход к назначению ЗГТ. Существует мнение о назначении ЗГТ первоначально в средних дозах с последующим уменьшением дозы и контролем эффективности терапии каждые 3 мес.

Ряд клинических и экспериментальных исследований свидетельствует о кардиопротективном влиянии ЗГТ при их назначении в период перименопаузы:

- ♦ Относительный риск ССЗ в течение первых 10 лет после менопаузы — 0,76, у женщин более старшего возраста (в период 10–20 лет после ме-

нопаузы — 1,2, а через 20 лет после менопаузы — 1,22. При анализе 23 исследований по вопросам ЗГТ, включающих суммарно 39 049 пациенток, было показано снижение общей смертности у женщин в возрасте до 60 лет (OR = 0.61; CI 0.39–0.98), в то время как в более старшей группе смертность увеличивалась в течение первого года применения ЗГТ (OR = 1.47; CI 1.22–1.99), а через 2 года применения ЗГТ риск смерти снижался (OR = 0.79; CI 0.67–0.93), в целом, у женщин старше 60 лет ЗГТ не увеличивает выживаемость (OR = 1.03) [Salpeter S., 2005].

- ◆ У женщин моложе, в возрасте от 50 до 59 лет, при приеме КЭЭ 0,625 мг на 44% снижается риск ИМ, а риск инсульта не увеличивается [Anderson G.L. et al., 2004], что свидетельствует о том, что раннее назначение ЗГТ может положительно влиять на сердечно-сосудистую систему.
- ◆ В опытах на животных: после овариэктомии толщина интимы была на 70% меньше при применении КЭЭ, а через 2 года после овариэктомии протективный эффект КЭЭ не наблюдался (через 6 лет в пересчете на человеческий возраст) [Clarkson T.V. et al., 2001].

Все эти данные свидетельствуют о том, что влияние ЗГТ на сердечно-сосудистую систему и выживаемость зависит от времени начала применения ЗГТ. Для выяснения вопроса, существует ли терапевтическое окно, т.е. период ранней менопаузы, когда преимущества ЗГТ перевешивают ее нежелательные эффекты, в настоящее время в США начато крупное рандомизированное исследование KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study [Harman S. et al., 2005]:

- ◆ Мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с коротким сроком менопаузы.
- ◆ Сроки исследования: 2005–2010 гг.
- ◆ n = 720.
- ◆ Возраст: 42–58 лет, длительность менопаузы 6–36 мес.
- ◆ Режим ЗГТ:
  - КЭЭ — 0,45 мг/сут (премарин) + микронизированный прогестерон 200 мг (прометриум) 12 дней ежемесячно
  - или
  - Трансдермальный эстрадиол — пластырь 0,05 мг/сут (климара) + прометриум,
  - или
  - Плацебо.
- ◆ Оценка результатов: МРТ: толщина и степень кальцификации эндотелия.

Как уже обсуждалось выше, доза КЭЭ 0,625 мг оказывает существенное неблагоприятное воздействие на систему гемостаза. В то же время по данным исследования Nurses Health Study, применение КЭЭ в дозе 0,3 мг не сопровождается повышением риска инсульта в отличие от дозы 0,625 мг [Alkjaersig N. et al., 1988]. Однако применение КЭЭ в дозе 0,3 мг приводит к неадекватному контролю симптомов менопаузы у 40% пациенток. Поэтому для нового исследования была выбрана доза 0,45 мг. Прометриум — прогестаген, идентичный натуральному, который позволит снизить неблагоприятные эффекты МПА.



Данное исследование позволит определить, существует ли «терапевтическое окно», т.е. период ранней менопаузы, когда у женщин без сопутствующих заболеваний, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией, благоприятные эффекты ЗГТ могут перевешивать ее риск.

В любом случае последние научные данные относительно неблагоприятного влияния ЗГТ на систему гемостаза, процессы воспаления и данные о повышении риска рака молочной железы, привели к значительному сужению показаний, а во многих случаях и к отказу от применения ЗГТ.

### **Заключение**

Влияние гормональных препаратов на риск ССЗ в значительной степени зависит от функционального состояния эндотелия и наличия базального уровня системного воспаления. Таким образом, гормоны сами обладают провоспалительными свойствами и могут активировать изначально имеющееся системное воспаление.

При назначении как ОК, так и ЗГТ необходимо индивидуально определить все возможные факторы риска венозных и артериальных тромбозов, включая коморбидные заболевания и субклинический уровень воспалительных процессов.

В связи с этим при назначении ЗГТ следует учитывать возраст пациентки и соответственно оценивать степень повреждения коронарных артерий. Скорее всего, в условиях неповрежденного эндотелия ЗГТ у здоровых женщин в постменопаузе значительно улучшает эндотелиальную функцию, вазодилаторный ответ, липидный профиль, а кроме того, в значительной степени тормозит экспрессию медиаторов воспаления и, возможно, снижает уровень гомоцистемии. Таким образом, на успех ЗГТ можно рассчитывать только у более молодых пациенток с сохранной функцией эндотелия и не имеющих других факторов риска. У пожилых же пациенток с преморбидными состояниями перевешивают отрицательные эффекты ЗГТ.

Несмотря на многочисленность исследований, посвященных изучению влияния ЗГТ на состояние здоровья, продолжительность и качество жизни, многие вопросы все еще далеки от разрешения и требуют дополнительных исследований. Необходимо более тщательно изучить влияние трансдермальных форм препаратов ЗГТ на риск осложнений гормональной терапии, а также возможность применения других форм препаратов (интраназальных, внутриматочных, вагинальных). Широкие перспективы открывает исследование генетических показателей с целью выявления женщин с большей предрасположенностью к осложнениям гормональной терапии.

Скрининг маркеров воспалительного ответа должен занять свое место в клинической практике при назначении пероральных контрацептивов и препаратов ЗГТ как до начала терапии с целью выявления женщин с высоким риском, так и в процессе приема препаратов с целью контроля безопасности их применения.

Важнейшей причиной тромбоэмболических осложнений при заместительной гормональной терапии является АФС и генетические формы тромбофилии. Скрининг на предмет наличия АФА и генетических дефектов гемостаза, особенно у пациенток из группы высокого риска развития тромбоэмболических осложнений (отягощенный наследственный анамнез по тромбозам, акушерские осложнения в анамнезе), позволит сделать гормональную терапию более безопасной. У пациенток с генетическими формами тромбофилии и АФС применение как ОК, так и препаратов ЗГТ категорически противопоказано.

## ЛИТЕРАТУРА

Бицадзе В.О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис.... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 268 с.

Adams M.R., Register T.C., Golden D.L., Wagner J.D., Williams J.K. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 1997; 17(1): 217–21.

Alexandersen P., Haarbo J., Sandholdt I., Shalmi M., Lawaetz H., Christiansen C. Norethindrone acetate enhances the antiatherogenic effect of 17beta-estradiol: a secondary prevention study of aortic atherosclerosis in ovariectomized cholesterol-fed rabbits // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 1998; 18(6): 902–7.

Alkjaersig N., Fletcher A.P., de Ziegler D., Steingold K.A., Meldrum D.R., Judd H.L. Blood coagulation in postmenopausal women given estrogen treatment: comparison of transdermal and oral administration // *J. Lab. Clin. Med.* — 1988 Feb; 111(2): 224–8.

Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R. et al. *Women's Health Initiative Steering Committee*. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *J.A.M.A.* — 2004 Apr 14; 291(14): 1701–12.

Bauersachs R., Lindhoff-Last E., Ehrly A.M., Kuhl H. Significance of hereditary thrombophilia for risk of thrombosis with oral contraceptives // *Zentralbl. Gynakol.* — 1996; 118(5): 262–70.

Beaumont V., Malinow M.R., Sexton G., Wilson D., Lemort N., Upson B., Beaumont J.L. Hyperhomocyst(e)inemia, anti-estrogen antibodies and other risk factors for thrombosis in women on oral contraceptives // *Atherosclerosis.* — 1992 Jun; 94(2-3): 147–52.

Beral V., Banks E., Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy // *Lancet.* — 2002, vol. 360, № 9337, P. 942–944.

Blake G.J., Ridker P.M. Novel Clinical Markers of Vascular Wall Inflammation // *Circ. Res.* — 2001; 89: 763–71.

Bloemenkamp K.W., Helmerhorst F.M., Rosendaal F.R., Vandenbroucke J.P. Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels // *Thromb. Haemost.* — 1999; 82(3): 1024–7.

Braunstein J.B., Kershner D.W., Gerstenblith G. et al. Interaction of Hemostatic Genetics With Hormone Therapy: New Insights To Explain Arterial Thrombosis in Postmenopausal Women // *CHEST.* — 2002; 121: 906–20.

Brenner B.R., Kosch A., Manco-Johnson M., Laposata M. Diagnostic Studies for Thrombophilia in Women on Hormonal Therapy and During Pregnancy, and in Children // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2002; 126: 1296–303.

Brull D.J., Serrano N., Zito F. et al. Human CRP Gene Polymorphism Influences CRP Levels Implications for the Prediction and Pathogenesis of Coronary Heart Disease // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 2003; 23: 2063–9.

Buyon J.P., Petri M.A., Kim M.Y., Kalunian K.C., Grossman J., Hahn B.H., Merrill J.T., Sammaritano L., Lockshin M., Alarcon G.S., Manzi S., Belmont H.M., Askana-se A.D., Sigler L., Dooley M.A., Von Feldt J., McCune W.J., Friedman A., Wachs J., Cronin M., Heath-Holmes M., Tan M., Licciardi F. The effect of combined estrogen

and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2005 Jun 21;142(12 Pt 1): 953–62.

*Cano A., Van Baal W.M.* The mechanisms of thrombotic risk induced by hormone replacement therapy // *Maturitas.* — 2001; 40: 17–38.

*Carlsten H., Nilsson N., Jonsson R., Backman K., Holmdahl R., Tarkowski A.* Estrogen accelerates immune complex glomerulonephritis but ameliorates T cell-mediated vasculitis and sialadenitis in autoimmune MRL lpr/lpr mice // *Cell. Immunol.* — 1992 Oct 1;144(1):190–202.

*Clarkson T.B., Anthony M.S., Morgan T.M.* Inhibition of postmenopausal atherosclerosis progression: a comparison of the effects of conjugated equine estrogens and soy phytoestrogens // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001 Jan;86(1):41–7.

*Collins P., Rosano G.M.C., Darrel P.M. et al.* 17 $\beta$ -Estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary artery constriction in women but not in men with coronary heart disease // *Circulation.* — 1995; 92: 24–34.

*Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E., Applegate W.B., Barrett-Connor E., Musliner T.A., Palermo L., Prineas R., Rubin S.M., Scott J.C., Vogt T., Wallace R., Yates A.J., LaCroix A.Z.* Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial // *J.A.M.A.* — 1998 Dec 23-30;280(24):2077–82.

*Cushman M.* Effects of Hormone Replacement Therapy and Estrogen Receptor Modulators on Markers of Inflammation and Coagulation // *Amer. J. Cardiol.* — 2002; 90(Suppl.): 7F–10F.

*Cushman M.* The role of inflammation in Cardiovascular disease and effects of hormone replacement / *Матер. V Междунар. симп. по проблемам здоровья женщин и менопаузе.* — Италия, 2004.

*Cushman M., Kuller L.H., Prentice R. et al.* Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis // *J.A.M.A.* — 2004; 292(13): 1573–80.

*Cushman M., Legault C., Barrett-Connor E. et al.* Effect of Postmenopausal Hormones on Inflammation-Sensitive Proteins. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study (PEPI) // *Circulation.* — 1999; 100: 717–22.

*Daly E., Vessey M.P., Hawkins M.M., Carson J.L., Gough P., Marsh S.* Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy // *Lancet.* — 1996; 348(9033): 977–80.

*Danesh J., Phil D., Wheeler J.G. et al.* C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease // *New Engl. J. Med.* — 2004, 350; 14: 1387–97.

*Dunn N.R., Arscott A., Thorogood M., Thomas S., Davison H., Richardson J.* Case and control recruitment, and validation of cases for the MICA case-control study in England, Scotland and Wales // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* — 1999; 8(4): 285–90.

*Elhage R., Bayard E., Richard V. et al.* Prevention of fatty streak formation of 17 $\beta$ -estradiol is not mediated by the production of nitric oxide in apolipoprotein E-deficient mice // *Circulation.* — 1997; 96: 3048–52.

*Ernst E., Resch K.L.* Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature // *Ann. Intern. Med.* — 1993; 118(12): 956–63.

*Ettinger B., Black D.M., Mitlak B.H., Knickerbocker R.K., Nickelsen T., Genant H.K., Christiansen C., Delmas P.D., Zanchetta J.R., Stakkestad J., Gluer C.C., Krueger K., Co-*

hen F.J., Eckert S., Ensrud K.E., Avioli L.V., Lips P., Cummings S.R. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators // J.A.M.A. — 1999 Aug 18;282(7):637–45.

Ettinger B., Ensrud K.E., Wallace R., Johnson K.C., Cummings S.R., Yankov V., Vittinghoff E., Grady D. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial // Obstet. Gynecol. — 2004 Sep;104(3):443–51.

Ferrero V., Ribichini E., Matullo G. et al. Estrogen Receptor- $\alpha$  Polymorphisms and Angiographic Outcome After Coronary Artery Stenting // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2003; 23: 2223–8.

Gaub M.P., Bellard M., Scheuer I. et al. Activation of ovalbumin gene by the estrogen receptor involves the fos-jun complex // Cell. — 1990; 63: 1267–76.

Gerstman B.B., Piper J.M., Tomita D.K. et al. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease // Amer. J. Epidemiol. — 1991; 133(1): 32–7.

Girolami A., Simioni P., Tormene D. APC resistance, oral contraceptive therapy and deep vein thrombosis: settled and unsettled problems // Haematologica. — 2000; 85(3): 225–6.

Gonzalez-Ordenez A.J. Genetic markers of inflammation and sensitivity to activated protein C / Матер. конгр. по гемостазиол. в Любляне, 2004.

Goudev A., Georgiev D.B., Koycheva N. et al. Effects of low dose hormone replacement therapy on markers of inflammation in postmenopausal women // Maturitas. — 2002; 43; 49–53.

Grimaldi C.M. Sex and systemic lupus erythematosus: the role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells // Curr. Opin. Rheumatol. — 2006 Sep;18(5):456–61.

Grodstein E., Stampfer M.J., Goldhaber S.Z. et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women // Lancet. — 1996; 348(9033): 983–7.

Grodstein F., Manson J.E., Stampfer M.J. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. A prospective, observational study // Ann. Intern. Med. — 2001; 135(1): 1–8.

Guetta V., Quyyumi A.A., Prasad A. et al. The role of nitric oxide in coronary vascular effects of estrogen in postmenopausal women // Circulation. — 1997; 96: 2795–280.

Hanke H., Kamenz J., Hanke S. et al. Effect of 17- $\beta$  estradiol on pre-existing atherosclerotic lesions: role of the endothelium // Atherosclerosis. — 1999; 147(1): 123–32.

Harman S.M., Brinton E.A., Cedars M., Lobo R., Manson J.E., Merriam G.R., Miller V.M., Naftolin F., Santoro N. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study // Climacteric. — 2005 Mar;8(1):3–12.

Harnish D.C., Scicchitano M.S., Adelman S.J., Lyttle C.R., Karathanasis S.K. The role of CBP in estrogen receptor cross-talk with nuclear factor- $\kappa$ B in HepG2 cells // Endocrinology. — 2000; 141: 3403–11.

Heckbert S.N.L., Lemaitre R.N., Reiner A. et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis // J.A.M.A. — 2004; 292(13): 1581–7.

Herkert O., Kuhl H., Sandow J., Busse R., Schini-Kerth V.B. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin re-

ceptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor // *Circulation*. — 2001 Dec 4; 104(23):2826–31.

*Herrington D.M., Howard T.D., Brosnihan K.B.* et al. Common Estrogen Receptor Polymorphism Augments Effects of Hormone Replacement Therapy on E-Selectin but Not C-Reactive Protein // *Circulation*. — 2002; 105(4):1879–82.

*Herrington D.M., Klein K.P.* Effects of Estrogen on Thrombosis and Inflammation // *Rev. Cardiovasc. Med.* — 2002; 3(1): 49–56.

*Hirschfiel G.M., Pepys M.B.* C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule // *Q. J. Med.* — 2003; 96: 793–807.

*Hodis H.N., Mack W.J., Lobo R.A.* et al. Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 2001; 135(11): 939–53.

*Hofseth L.J., Raafat A.M., Osuch J.R., Pathak D.R., Slomski C.A., Haslam S.Z.* Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999 Dec; 84(12):4559–65.

*Hoibraaten E., Qvigstad E., Arnesen H.* et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET) // *Thromb. Haemost.* — 2000, Vol. 84, № 6, P. 961–967.

*Hulley S., Grady D., Bush T.* et al. for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Research Group (HERS) // *J.A.M.A.* — 1998, Vol. 280, № 7, P. 605–613.

*Hwang S.J., Ballantyne C.M., Sharrett A.R.* et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study // *Circulation*. — 1997; 96(12): 4219–25.

*Jiang C., Sarrel P.M., Linfay D.C.* et al. Endothelium-independent relaxation of rabbit coronary artery by 17 $\beta$ -oestradiol in vitro // *Brit. J. Pharmacol.* — 1991; 104: 1033–7.

*Jick H., Derby L.E., Myers M.W., Vasilakis C., Newton K.M.* Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens // *Lancet*. — 1996 Oct 12; 348(9033):981–3.

*Jick H., Kaye J.A., Vasilakis-Scaramozza C., Jick S.S.* Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis // *B.M.J.* — 2000; 321(7270): 1190–5.

*Kamphuisen P.W., Eikenboom J.C.J., Vos H.L.* et al. Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions // *Thromb. Haemost.* — 1999; 81:680–3.

*Kanda N., Tsuchida T., Tamaki K.* Estrogen enhancement of anti-double-stranded DNA antibody and immunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* — 1999 Feb; 42(2):328–37.

*Kannel W.B., Wolf P.A., Verter J., McNamara P.M.* Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: the Framingham Study. 1970 // *J.A.M.A.* — 1996; 276(15): 1269–78.

- Kemmeren J.M., Algra A., Grobbee D.E.* Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis // *B.M.J.* — 2001; 323(7305): 131–4.
- Kemmeren J.M., Tanis B.C., van den Bosch M.A., Bollen E.L., Helmerhorst F.M., van der Graaf Y., Rosendaal F.R., Algra A.* Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives (RATIO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke // *Stroke.* — 2002 May; 33(5): 1202–8.
- Kennon S., Price C.P., Mills P.G.* et al. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2001; 37: 1266–70.
- Khan M.A., Heagerty A.M., Kitchener H., McNamee R., Cherry N. M., Hannaford P.* Oestrogen and women's heart disease: ESPRIT-UK // *QJM.* — 2000; 93(10): 699–700.
- Koh K.K., Home M.K. 3rd, Cannon R.O.* Effects of hormone replacement therapy on coagulation, fibrinolysis, and thrombosis risk in postmenopausal women // *Thromb. Haemost.* — 1999; 82(2): 626–33.
- Koh K.K., Mincemoyer R., Bui M.N.* et al. Effects of Hormone-Replacement Therapy on Fibrinolysis in Postmenopausal Women // *New Engl. J. Med.* — 1997, Vol. 336, № 10, P. 683–691.
- Koh K.K.* Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and Inflammation // *Cardiovasc. Res.* — 2002; 55: 714–26.
- Koster T., Small R.A., Rosendaal F.R., Helmerhorst F.M.* Oral contraceptives and venous thromboembolism: a quantitative discussion of the uncertainties // *J. Intern. Med.* — 1995 Jul; 238(1): 31–7.
- Kuiper G.G., Enmark E., Peltö-Huikko M., Nilsson S., Gustafsson J.A.* Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1996; 93(12): 5925–30.
- Kuller L., Tracy R., Shaten J., Meilahn E.* Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study // *Amer. J. Epidemiol.* — 1996; 144: 537–47.
- Kunnas T.A., Laippala P., Penttilä A., Lehtimäki T., Karhunen P.J.* Association of polymorphism of human a-oestrogen receptor gene with coronary artery disease in men: a necropsy study // *B.M.J.* — 2000; 321: 273–4.
- Lawlor D.A., Smith G.D., Rumley A., Lowe G.D., Ebrahim S.* Associations of fibrinogen and C-reactive protein with prevalent and incident coronary heart disease are attenuated by adjustment for confounding factors. British Women's Heart and Health Study // *Thromb. Haemost.* — 2005 May; 93(5): 955–63.
- Lehtimäki T., Laaksonen R., Mattila K.M.* et al. Oestrogen receptor gene variation is a determinant of coronary reactivity in healthy young men // *Europ. J. Clin. Invest.* — 2002; 32(6): 400–4.
- Li G., Chen Y.F., Greene G.L., Oparil S., Thompson J.A.* Estrogen inhibits vascular smooth muscle cell-dependent adventitial fibroblast migration in vitro // *Circulation.* — 1999; 100: 1639–45.
- Lobo R.A., Bush T., Carr B.R., Pickar J.H.* Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism // *Fertil. Steril.* — 2001; 76(1): 13–24.
- Lobo R.A., Pickar J.H., Wild R.A., Walsh B., Hirvonen E.* Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. The Menopause Study Group // *Obstet. Gynecol.* — 1994 Dec; 84(6): 987–95.
- Lowe G.D.O.* Circulating inflammatory markers of cardiovascular and non-cardiovascular disease // *J. Thromb. Haemost.* — 2005; 3: 1618–27.

Lowe G., Woodward M., Vessey M. et al. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45–64 years. Relationships to hormone replacement therapy // *Thromb. Haemost.* — 2000; 83(4): 530–5.

Lu H., Higashikata T., Inazu A. et al. Association of Estrogen Receptor- $\alpha$  Gene Polymorphisms With Coronary Artery Disease in Patients With Familial Hypercholesterolemia // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 2002; 22: 821–7.

Luyer P., Khosla S., Owen W.G.V., Miller M. Prospective Randomized Study of Effects of Unopposed Estrogen Replacement Therapy on Markers of Coagulation and Inflammation in Postmenopausal Women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001; 86: 3629–34.

Margaglione M., Cappucci G., Colaizzo D. et al. C-reactive protein in offspring is associated with the occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 2000; 20: 198–203.

Martinelli I., De Stefano V., Taioli E., Paciaroni K., Rossi E., Mannucci P.M. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium // *Thromb. Haemost.* — 2002 May;87(5):791–5.

Maternal Mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA. World Health Organization. — Geneva 2004, p. 11.

McManus J., McEneny J., Thompson W., Young I.S. The effect of hormone replacement therapy on the oxidation of low density lipoprotein in postmenopausal women // *Atherosclerosis.* — 1997; 135: 73–81.

Meade T.W., Ruddock V., Stirling Y., Chakrabarti R., Miller G.J. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study // *Lancet.* — 1993; 342(8879): 1076–9.

Mello G., Parretti E., Marozio L., Pizzi C., Lojaco A., Frusca T., Facchinetti F., Benedetto C. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study // *Hypertension.* — 2005 Dec;46(6):1270–4.

Mendelsohn M.E., Karas R.H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system // *New Engl. J. Med.* — 1999; 340(23):1801–11.

Mendelsohn M.E., Karas R.H. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences // *Science.* — 2005 Jun 10;308(5728):1583–7.

Mikkola T.S., Clarkson T.B. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function // *Cardiovasc. Res.* — 2002; 53(3): 605–19.

Modena M.G., Muia N.Jr., Aveta P., Molinari R., Rossi R. Effects of transdermal 17 $\beta$ -estradiol on left ventricular anatomy and performance in hypertensive women // *Hypertension.* — 1999; 34(5): 1041–6.

Naschimento C.A.D., Kauser K., Rubanyi G. Effect of 17 $\beta$ -estradiol in hypercholesterolemic rabbits with severe endothelial dysfunction // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 1999; 276: H1788–94.

Nelson H.D. Assessing Benefits and Harms of Hormone Replacement Therapy: Clinical Applications // *J.A.M.A.* — 2002, vol. 288, № 7, p. 882–884.

Nelson S.M., Greer I.A. Thrombophilia and the risk for venous thromboembolism during pregnancy, delivery, and puerperium // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* — 2006 Sep;33(3):413–27.

Niemann-Jonsson A., Dimayuga P., Jovinge S., Calara E., Ares M.P., Fredrikson G.N., Nilsson J. Accumulation of LDL in rat arteries is associated with activation of tumor necrosis factor- $\alpha$  expression // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 2000; 20(10): 2205–11.

Nojima J., Kuratsune H., Suehisa E., Iwatani Y., Kanakura Y. Acquired activated protein C resistance associated with IgG antibodies against beta-2-glycoprotein I and prothrombin as a strong risk factor for venous thromboembolism // Clin. Chem. — 2005 Mar;51(3):545–52.

Oger E., Scarabin P.Y. Hormone replacement therapy in menopause and the risk of cerebrovascular accident // Ann. Endocrinol. — 1999; 60(3): 232–41.

Pankow J.S., Folsom A.R., Cushman et al. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study // Atherosclerosis. — 2001; 154:681–9.

Pare G., Krust A., Karas R.H., Dupont S., Aronovitz M., Chambon P., Mendelsohn M.E. Estrogen receptor-alpha mediates the protective effects of estrogen against vascular injury // Circ. Res. — 2002; 90(10): 1087–92.

Peeyanarjassri K., Baber R. Effects of low-dose hormone therapy on menopausal symptoms, bone mineral density, endometrium, and the cardiovascular system: a review of randomized clinical trials // Climacteric. — 2005 Mar;8(1):13–23.

Perez Gutthann S., Garcia Rodriguez L.A., Castellsague J., Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study // B.M.J. — 1997; 314(7083): 796–800.

Poka R., Vad S., Lakos G., Bereczki Z., Kiss E., Sipka S. Increased titer of anti-beta2-glycoprotein I IgG antibody among factor V Leiden carriers during oral contraceptive use // Contraception. — 2004 Jan;69(1):27–30.

Pradhan A.D., Manson J.A., Rossouw J.E. et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy and incidence of coronary heart disease // J.A.M.A. — 2002; 288: 980–7.

Prestwood K.M., Kenny A.M., Kleppinger A., Kulldorff M. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial // J.A.M.A. — 2003; 290(8): 1042–8.

Prestwood K.M., Unson C., Kulldorff M., Cushman M. The effect of different doses of micronized 17beta-estradiol on C-reactive protein, interleukin-6, and lipids in older women // J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci. — 2004; 59(8): 827–32.

Psaty B.M., Smith N.L., Lemaitre R.N. et al. Hormone Replacement Therapy, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Incident Nonfatal Myocardial Infarction in Postmenopausal Women // J.A.M.A. — 2001, vol. 285, № 7, p. 906–913.

Qureshi Z.P. Safe motherhood in Africa: achievable goal or a dream? // East. Afr. Med. J. — 2005 Jan;82(1):1–2.

Raghvendra K., Jackson E.K. Estrogen-induced cardiorenal protection: potential cellular, biochemical, and molecular mechanisms // Amer. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2001; 280: F365–88.

Ridker P.M., Buring J.E., Shih J., Matias M., Hennekens C.H. A prospective study of C-reactive protein and risk of future cardiovascular events among apparently healthy women // Circulation. — 1998; 98: 731–3.

Ridker P.M., Hennekens C.H., Roitman-Johnson B., Stampfer M.J., Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men // Lancet. — 1998; 351(9096): 88–92.

Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Manson J.E. Hormone Replacement-Therapy and Increased Plasma Concentration of C-Reactive Protein // Circulation. — 1999; 100: 713–6.



*Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al.* Inflammation, pravastatin, and the risk coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators // *Circulation*. — 1998; 98: 839–44.

*Rintelen C., Mannhalter C., Ireland H. et al.* Oral contraceptives enhance the risk of clinical manifestation of venous thrombosis at a young age in females homozygous for factor V Leiden // *Brit. J. Haematol.* — 1996; 93(2): 487–90.

*Rodeck C.* Pregnancy reducing maternal death and disability. *British medical belletin* // Oxford. university press. — Vol. 67, 2003, p. 252.

*Rosendaal F.R., Vessey M., Rumley A. et al.* Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis // *Brit. J. Haematol.* — 2002, vol. 166, № 4, p. 851–854.

*Rosendaal F.R., Vlieg A.V.H., Tanis B.C., Helmelhorst F.M.* Estrogens, Progesterons and thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* — 2003; 1: 1371–80.

*Rosendaal F.R.* Venous thrombosis: a multicausal disease // *Lancet*. — 1999; 353: 1167–73.

*Rosselli M., Imthurn B., Keller P.J., Jackson E.K., Dubey R.K.* Circulating nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17 beta-estradiol and norethisterone acetate. A two-year follow-up study // *Hypertension*. — 1995; 25 (4 Pt 2): 848–53.

*Rubanyi G.M., Freay A.D., Kauser K. et al.* Vascular estrogen receptors and endothelium-derived nitric oxide production in the mouse aorta: gender difference and effect of estrogen receptor gene disruption // *J. Clin. Invest.* — 1997; 99: 2429–37.

*Sack M.N., Rader D.J., Cannon R.O.* Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women // *Lancet*. — 1994; 343: 269–70.

*Sailer T., Vormittag R., Pabinger I. et al.* Inflammation in patients with lupus anticoagulant and implications for thrombosis // *Rheumatol.* — 2005; 32(3): 462–8.

*Sakai A., Kume N., Nishi E. et al.* P-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 are focally expressed in aortas of hypercholesterolemic rabbits before intimal accumulation of macrophages and T-lymphocytes // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 1997; 17:310–6.

*Salobir B., Sabovic M.* Interleukin-6 and antiphospholipid antibodies in women with contraceptive-related thromboembolic disease // *Obstet. Gynecol.* — 2004 Sep;104(3):564–70.

*Salpeter S.* Hormone therapy for younger postmenopausal women: how can we make sense out of the evidence? // *Climacteric*. — 2005 Dec;8(4):307–10.

*Sanchez-Guerrero J., Liang M.H., Karlson E.W., Hunter D.J., Colditz G.A.* Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus // *Ann. Intern. Med.* — 1995 Mar 15;122(6):430–3.

*Sangala V.* Safe abortion: a woman's right // *Trop. Doct.* — 2005 Jul;35(3):130–3.

*Santoro N., Goldstein S.R.* *Textbook of Perimenopausal Gynecology*. — London, 2003.

*Sarrel Ph.M.* The differential effects of oestrogens and progestins on vascular tone // *Hum. Reprod. Update*. — 1999; 5(3): 205–9.

*Sattar N., Perera M., Small M., Lumsden M.A.* Hormone replacement therapy and sensitive C-reactive protein concentrations in women with type-2 diabetes // *Lancet*. — 1999; 354(9177): 487–8.

*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, Vol. 9382, № 362, P. 428–432.

*Schneider H.P.G., Naftolin F.* Climacteric Medicine — where do we go. — UK: Taylor&Fransis, 2005.

*Schuit S.C.E., Oei H.H.S., Witteman J.C.M. et al.* Estrogen Receptor- $\alpha$  Gene Polymorphisms and Risk of Myocardial Infarction // *J.A.M.A.* — 2004; 291: 2969–77.

*Seelig M.S., Altura B.M., Altura B.T.* Benefits and Risks of Sex Hormone Replacement in Postmenopausal Women // *J. Amer. Coll. Nutr.* — 2004; 23(5): 482S–96S.

*Sibai B., Dekker G., Kupferminc M.* Pre-eclampsia // *Lancet*. — 2005 Feb 26-Mar 4; 365(9461):785–99.

*Simoncini T., DeCaterina R., Genazzani A.R.* Selective estrogen receptor modulators: different actions on vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression in human endothelial cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999; 84(2): 815–8.

*Skouby S.O. et al.* HT: The new paradigm / *Матер. V Междунар. симп. по проблемам здоровья женщин и менопаузе.* — Италия, 2004.

*Spyridopoulos I., Sullivan A.B., Kearney M., Isner J.M., Losordo D.W.* Estrogen-receptor-mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis. Estradiol as a survival factor // *Circulation*. — 1997; 95: 1505–14.

*Stork S., von Schacky C., Angerer P.* The effect of 17 $\beta$ -estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women: a randomized, controlled trial // *Atherosclerosis*. — 2002 Dec; 165(2):301–7.

*Stork S., van der Schouw Y.T., Grobbee D.E.* Estrogen, inflammation and cardiovascular risk in women: a critical appraisal // *Trends. Endocrinol. Metab.* — 2004; 15(2): 66–72.

*Subbiah M.T., Kessel B., Agrawal M. et al.* Antioxidant potential of specific estrogens on lipid peroxidation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993; 77(4): 1095–7.

*Sukovich D.A., Kausar K., Shirley F.D. et al.* Expression of interleukin-6 in atherosclerotic lesions of male ApoE-knockout mice: inhibition by 17 $\beta$ -estradiol // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 1998; 18(9): 1498–505.

*Teede H.J., McGrath B.P., Smolich J.J. et al.* Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 2000; 20(5): 1404–9.

*The ESHRE Carpi Workshop Group.* Hormones and cardiovascular diseases: oral contraceptives and hormonal replacement therapy: different effects on coronary heart disease, deep venous thrombosis and stroke // *Hum. Reprod.* — 1998; 13 (8): 2325–33.

*Tracy R.P., Lemaitre R.N., Psaty B.M. et al.* Cardiovascular Disease in the Elderly // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 1997; 17: 1121–7.

*Tsai A.W., Cushman M., Rosamond W.D. et al.* Coagulation factors, mftammatAon markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE) // *Amer. J. Med.* — 2002; 113(8): 689–90.

*Utian W.H.* Finding Common Ground — NAMS and international Position Statement on Postmenopausal HT / *Матер. V Междунар. симп. по проблемам здоровья женщин и менопаузе.* — Италия, 2004.

*Vad S., Lakos G., Kiss E., Sipka S., Csorba R., Poka R.* Antiphospholipid antibodies in young women with and without oral contraceptive use // *Blood. Coagul. Fibrinolysis*. — 2003 Jan; 14(1):57–60.

*van Aken B.E., Reitsma P.H., Rosendaal F.R.* Interleukin 8 and venous thrombosis: evidence for a role of inflammation in thrombosis // *Brit. Haematol.* — 2002; 116(1): 173–7.

*Verthelyi D., Ansar Ahmed S.* Characterization of estrogen-induced autoantibodies to cardiolipin in non-autoimmune mice // *J. Autoimmun.* — 1997 Apr; 10(2):115–25.

*Verthelyi D., Petri M., Ylamus M., Klinman D.M.* Disassociation of sex hormone levels and cytokine production in SLE patients // *Lupus.* — 2001; 10(5):352–8.

*Vormittag R., Vukovich T., Schonauer V.* et al. Basal high-sensitivity-C-reactive protein levels in patients with spontaneous venous thromboembolism // *Thromb. Haemost.* — 2005; 93(3): 488–93.

*Walsh B.W., Paul S., Wild R.A., Dean R.A.* et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000; 85(1): 214–8.

*Weatherford D.A., Sackman J.E., Reddick T.T.* et al. Vascular endothelial growth factor and heparin in a biologic glue promotes human aortic endothelial cell proliferation with aortic smooth muscle cell inhibition // *Surgery.* — 1996; 120: 433–9.

*Wilcox J.G., Hwang J., Hodis H.N.* et al. Cardioprotective effects of individual conjugated equine estrogens through their possible modulation of insulin resistance and oxidation of low-density lipoprotein // *Fertil. Steril.* — 1997; 67: 57–62.

*Williams J.K., Adams M.R., Herrington* et al. Short term administration of estrogen and vascular responses of atherosclerotic coronary arteries // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1992; 20: 452–7.

*Williams J.K., Honore E.K., Washburn S.A., Clarkson T.B.* Effects of hormone replacement therapy on reactivity of atherosclerotic coronary arteries in cynomolgus monkeys // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1994; 24(7): 1757–61.

*Woods A., Brail D.J., Humphries S.E., Montgomery H.E.* Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // *Europ. Heart. J.* — 2000; 21: 1574–83.

*Yates J., Barrett-Connor E., Barlas S., Chen Y.T., Miller P.D., Siris E.S.* Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment // *Obstet. Gynecol.* — 2004; 103(3): 440–6.

# СИСТЕМНЫЕ СИНДРОМЫ И МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ

## 7.1. ПОНЯТИЕ О МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ

Согласно определению ВОЗ, **материнская смерть** — это смерть женщины, наступившая в период беременности или в течение 42 дней после ее окончания от какой-либо причины, связанной с беременностью, отягощенной ею или ее ведением, но не от несчастного случая или случайно возникшей причины.

В докладе о детальном выяснении причин материнских смертей в Англии в 1994–1996 гг. дается более широкое определение, добавляя категорию «поздней материнской смерти».

В этой связи 43 сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения приняла рекомендацию, в соответствии с которой страны должны:

- 1) рассмотреть вопрос о включении в свидетельство о смерти пунктов, касающихся текущей беременности и беременности в течение года, предшествующего смерти;
- 2) принять термин «**поздняя материнская смерть**», которая определяется как смерть женщины от непосредственной акушерской причины или причины, косвенно связанной с ней, наступившая в период, превышающий 42 дня, но не более чем 1 год после родов.

*Показатель материнской смертности* выражается как отношение числа случаев смерти матерей от прямых и косвенных причин к числу живорожденных.

**Материнская смертность в мире.** Согласно данным статистики, приведенным в отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Детского фонда ООН (ЮНИСЕФ) и Фонда народонаселения ООН (ЮНФПА), расчетное число материнских смертей в мире в 2000 г. составило 529 тыс., из них 95% пришлись на Азию и Африку, 4% — на страны Латинской Америки и менее 1% — на более развитые государства (табл. 7.1) [Maternal Mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA]. Каждую минуту от осложнений беременности и родов погибает одна женщина.

Таблица 7.1

## Оценка материнской смертности по регионам мира (2000)

Регион	Число материнских смертей на 100 тыс. живорождений	Абсолютное число материнских смертей, тыс.	Риск материнской смерти в течение жизни, 1 из
Мир в целом	400	529	74
Развитые страны	20	2,5	2800
♦ Европа	24	1,7	2400
Развивающиеся страны	440	527	61
♦ Африка	830	251	20
♦ Северная Африка*	130	4,6	210
♦ К югу от Сахары	920	247	16
♦ Азия	330	253	94
♦ Восточная Азия	55	11	840
♦ Южная и Центральная Азия	520	207	46
♦ Юго-восточная Азия	210	25	140
♦ Западная Азия	190	9,8	120
♦ Латинская Америка	190	22	160
♦ Океания	240	0,5	83

\* Исключая Судан, который включен в регион к югу от Сахары. Развитые страны: все страны Европы, Австралия, Канада, Япония, Новая Зеландия и США; остальные страны определены как развивающиеся.

Опыт многих развитых стран показывает, что материнская смертность, в прошлом всегда бывшая высокой, сегодня может опуститься до очень низкого уровня. В этих странах ее уровень нередко составляет 20 и менее смертей на 100 тыс. живорождений (рис. 7.1).

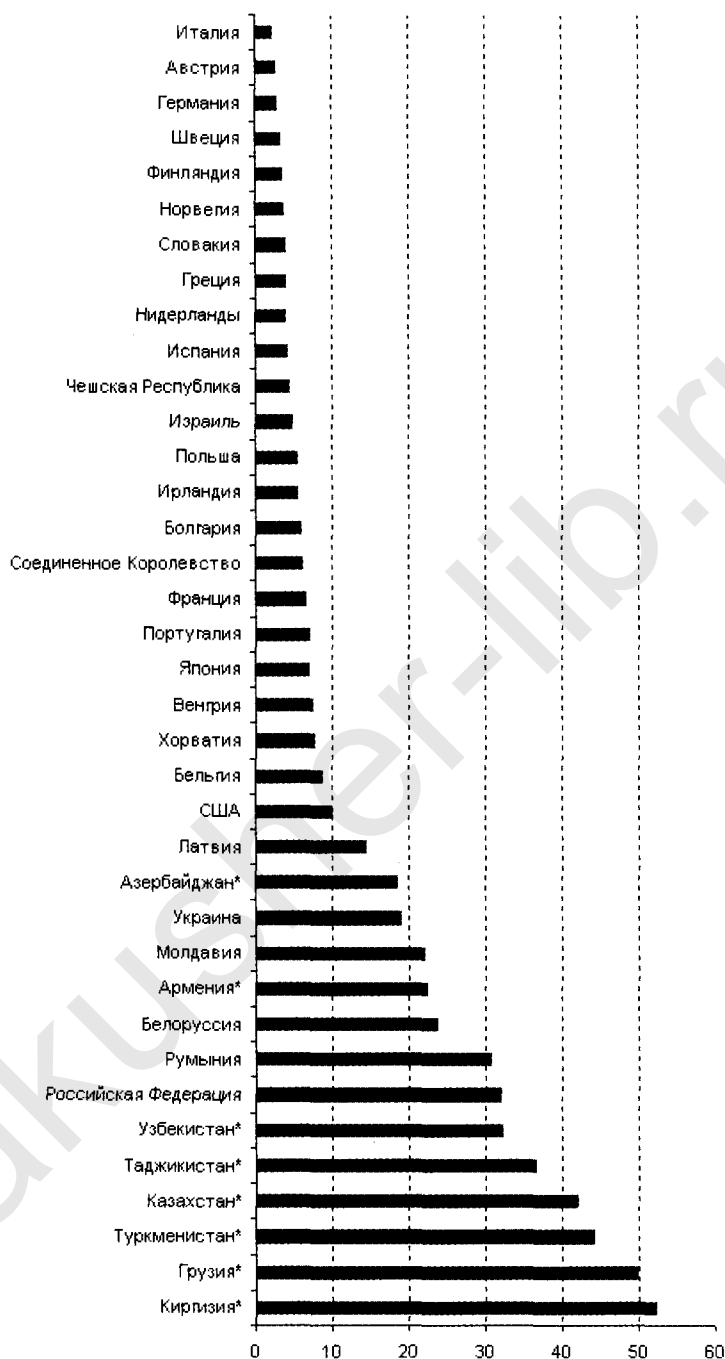
Но в развивающихся странах материнская смертность пока в десятки раз выше.

Большинство смертей произошло в Африке (251 тыс.) и Азии (253 тыс.). Эти регионы характеризуются наивысшими показателями материнской смертности на 100 тыс. живорожденных: 830 в Африке и 330 в Азии. Среди стран самые высокие значения материнской смертности наблюдаются в Сьерра-Леоне, Афганистане, Малави, Анголе, Нигере, Танзании, Руанде, Мали, Центрально-Африканской Республике, Чаде, Гвинее-Бисау, Сомали, Зимбабве (более 1 тыс. на 100 тыс. живорождений) [Qureshi Z.P., 2005; Bullough C. et al., 2005].

На протяжении своей жизни риску материнской смертности подвержена 1 из 16 женщин, живущих в странах Африки к югу от Сахары, 1 из 160 в странах Латинской Америки и Карибского бассейна, 1 из 840 в Восточной Азии и 1 из 2800 в развитых странах.

По мнению Кэрола Беллами, исполнительного директора ЮНИСЕФ, «эти цифры указывают на неприемлемо высокий уровень смертности женщин во время родов и неотложную необходимость расширять доступность акушерской помощи, особенно в районах Африки, прилежащих к Сахаре». Кроме потери жизни самой матери, это явление резко уменьшает шансы и на выживание ребенка.

Материнская смертность обусловлена в основном неразвитостью систем здравоохранения, а также низким уровнем образования женщин, прежде всего



**Рис. 7.1. Материнская смертность в Европейском регионе ВОЗ, США и Японии**

На 100 тыс. живорожденных (по European health for all database, 2003)

Исключены страны, в которых в последние годы либо зарегистрирован 1 случай материнской смерти, либо вообще не было случаев материнской смерти (Дания, Люксембург, Мальта, Словения, Андорра, Эстония, Исландия, Литва, Сербия и Черногория, Швейцария, Македония)

в сельской местности наименее развитых стран. Большинство этих смертей можно было бы избежать при наличии квалифицированной медицинской помощи и лекарственных средств. Необходима сбалансированная политика инвестирования и развития здравоохранения, чтобы, обеспечивая адекватные условия труда, своевременную акушерскую помощь и медицинское наблюдение в дородовой период, сохранить здоровье женщины в период беременности.

В 2000 г. было подписано международное соглашение, по которому власти ряда стран обязались снизить уровень материнской смертности на 75% к 2015 г. Однако, как предупреждают эксперты, трудно будет даже оценить эффективность прилагаемых усилий, т.к. часто смерть женщины при родах нигде не регистрируется.

Надежное измерение материнской смертности — сложная задача и методики получения показателей материнской смертности существенно различаются между странами. Главным источником информации является система текущего учета смертей по причинам смерти. Но такая система существует лишь в развитых и нескольких развивающихся странах (всего приблизительно в 60 странах, в том числе в России), хотя и здесь приходится делать поправку на не всегда точное установление причины смерти беременной женщины. Для оценки материнской смертности в большинстве развивающихся стран применяются другие методы (такие как обследования домохозяйств, опрос респондентов о сестрах (sisterhood method), изучение смертей женщин репродуктивного возраста (RAMOS) при помощи разных источников, в том числе на основе данных регулярных переписей населения, и др.). Поэтому международные сравнения по уровню материнской смертности не всегда точны.

Поэтому все глобальные оценки материнской смертности достаточно условны и должны интерпретироваться с большой осторожностью. В результате, оценить реальность выполнения поставленной в «Декларации тысячелетия» задачи — сократить к 2015 г. на  $\frac{3}{4}$  по сравнению с 1990 г. материнскую смертность — можно лишь в небольшом числе стран.

В качестве альтернативных показателей привлекаются такие, которые тесно связаны с материнской смертностью и позволяют оценить прогресс в ее снижении. Чаще всего используется показатель, как доля родов, проведенных при квалифицированном медицинском родовспоможении (в присутствии врача, медицинской сестры, акушерки). За 1990–2000 гг. эта доля в целом по развивающемуся миру возросла с 42 до 52%. Наибольшие успехи были достигнуты в Юго-Восточной Азии (с 36 до 59%) и Северной Африке (с 39 до 64%). Менее значительными были изменения в Африке к югу от Сахары (с 40 до 43%) и Западной Азии (с 59 до 64%) [Qureshi Z.P., 2005]. Изменения, произошедшие по крупным регионам мира, отражены на рис. 7.2. Однако внутри региональных группировок наблюдаются существенные различия между странами, а в самих странах — между отдельными регионами, городскими и сельскими поселениями.

Практически весь прирост удельного веса родов, прошедших при квалифицированном медицинском родовспоможении, был обусловлен повышением доли родов, проводимых в присутствии врачей, — с 15% в 1990 г. до 23% в 2000 г. в целом по развивающимся странам. В странах Латинской Америки и Карибского бассейна эта доля возросла с 46 до 58%, в странах Северной Африки — с 27 до 54%, Западной Азии — с 26 до 36%. До сих пор примерно 35% беременных в развивающихся странах лишено какого-либо медицинского присмотра

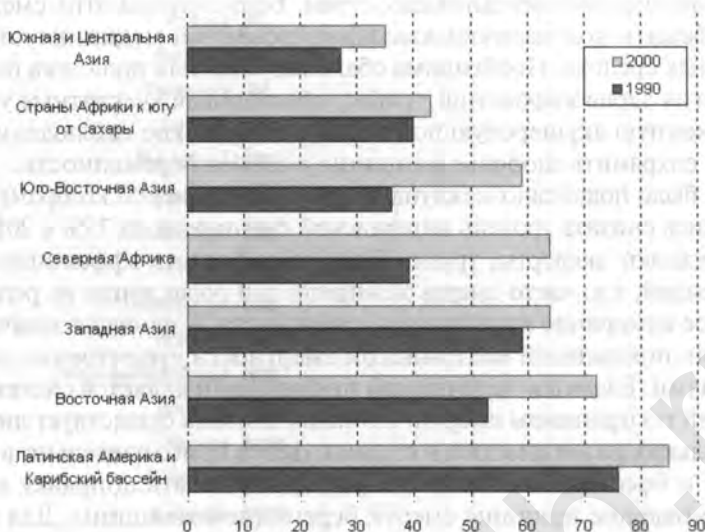


Рис. 7.2. Доля родов, прошедших при квалифицированном родовспоможении медицинским персоналом, % от общего числа. На основании данных по 61 стране, на которые приходится около 75% рождений в развивающихся странах

в дородовом периоде, что является основным условием выявления и предотвращения осложнений беременности и родов.

**Материнская смертность в России.** В 2003 г. в России было зафиксировано 463 случая материнской смерти, или 31,3 на 100 тыс. родившихся живыми, тогда как в странах Европейского Союза этот показатель составил в среднем 4,9 на 100 тыс. Из 1280 материнских смертей, зарегистрированных в 2001 г. в Европейском регионе ВОЗ (данные по 41 стране), около 40% приходилось на Российскую Федерацию. Россия «опережает» все страны географической Европы. Более высок уровень материнской смертности только в государствах Центральной Азии и Турции.

Не слишком благоприятна и динамика материнской смертности в России. Абсолютное число материнских смертей все время сокращается, однако в значительной степени это отражает просто сокращение числа рождений. Если же говорить о показателе материнской смертности в расчете на 100 тыс. живорождений, то долгое время он сохранялся на весьма высоком для европейской страны уровне, и лишь в последние годы намечилось его заметное снижение, хотя пока и недостаточное (рис. 7.3).

#### Классификация и причины материнской смертности

Материнские смерти можно подразделить на три основные группы:

1. **Прямые материнские смерти** связаны с акушерскими осложнениями (возникшими во время беременности, родов или послеродовом периоде), а также являются результатом вмешательств, ошибок и неправильного лечения или их последствий.
2. **Непрямые материнские смерти** возникают в результате ранее существовавшей болезни или болезни, которая возникла во время беременности



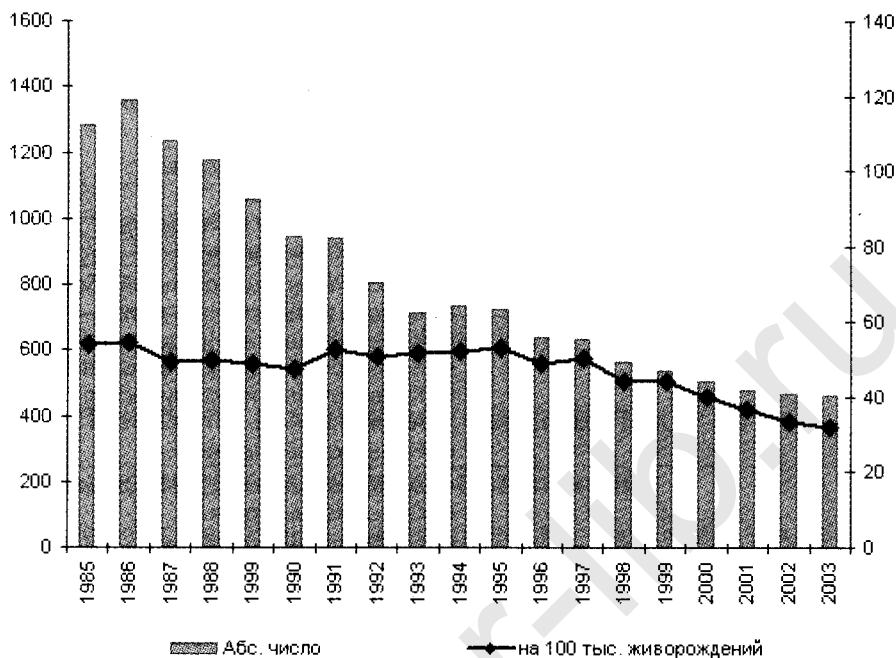


Рис. 7.3. Материнская смертность в России. 1985–2003 гг. (по данным Федеральной службы государственной статистики)

вне зависимости от прямых акушерских причин, однако ее течение было осложнено физиологическими эффектами беременности.

3. **Случайные материнские смерти** — это смерти, не связанные с беременностью, ее осложнениями или лечением.

Кроме того, существуют другие классификации, выделяющие предотвратимые и непрототвратимые материнские смерти, а также смерти, связанные с ответственностью врача, больного и его семьи, и общества.

Существуют также классификации прямых причин материнских смертей, одна из которых приведена в табл. 7.2.

Непрямые причины материнских смертей включают такие заболевания, как гепатиты, малярию, туберкулез, анемию, сердечно-сосудистые заболевания, СПИД, столбняк, различные повреждения (насилия, суициды, несчастные случаи).

Основные причины прямых материнских смертей в Англии за период с 1994 по 1996 гг. приведены на рис. 7.4 (см. цв. вклейку).

В России наблюдается несколько иная структура причин материнской смертности (рис. 7.5, см. цв. вклейку).

На приведённых диаграммах видны значительные различия в структуре прямых причин материнской смертности: в Англии первое место занимают тромбозы и тромбоемболии (38% по сравнению с 8% в РФ). Это связано, прежде всего, со значительными успехами в профилактике и терапии кровотечений, септических осложнений и гестозов в развитых странах. В нашей стране по-прежнему лидируют три основные причины — кровотечения, гестозы и сепсис.

Таблица 7.2

**Классификация прямых причин материнских смертей**

Кровотечения (дородовые/послеродовые)	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Предлежание плаценты</li> <li>◆ Отслойка плаценты</li> <li>◆ Гипотония матки</li> <li>◆ Приращение плаценты</li> <li>◆ Длительные роды</li> <li>◆ Антенатальная гибель плода</li> <li>◆ Неизвестные причины</li> </ul>
Смерти на ранних сроках беременности	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Сепсис и индуцированный аборт</li> <li>◆ Сепсис и спонтанный аборт</li> <li>◆ Кровотечение и индуцированный аборт</li> <li>◆ Кровотечение и спонтанный аборт</li> <li>◆ Кровотечение и эктопическая беременность</li> <li>◆ Неизвестные причины</li> </ul>
Сепсис	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Длительный безводный промежуток</li> <li>◆ Осложненные роды</li> <li>◆ Приращение плаценты</li> <li>◆ Ятрогенные факторы</li> <li>◆ Антенатальная гибель плода</li> </ul>
Эклампсия	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Преэклампсия</li> </ul>
Осложненные роды/ разрыв матки	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Неправильное предлежание плода</li> <li>◆ Несоответствие размеров таза размерам головки плода</li> <li>◆ Ятрогенные факторы</li> </ul>
Внезапная смерть	
Неизвестные причины	

ВОЗ выделила пять основных причин материнской смертности в мире: послеродовые кровотечения, сепсис, преэклампсия и эклампсия, узкий таз и аборт. Данные о частоте этих осложнений в мире и связанных с НИИ материнской смертностью за 2000 год представлены в табл. 7.3.

Таблица 7.3

**Эпидемиология основных акушерских осложнений, ведущих к материнской смертности**

(по С. Rodeck, 2003)

Причина материнской смертности	Частота (в % от рожденных живыми детей)	Общее число случаев в мире за 2000 г.	Летальность, %	Общее число смертей у матерей за 2000 г.	Последствия
Тяжелые послеродовые кровотечения (кровопотеря > 1000 мл в течение 24 ч после родов и/или 42 сут после родов)	10,5	13 795 000	1,0	132 000	Тяжелая анемия (12%)

Причина материнской смертности	Частота (в % от рожденных живыми детьми)	Общее число случаев в мире за 2000 г.	Летальность, %	Общее число смертей у матерей за 2000 г.	Последствия
Сепсис	4,4	5 768 000	1,3	79 000	Бесплодие
Гестоз/эклампсия	3,2	4 152 000	1,7	63 000	Эклампсия
Узкий таз	4,6	6 038 000	0,7	42 000	Недержание мочи, свищи
Аборты	14,8	19 340 000	0,3	69 000	Бесплодие

## 7.2. ПРИЧИНЫ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ

### 7.2.1. ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Тромбоэмболические осложнения продолжают оставаться важнейшей причиной материнской заболеваемости и смертности в мире. По обобщенным данным мировой литературы, частота тромбоэмболических осложнений во время беременности колеблется в пределах 2–5 на 1 тыс. родов. ТЭЛА развивается в 0,1 случаев на 1 тыс. беременных в возрасте до 35 лет и 0,4/1000 беременных старше 35 лет, ТГВ — в 0,304 случаев на 1 тыс. и 0,72 случаев на 1 тыс. соответственно [Macklon N.S. et al., 1996]. При несвоевременной постановке диагноза и, следовательно, при отсутствии адекватного лечения ТГВ у беременных прогрессирует и приводит к развитию ТЭЛА, летальность при которой достигает 15–30%. Летальность при венозных тромбоэмболических осложнениях во время беременности в среднем составляет 1–2%. [Rosendaal F.R., 1999]. Ежегодно от тромбоэмболических осложнений в мире умирают 7 тыс. женщин, таким образом, риск смерти при беременности от тромбоэмболических осложнений в 12 раз превышает таковой у небеременных [Rodeck C., 2003]. Для сравнения — при применении оральных контрацептивов риск смерти от ВТЭ по сравнению с женщинами того же, не принимающими ОК, повышается в 3 раза.

По определению ВОЗ тромбоэмболические осложнения не входят в число ведущих причин материнской смертности в мире. Это связано с тем, что основной вклад в число материнских смертей вносят страны Африки и Азии, где лидирующими причинами являются кровотечения и септические осложнения. Так, по данным отчетам по материнской смертности ВТЭ составляет 2,2% в структуре материнской смертности в Гане, 2% в Южной Африке [Rodeck C., 2003]. В США с 1991–1997 г. сообщается о 327 летальных случаях ВТЭ, что составило 10% в структуре материнской смертности. В экономически развитых странах, где последние 30 лет удалось снизить материнскую смертность от геморрагии, эклампсии и сепсиса, тромбоэмболия легочной артерии стала одной из ведущих причин материнской смертности [Swiet et al., 2000]. Так, в Соединенном королевстве тромбоэмболические осложнения традиционно занимают лидирующие позиции в структуре материнской смертности с 1952 г. С периода с 1994–1996 г. в Соединенном королевстве наблюдалось 46 материнских смертей,

связанных с ВТЭ, что составило 37% в структуре прямых причин материнской смертности [Lewis G., 1998]. После получения этих данных интерес к проблеме ВТЭ начал появляться и расти во всем мире.

### 7.2.2. СЕПСИС

До недавнего времени сепсис после аборта является причиной материнской смертности приблизительно в 60% [Sangla V., 2005]. Не смотря на усовершенствование оказания акушерской и гинекологической помощи, сепсис остается ведущей причиной материнской смертности наряду с кровотечениями, тромбозами и эклампсией. Такие физиологические изменения, характерные для беременности, как снижение иммунного статуса и повышенная свертываемость крови, уже создают благоприятный фон для генерализации инфекции и развития септических осложнений. На сегодняшний день бактериемия у пациенток акушерских и гинекологических стационаров наблюдается в 5 случаев на 1 тыс. При этом сепсис развивается у 5–25%. Септический шок наблюдается значительно реже и составляет 3–5% от всех гнойно-септических заболеваний в акушерстве.

Выделяют следующие основные формы акушерского сепсиса: послеродовой сепсис, гнойный тазовый флебит, некроз поверхностной фасции, септический шок.

Гнойный тазовый флебит не связан с флебитом или флеботромбозом вен нижних конечностей или небольшим тромбозом вен таза, а является результатом прямого действия инфекционных агентов на тазовое венозное сплетение. При этом массивное повреждение эндотелия сосудов приводит к развитию тромбоза. Тромбы колонизируются бактериями и подвергаются частичному расплавлению. Инфекция распространяется по стенкам вен и по перивенозным лимфатическим сосудам и может вызвать быстро распространяющийся гнойный флебит и флегмону таза, и привести к возникновению множественных метастатических абсцессов. Гнойный тазовый флебит развивается, как правило, в период с 7-го по 21-й день после родов.

Некроз поверхностной фасции представляет собой опасное инфекционное осложнение эпизиотомии. Инфекционными агентами обычно являются гемолитические стрептококки или анаэробные бактерии. Поверхностная фасция области выполнения разреза при эпизиотомии продолжается в фасцию брюшной стенки, ягодиц и нижних конечностей, в связи с чем инфекция и некроз поверхностной фасции могут распространяться в любую из перечисленных областей, вызывая тяжелую интоксикацию и нередко приводя к смерти.

Септический шок может осложнить послеродовой сепсис, гестационный пиелонефрит или септический аборт. Он является результатом массивного высвобождения эндотоксина и провоспалительных цитокинов, что сопровождается развитием системной активации коагуляции, угнетением антикоагулянтных механизмов и процессов фибринолиза, формированием тотальной эндотелиальной дисфункции с развитием неконтролируемой гипотензии. Таким образом, в основе патогенеза септического шока лежат две тесно взаимосвязанных и взаимно активирующих друг друга процесса — ДВС-синдром и синдром системного воспалительного ответа, которые в совокупности приводят к развитию полиорганной недостаточности.

Несмотря на широкое внедрение антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии, септические осложнения не становятся «болезнью прошлого» и ежегодно приводят к тысячам летальных исходов у матерей. Исследования с высоким уровнем доказательности и мета-анализ исследований Кохрановского содружества свидетельствуют о необходимости применения антибиотиков для профилактики септических осложнений при кесаревом сечении [Enkin M. et al., 1995].

### 7.2.3. КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ

Несмотря на то, что кесарево сечение в наши дни является сравнительно безопасной операцией, материнская смертность при кесаревом сечении в среднем в 7 раз выше, чем при родах через естественные родовые пути.

В Нидерландах было проведено исследование по сравнению материнской смертности при кесаревом сечении и родах через естественные родовые пути за период с 1983–1992 г. Число кесаревых сечений в Нидерландах невелико в сравнении с другими западными странами, однако, с 1983–1992 г. оно возросло с 5 до 7% и продолжает увеличиваться. Процент кесарева сечения за исследуемый период составил 5,8% [Ven-Meig A. et al., 2005]. В результате исследования были получены следующие результаты.

Риск смерти после вагинальных родов составил 0,04/1000 в сравнении с 0,53/1000 для кесарева сечения. В 47% случаев связь между операцией и смертью женщины не установлена. В 17% смерть была напрямую связана с осложнениями в ходе операции или после ее завершения, 7% женщин умерли и в результате осложнений анестезии.

В большинстве случаев причиной смерти была преэклампсия. На втором месте по частоте смертельных исходов — кровоизлияния в мозг во время операции или вскоре после ее окончания. Решающим фактором мог стать внезапный скачок давления крови при анестезии, что особенно опасно для женщин, страдающих преэклампсией. За исследованный период прямой риск умереть от кесарева сечения оценивался в 0,13/1000 операций, а в сочетании с сопутствующим риском эта цифра составляла 0,28/1000.

Таким образом, по результатам исследования родоразрешение путем операции кесарева сечения увеличивало риск материнской смертности в 3 (прямой риск) — 7 раз (прямой плюс сопутствующий риск) по сравнению с родами через естественные родовые пути.

Поскольку большой процент материнских смертей при кесаревом сечении связан с осложнениями анестезии, необходимо более подробное рассмотрение этого вопроса.

### 7.2.4. ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ АНЕСТЕЗИИ

Смерти, связанные с анестезией, не отличаются от смертей во время или после других хирургических операций. Однако акушерские больные имеют тенденцию к аспирации в легкие желудочного содержимого, что связано с увеличением давления внутри желудка из-за сдавления органов брюшной полости беременной маткой, а также с расслабляющим действием прогестерона на гастроэзофагеальный сфинктер.

Клиническая картина при аспирации кислого желудочного содержимого в легкие была впервые описана Мендельсоном в 1946 г. Аспирация может протекать бессимптомно, в то же время при аспирации даже относительно небольшого количества жидкости могут возникнуть острые симптомы. Считается, что серьезная опасность для больного возникает только тогда, когда объем аспирированной жидкости превышает 25 мл. Реакция легких на кислый желудочный сок может возникнуть немедленно после аспирации или через 2–5 ч. Внезапно возникают одышка, цианоз, тахикардия, снижается давление и возникает бронхоспазм. Затем у некоторых больных начинаются судороги, кома, и наступает смерть.

Аспирированная жидкость повреждает эпителий легочных сосудов, возникает внутриальвеолярное кровотечение и отек легких; клетки вырабатывающие сурфактант, разрушаются, внутри альвеол скапливается экссудат часто с формированием гиалиновых мембран. Эти изменения приводят к спадению альвеол, что вызывает шунтирование и гипоксию.

Основные причины материнской смертности от анестезиолого-реанимационных мероприятий показаны на рис. 7.6 (см. цв. вклейка).

### **7.3. НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТРУКТУРУ И ПРИЧИНЫ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ: СИСТЕМНЫЕ СИНДРОМЫ КАК ПРИЧИНА МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ**

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: 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. С современных позиций тромбофилия представляется интегральным этиопатогенетическим фактором широкого спектра осложнений в общеклинической практике: в акушерстве, в гинекологии, обуславливая осложнения гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии, бесплодие и неудачи ЭКО, ранние преембрионические потери, в онкологии, являясь не только фактором риска тромбоэмболических осложнений, но и существенным фактором роста и метастазирования опухоли. Актуальность проблемы нарушений системы гемостаза связана еще и с их высокой распространенностью: согласно популяционным исследованиям распространенность генетических форм тромбоэмболии и антифосфолипидного синдрома (АФС) в мире составляет от 15 до 20% [Nelson S.M. et al., 2006].

На сегодняшний день доказана ведущая роль материнской тромбофилии в патогенезе целого ряда акушерских осложнений, включая тяжелые формы гестозов, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром потери плода, синдром задержки развития плода, тромбоэмболические осложнения. Таким образом, появление все большего количества данных

о значении генетических форм тромбофилии и АФС в патогенезе акушерских осложнений, позволяет предположить, что последние являются лишь внешним проявлением, следствием ранее существующих дефектов системы гемостаза. Эти данные требуют пересмотра взглядов на причины и структуру материнской смертности и позволяют предположить, что тромбофилии и АФС являются ведущей непрямой причиной материнской смертности.

Данные последних исследований свидетельствуют о том, что у женщин с осложненным течением беременности мультигенные формы тромбофилии выявляются в 75–100% случаев [Бицадзе В.О., 2003] (рис. 7.7, см. цв. вклейка).

Фундаментальные исследования показали, что системное воспаление играет ключевую роль в развитии гораздо большего числа патологических процессов, чем предполагалось раньше. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) возникает не только при сепсисе; неинфекционные причины, в частности иммуноопосредованное поражение органов является мощнейшим стимулом к формированию системного воспаления. Процессы воспаления являются неотъемлемой частью патогенеза атеросклероза, септического шока, антифосфолипидного синдрома. Детальное изучение механизмов и молекулярных основ воспаления позволило рассматривать в рамках ССВО такие осложнения в акушерстве, как гестоз, сепсис, тромбоэмболические осложнения. Последние данные о взаимосвязи метаболического синдрома с возникновением нарушений в системе гемостаза и активацией процессов воспаления позволяют говорить о его роли в развитии акушерской патологии. Неотъемлемой частью патогенеза ССВО является развитие дисбаланса системы гемостаза с активацией процессов коагуляции, угнетением антикоагулянтных механизмов и фибринолиза с развитием ДВС-синдрома, характеризующегося сменой фаз гиперкоагуляции и коагулопатии потребления и развитием геморрагических, тромботических и ишемических повреждений.

Сегодня, говоря об акушерских осложнениях в структуре материнской смертности, мы прежде всего упоминаем гестозы, кровотечения (вследствие преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, разрывов матки), сепсис, тромбоэмболии. При этом постановка диагноза того или иного осложнения беременности и начало терапии происходит лишь при появлении клинических признаков. Мы считаем, что при таком подходе выявляется и лечится лишь следствие, а не основная причина заболевания, которая формируется намного раньше, чем появляются клинические симптомы. Таким образом, терапия осложненной беременности не может стать успешной до тех пор, пока вместо этиопатогенетической терапии будут применяться лишь симптоматические методы лечения.

Мы считаем, что существующая классификация причин материнской смертности требует пересмотра. Она создавалась тогда, когда еще не были открыты патогенетические механизмы развития акушерских осложнений. Знание патогенетических механизмов развития акушерских осложнений позволяет нам утверждать, что в основе формирований акушерских патологий лежат такие универсальные патогенетические механизмы, как антифосфолипидный синдром, ДВС-синдром, метаболический синдром, синдром системного воспалительного ответа, наличие генетических тромбофилий и АФС. Рассмотрение акушерской патологии с точки зрения ее патогенетических механизмов требует пересмот-

реть существующие взгляды на причины материнской смертности и открывает возможности ее ранней диагностики, профилактики и терапии осложнений беременности.

### **7.3.1. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФОРМ ТРОМБОФИЛИИ И АФС В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗА**

Гестоз является тяжелейшим осложнением беременности и занимает лидирующую позицию среди всех причин материнской и перинатальной смертности. Частота гестоза в популяции колеблется от 1,5 до 10% и в среднем составляет 4% [López-Jaramillo P. et al., 2005]. Риск перинатальной смертности при данном заболевании увеличивается в 5 раз. Гестоз занимает 15% в структуре причин преждевременных родов. В период с 1994—1999 г. частота гестоза возросла на 40%, что, возможно, связано с изменениями демографической обстановки: более поздним вступлением в брак и тенденции к рождению единственного ребенка.

Несмотря на то, что проблеме гестоза во всем мире уделяется пристальное внимание, глобальных изменений в интенсивной терапии гестоза за последние 70 лет не произошло. Современные методы лечения гестоза в большинстве своем носят симптоматический характер и не устраняют причину заболевания. В настоящее время основные усилия направлены на изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития этого тяжелейшего осложнения беременности, и на разработку методов ранней его диагностики и профилактики.

Последние данные свидетельствуют о том, что существенным фактором риска развития гестоза являются наследственные тромбофилии и генетически обусловленная гипергомоцистеинемия. По нашим данным, тромбофилия того или иного генеза выявляется у 80% пациенток с тяжелым гестозом и гестозом средней степени тяжести [Бицадзе В.О., 2003] (табл. 7.4). Столь высокая частота выявления тромбофилии позволяет рассматривать ее в качестве важнейшего этиопатогенетического фактора развития гестоза.

Циркуляция АФА и скрытые генетически обусловленные тромбофилии предрасполагают не только к развитию макротромбозов, но и являются важнейшим триггером повреждения эндотелия, уменьшения противотромботического потенциала, нарушения тонуса сосудистой стенки, определяющих повышенную чувствительность к прокоагулянтным и провоспалительным стимулам и обуславливающих нарушение микроциркуляции. С позиций тромботических и нетромботических эффектов тромбофилий сегодня объясняются нарушение процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации, рассматриваемые в настоящее время в качестве основной причины развития гестозов и невынашивания беременности.

Многочисленные исследования свидетельствуют о связи между наличием генетической и приобретенной тромбофилии и развитием тяжелых форм гестоза. У пациенток с тяжелыми формами гестоза тромбофилии выявляются в 5 раз чаще, чем в общей популяции [Mello G. et al., 2005]. При обследовании 111 пациенток с тяжелыми формами гестозов мутация FV Leiden и мутация протромбину G20210A были обнаружены в 14,4%, что достоверно превышало число этих



Таблица 7.4

**Структура тромбофилий у пациенток с гестозом**  
(по В.О. Бицадзе, 2003)

Форма тромбофилии	Ретроспективная группа (n = 110)*	Проспективная группа (n = 80)	Контрольная группа	
			легкие формы гестозов (n = 50)	физиологическое течение беременности (n = 50)
Тромбофилии (всего)	88 (80%)	62 (77,65%)	27 (54%)	8 (16%)
АФА (всего)	19 (17,2%)	13 (16,25%)	5 (10%)	2 (4%)
FV Leiden:				
◆ гомозиготная	6 (5,45%)	4 (5%)	—	—
◆ гетерозиготная	12 (10,9%)	8 (10%)	2 (4%)	1 (2%)
Мутация протромбина:				
◆ гомозиготная	1 (0,9%)	—	—	—
◆ гетерозиготная	4 (3,64%)	3 (3,75%)	—	—
Мутация MTHFR C677T:				
◆ гомозиготная	27 (25%)	22 (27,5%)	7 (14%)	1 (2%)
◆ гетерозиготная	35 (31,8%)	23 (28,75%)	15 (30%)	5 (10%)
Полиморфизм гена PAI-1:				
◆ гомозиготный 4G/4G	32 (29,1%)	24 (30%)	6 (12%)	2 (4%)
◆ гетерозиготный 4G/5G	22 (20%)	18 (22,5%)	14 (28%)	6 (12%)
Полиморфизм фибриногена:				
◆ гомозиготный	4 (3,6%)	3 (3,75%)	—	—
◆ гетерозиготный	10 (9,1%)	11 (13,75%)	5 (10%)	2 (4%)
Полиморфизм тромбоцитарного рецептора Gp1a:				
◆ гомозиготный	11 (10%)	8 (10%)	2 (4%)	—

Продолжение ⇨

Окончание табл. 7.4

Форма тромбофилии	Ретроспективная группа (n = 110)*	Проспективная группа (n = 80)	Контрольная группа	
			легкие формы гестозов (n = 50)	физиологическое течение беременности (n = 50)
♦ гетерозиготный	19 (17,3%)	12 (15%)	7 (14%)	5 (10%)
Полиморфизм тромбоцитарного рецептора GpIIb/IIIa:				
♦ гомозиготный	8 (7,73%)	9 (11,25%)	2 (4%)	2 (4%)
♦ гетерозиготный	16 (14,4%)	13 (16,25%)	10 (20%)	6 (12%)
Полиморфизм АПФ:				
♦ гомозиготный	12 (10,55)	10 (12,5%)	3 (6%)	1 (2%)
♦ гетерозиготный	17 (16,55)	19 (23,75%)	8 (16%)	5 (10%)
Полиморфизм рецептора ангиотензина II:				
♦ гомозиготный	6 (5,5%)	4 (5%)	3 (6%)	2 (4%)
♦ гетерозиготный	7 (6,4%)	6 (7,5%)	4 (8%)	2 (4%)
Мультигенная форма тромбофилии	71 (69,55)	59 (73,5%)	7 (14%)	2 (4%)
АФА + генетическая тромбофилия	10 (9,1%)	6 (7,5%)	—	—
АФА изолированно	9 (8,2%)	7(8,75%)	5(10%)	2(4%)

\* Пациентки с тяжелыми гестозами и гестозами средней тяжести за последние 5 лет.

мутаций в контрольной группе (4,5 и 0,5%) соответственно [Benedetto C. et al., 2002]. Согласно нашим данным, мутация MTHFR C677T, обуславливающая развитие гипергомоцистеинемии, наиболее часто обнаруживается у беременных с гестозом (до 30% случаев) [Бицадзе В.О., 2003]. На сегодняшний день гестозы как клиническое проявление АФС включены в определение термина «антифосфолипидный синдром». По данным мировой литературы, гестоз развивается примерно у 18% беременных с циркуляцией АФА [López-Jaramillo P. et al., 2001] Сегодня можно утверждать, что тяжелые формы гестоза с развитием синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности, в том

числе и некоторой формы HELLP-синдрома у пациенток с циркулирующей АФА, представляет собой не что иное, как катастрофическую форму АФС, основу патогенеза которой составляет синдром системного воспалительного ответа. Вследствие недостаточной лабораторной диагностики АФС эти случаи не всегда своевременно диагностируются, что объясняет кажущуюся «экзотичность» катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС). Таким образом, КАФС часто не диагностируется, и не применяются рекомендуемые методы терапии. Следует отметить, что летальность при КАФС даже при своевременном лечении чрезвычайно высока и достигает 50%.

Риск возникновения гестоза значительно возрастает при сочетании генетически обусловленных тромбофилий с АФС. Наличие иммуно-обусловленных нарушений в системе гемостаза может усугублять существующую тромбофилию, дополнительно способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, прокоагулянтного состояния, активации системного воспалительного ответа и оксидативного стресса — ключевых патогенетических процессов в формировании гестоза.

Согласно нашим данным, изолированные генетические дефекты системы гемостаза выявляются у 59% женщин с гестозами (у 44% — MTHFR C677T, у 13% — FV Leiden, у 2% — Pt G20210A), сочетание АФА и генетически обусловленной тромбофилии — у 10%, а комбинированные генетические дефекты — у 15% [Бицадзе В.О., 2003].

Ранняя терапия (начиная с фертильных циклов и ранних сроков беременности) с использованием противотромботических препаратов, антиоксидантов и витаминов у пациенток с генетической тромбофилией, АФС, а также комбинированными формами тромбофилии и тромбозами в анамнезе позволяет предупредить развитие не только тромбоэмболических осложнений, но и повторных гестозов. 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 развитие эндотелиоза, снижения плацентарной перфузии и развития порочного круга патологических процессов, свойственных гестозу.

Таким образом, в свете современных представлений о роли тромбофилий в патогенезе гестоза, можно говорить об определенных резервах в профилактике и лечения гестоза, и таким образом, об эффективных способах сокращения материнской смертности.

### **7.3.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТРОМБОФИЛИИ И АФС КАК ПРИЧИНА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ**

В настоящее время большое внимание уделяется анализу факторов риска, методов диагностики, первичной и вторичной профилактики ВТЭ, разработке рекомендаций по лечению тромбоэмболических осложнений.

Факторами, предрасполагающими к развитию венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) во время беременности и в послеродовом периоде являются: возраст женщины, большое количество родов в анамнезе, избыточная масса тела и родоразрешение путем кесарева сечения.

Беременность сама по себе является состоянием, при котором риск венозных тромбозов увеличивается в 6 раз. Это связано с тенденцией к стазу в результате

гормональных и механических причин, а также с состоянием физиологической гиперкоагуляции вследствие повышения уровня факторов свертывания крови. При беременности развивается гиперфибриногенемия, повышение уровня факторов II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, фактора фон Виллебранда, угнетение фибринолиза и уменьшение активности антикоагулянтной системы (развитие резистентности к активированному протеину С (APC), снижение уровня протеина S). Такие изменения в системе гемостаза призваны защитить организм матери от кровопотери при родах. При осложненном течении беременности адаптивное значение этого процесса утрачивается, что приводит к нарушению баланса в системе гемостаза, развитию прокоагулянтного состояния, и, как следствие, системной эндотелиальной дисфункции и системного воспаления. Эти универсальные механизмы лежат в основе патогенеза многих акушерских осложнений, включая тромбозы.

И все же причина тромбозов, не смотря на тщательный анализ факторов риска, остается неизвестной в половине случаев [Lewis G., 1998]. В связи с этим традиционно ВТЭ принято относить к непредотвратимым причинам материнской смертности.

В последнее время все больше внимания уделяется изучению генетических форм тромбофилии и АФС как факторов акушерских и тромбозов. Важнейшая роль в возникновении тромбозов принадлежит приобретенным и генетически обусловленным тромбофилиям. Группу высокого риска по развитию тромбозов составляют беременные с отягощенным тромботическим анамнезом, однако стоит помнить, что впервые тромботический эпизод может манифестировать именно во время беременности, когда физиологическая гиперкоагуляция приводит к декомпенсации существовавших бессимптомно дефектов системы гемостаза. Риск развития венозного тромбоза (ВТЭ) зависит от типа тромбофилии и наличия других факторов риска. Наибольший риск тромбозов связан с дефицитом АТ III [Greeg I., 1999]. При этом дефекте системы гемостаза риск ВТЭ у беременных при отсутствии лечения составляет 50%. У пациенток с дефицитом протеина С риск ВТЭ при беременности составляет 3–10%, а при дефиците протеина S — до 6%. Основной причиной резистентности к APC является мутация FV Leiden. По данным I. Martinelli и соавт. (2002), относительный риск развития ВТЭ во время беременности составил 10,6 у пациенток с мутацией FV Leiden, 2,9 — при мутации протромбина и 13,1 — при генетических дефектах антикоагулянтной системы (дефиците АТ III, протеина С и S).

Кроме того, риск ВТЭ значительно увеличивается при сочетании генетических тромбофилий с приобретенными факторами риска венозных тромбозов при беременности (оперативное вмешательство, развитие осложнений беременности, сопровождающихся ДВС-синдромом, ожирение, возраст старше 35 лет, длительная иммобилизация).

Анализ причин рецидивирующих тромбозов в анамнезе при обследовании беременных женщин (n = 29) показал превалирование генетических и комбинированных форм тромбофилии: мутация FV Leiden — у 41% пациенток, АФА — у 14%, комбинированные дефекты — в 27% случаев [Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2003] (рис. 7.8, см. цв. вклейку).

### **7.3.3. РОЛЬ ССВО, ДВС-СИНДРОМА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПАТОГЕНЕЗЕ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Процессы воспаления и коагуляции тесно связаны между собой и играют ключевую роль в развитии многих заболеваний. Активация свертывающей системы в ответ на воспаление служит защитным механизмом с целью ограничения участка повреждения тканей и предупреждения 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 тяжелых осложнений, таких как атеротромбоз, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия. При сепсисе вследствие неконтролируемого выброса провоспалительных цитокинов происходит генерализованная активация свертывающей системы крови, развивается ДВС-синдром. ДВС-синдром является ключевым фактором, обуславливающим развитие полиорганной недостаточности и смерти при ССВО. В свою очередь, многие компоненты коагуляционного 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.

В связи с развитием представлений о механизмах воспаления и коагуляции, в последние годы получили широкое распространение взгляды на такие акушерские осложнения, как гестоз, тромбоэмболии, сепсис, как на проявление системного ответа на воспаление и ДВС-синдром.

Так, гестоз в настоящее время рассматривают как системное мультифакториальное заболевание, характеризующееся эндотелиальной дисфункцией, вазоспазмом, активацией окислительных и дефицитом антиоксидантных механизмов, гиперлипидемией и гиперкоагуляцией [Granger G.P. et al., 2001]. По современным представлениям, ключевую роль в патогенезе гестоза играет обусловленная ССВО эндотелиальная дисфункция, которая клинически проявляется классической триадой симптомов: гипертензией, протеинурией и отеками.

Степень активации системного воспалительного ответа определяет выраженность клинической картины: от бессимптомного становления патологического процесса при сохранении баланса между про- и противовоспалительными медиаторами, формирования тотальной эндотелиальной дисфункции и выраженных клинических проявлений гестоза, вплоть до развития синдрома ДВС и полиорганной недостаточности.

Становление гестоза происходит на ранних сроках беременности: ряд predisposing факторов приводят к нарушению инвазии трофобласта, развитию недостаточности маточно-плацентарного кровотока и ишемии плаценты.

Таким образом, патогенез гестоза включает три основные составляющие:

- ◆ 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, еще не до конца изучено. Предполагается, что оксидативный стресс плаценты приводит к активации системного воспаления в организме матери за счет нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов, активации лейкоцитов. Ишемия плаценты, активированные лейкоциты, изменения липидного спектра, гипергомоцистеинемия, характерные для беременных с гестозом, приводят к развитию оксидативного стресса в организме матери, который не отделим от процессов воспаления.

При гестозе происходит постоянная активация тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев системы гемостаза с развитием хронического текущего синдрома ДВС, который является одной из главных причин интравиллезного тромбоза, нарушения маточно-плацентарного кровотока, возникновения фетоплацентарной недостаточности и нарушения функций различных органов. В результате генерализованного спазма артериол и образования тромбоцитарно-фибриновых микротромбов происходит блокада микроциркуляторного русла и нарушение транскапиллярного обмена, развивается гипоксия. Эти процессы приводят к формированию мультиорганных повреждений. Таким образом, диагностика гестоза не отделима от диагностики патологии системы гемостаза. Необходимо проводить развернутое исследование крови (включая определение Д-димера, фрагментов протромбина F1+2, комплексов ТАТ, фибринопептида А, В).

Кроме того, ДВС-синдром является ключевым патогенетическим механизмом в развитии таких акушерских осложнений, как кровотечения, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, эмболия околоплодными водами, разрыв матки. Важнейшим фактором, способствующим развитию ДВС-синдрома, являются предшествующие нарушения в системе гемостаза. Так, по данным В. Brenner и соавт. (2000), которые согласуются и с полученными нами данными, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты связана с генетическими и комбинированными формами тромбофилии. При сочетании субклинических нарушений в системе гемостаза с триггерными факторами (соматические заболевания, инфекция) становится возможным превышение «тромботического порога», происходит неконтролируемая активация процессов коагуляции и воспаления с развитием клинических проявлений ДВС-синдрома тромбогеморрагических осложнений и мультиорганной недостаточности.

Риск развития гестоза и тромботических осложнений существенно возрастает у женщин с ожирением и метаболическим синдромом. Жировая ткань продуцирует широкий спектр гормонов и медиаторов, участвующих в регуляции процессов коагуляции, воспаления, влияющих на состояние эндотелия. Жировая ткань является источником провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), прокоагулянтных агентов — тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена 1. При ожирении выявляется повышенный уровень С-реактивного белка, что объясняется активацией системного острофазового ответа под действием провоспалительных цитокинов. Таким образом, при ожирении

возникает прокоагулянтное состояние и повышение базальной активности процессов системного воспаления, что обуславливает благоприятный фон для развития эндотелиальной дисфункции и повышенную склонность к тромбозам. Можно утверждать, что ведущими механизмами нарушений в системе гемостаза в патогенезе тромбоэмболических осложнений является метаболический синдром и синдром системного воспалительного ответа.

#### 7.4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПРИЧИН МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ

Современные представления о механизмах процессов воспаления и коагуляции, о роли генетических форм тромбофилии и антифосфолипидного синдрома в патогенезе акушерских осложнений позволяют нам говорить о том, что акушерская патология является во многом вторичной по отношению к нарушениям в системе гемостаза. Таким образом, если ведущими прямыми причинами материнской смертности являются гестозы, тромбоэмболические осложнения, кровотечения, то истинной причиной перечисленных акушерских осложнений являются генетические и приобретенные тромбофилии.

Если не прямые причины материнской смертности, такие как сердечно-сосудистые заболевания, врожденные и приобретенные пороки сердца, заболева-



Рис. 7.9. Системные синдромы и материнская смертность

ния соединительной ткани и т. д. хорошо известны, то акушерские осложнения часто возникают на фоне скрытых генетических дефектов гемостаза, которые зачастую до беременности себя никак не проявляют. В условиях изменений гемостаза, характерных для беременности, возникают условия для развития клинических проявлений как протромботических, так и геморрагических тенденций. Многие патологические состояния, связанные с беременностью, получили свои названия десятки лет назад по ведущим симптомам: отслойка нормально расположенной плаценты, рвота беременных, нефропатия, когда еще не был известен их патогенез. Успехи в молекулярной медицине существенно облегчили представление о патогенезе многих этих состояний. В последние годы складывается представление о роли целого ряда системных синдромов, играющих ключевую роль в развитии осложненной беременности (генетические формы тромбофилии и АФС, метаболический синдром, ДВС-синдром, синдром системного воспалительного ответа). Интересно, что их открытие во многом связано с акушерством. В 1953 г. McCaу впервые предположил о наличии общих механизмов развития острых акушерских осложнений — так был открыт ДВС-синдром. Генетические формы тромбофилии и АФС были наиболее подробно изучены в связи с акушерскими патологиями, т. к. изменения гемостаза во время беременности выявляют генетическую предрасположенность к тромбообразованию. Studdiford и Douglas в 1956 г. впервые описали клиническую картину септического шока на примере плацентарной бактериемии. Наступило время учитывать наличие этих синдромов. Например, гестоз в сочетании с АФС и метаболическим синдромом протекает совсем по-другому, нежели гестоз при отсутствии этих синдромов. Септический шок требует дифференциальной диагностики с КАФС. Если вы в деталях опишите проявления HELLP-синдрома, то обнаружится колоссальное сходство с катастрофической формой АФС. По современным классификационным критериям в понятие КАФС входят множественные микротромбозы различных органов. Не стоит забывать, что при беременности таким органом может быть плацента. При любом тяжелом осложнении беременности должна проводится верификация на АФА, что как известно, это может существенно изменить подходы к терапии. Мы глубоко убеждены, что имеются очень большие резервы в диагностике, терапии и профилактике акушерской патологии и, следовательно, материнской смертности. Это возможно лишь при учете новых данных о патогенетических механизмах тех состояний, которые определяют структуру материнской смертности. Эти данные позволили нам пересмотреть существующие взгляды на причины и структуру медицинской смертности и утверждать, что ведущими причинами медицинской смертности являются универсальные механизмы, как антифосфолипидный синдром, ДВС-синдром, метаболический синдром, синдром системного воспалительного ответа, наличие генетических форм тромбофилии, которые лежат в основе формирования акушерской патологии (рис. 7.9). Мы утверждаем, что ведущими в структуре материнской смертности являются именно не прямые причины, обусловленные в том числе и аномалиями системы гемостаза. То, что сегодня называют прямыми причинами материнской смертности (гестозы, кровотечения, тромбоэмболии) является ни чем иным, как симптомами четырех универсальных синдромов. С внедрением в клиническую практику методов диагностики АФС и генетических тромбофилий появилась возможность



своевременной диагностики и профилактики нарушений системы гемостаза. Это позволяет перевести многие акушерские осложнения из категории непродвратимых в предотвратимые. У всех пациенток с личным и семейным тромботическим анамнезом должен проводиться скрининг на генетические формы тромбофилии и АФС желательно еще до наступления беременности. Проведение профилактики, направленной на предотвращение активации процессов коагуляции и воспаления (антикоагулянты, антиагреганты, антиоксиданты, витамины), как в фертильном цикле, так и во время гестационного процесса, позволяет предотвратить тяжелейшие осложнения беременности, включая акушерские кровотечения, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гестозы, тромбоэмболии, и успешно бороться с материнской и младенческой смертностью.

## ЛИТЕРАТУРА

*Бицадзе В.О.* Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 268 с.

*Макацария А.Д., Бицадзе В.О.* Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.

*Письмо о материнской смертности в Российской Федерации в 2001 г.* — № 2510/10836-02-32// 31 октября 2002 г.

*Benedetto C., Marozio L., Salton L., Maula V., Chieppa G., Massobrio M.* Factor V Leiden and factor II G20210A in preeclampsia and HELLP syndrome // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* — 2002 Dec.;81(12):1095–100.

*Ben-Meir A., Schenker J.G., Ezra Y.* Cesarean section upon request: is it appropriate for everybody? // *J. Perinat. Med.* — 2005; 33(2):106–11.

*Brenner B.* Inherited thrombophilia and fetal loss // *Curr. Opin. Hematol.* — 2000 Sep;7(5):290–5.

*Bullough C., Meda N., Makowiecka K., Ronsmans C., Achadi E.L., Hussein J.* Current strategies for the reduction of maternal mortality // *B.J.O.G.* — 2005 Sep;112(9):1180–8.

*De Swiet M.* Maternal mortality: Confidential inquiries into maternal deaths in United Kingdom // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* — 183: 1271; 2000.

*Enkin M., Keirse, M.J.N.C., Renfrew M., Nelson J.* A guide to effective care in pregnancy and childbirth 2<sup>nd</sup> Edn. — Oxford: OUP, 1995; 322–7.

*European health for all database, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark.* Maternal Mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA. World Health Organization, Geneva 2004. National Vital Statistics Reports, Vol. 52, No. 3, 2003, CDC–NCHS, U.S.

*Granger J.P., Alexander B.T., Llinas M.T. et al.* Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction // *Hypertension.* — 2001; 38 (2): 718–722.

*Gregg I.A.* Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues // *Lancet.* — 1999; 353: 1258–65.

*Lewis G.* Why Mothers Die 1994–1996. Report of confidential enquiry into maternal death in the UK. — London: RCOG Press, 1998.

*López-Jaramillo P., Casas J.P., Serrano N.* Preeclampsia: from epidemiological observations to molecular mechanisms // *Braz. J. of Med. and Biol. Research.* — 2001; 34: 1227–1235.

*Macklon N.S., Greer I.A.* Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience // *Scott. Med. J.* — 1996 Jun.;41(3):83–6.

*Martinelli I., De Stefano V., Taioli E., Paciaroni K., Rossi E., Mannucci P.M.* Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium // *Thromb. Haemost.* — 2002 May;87(5):791–5.

Maternal Mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA. World Health Organization, Geneva 2004, p.11.

*Mello G., Parretti E., Marozio L., Pizzi C., Lojacono A., Frusca T., Facchinetti F., Benedetto C.* Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study // *Hypertension.* — 2005. Dec.;46(6):1270–4.

*Nelson S.M., Greer I.A.* Thrombophilia and the risk for venous thromboembolism during pregnancy, delivery, and puerperium // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Amer.* — 2006. Sep.;33(3):413–27.

*Qureshi Z.P.* Safe motherhood in Africa: achievable goal or a dream? // *East. Afr. Med. J.* — 2005. Jan.;82(1):1–2.

*Rodeck C.* Pregnancy reducing maternal death and disability. *British medical bulletin.* Oxford university press. — Vol. 67, 2003, p. 252.

*Rosendaal F.R.* Venous thrombosis: a multicausal disease // *Lancet.* — 1999; 353: 1167–73.

*Sangala V.* Safe abortion: a woman's right // *Trop. Doct.* — 2005. Jul.;35(3):130–3.

*Sibai B., Dekker G., Kupferminc M.* Preeclampsia // *Lancet.* — 2005. Feb 26-Mar. 4;365(9461):785–99.

*Научное издание*

# **СИСТЕМНЫЕ СИНДРОМЫ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ**

**Руководство для врачей**


*Под редакцией  
А.Д. Макацария*

Руководитель научно-информационного отдела  
д-р мед. наук *А.С. Макарян*  
Главный редактор *А.С. Петров*  
Редактор *О.И. Рябчикова*  
Ответственный за выпуск *З.Н. Худенко*

Санитарно-эпидемиологическое заключение  
№ 77.99.60.953.Д.008014.07.09 от 08.07.2009 г.  
Подписано в печать 26.01.2010. Формат 70 × 100/16.  
Бумага офсетная. Гарнитура Newton. Печать офсетная.  
Объем 55,5 печ. л. Тираж 2000 экз. Заказ № 1729.

ООО «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](http://www.medkniga.ru)

Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037  
E-mail: [maxbooks@svitonline.com](mailto:maxbooks@svitonline.com)  
Телефоны: +380688347389, 8 (0432) 660510

Отпечатано в ОАО «Тверской ордена Трудового Красного Знамени  
полиграфкомбинат детской литературы им. 50-летия СССР».  
170040, г. Тверь, проспект 50 лет Октября, 46. 

ISBN 978-5-8948-1822-1



9 785894 818221

# Монурал®

фосфомицина треметамол

ЛЕЧЕНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ  
И ЦИСТИТА У БЕРЕМЕННЫХ

ВЫСОКАЯ  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ

САМАЯ НИЗКАЯ  
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

КАТЕГОРИЯ В ПО  
КЛАССИФИКАЦИИ FDA

ОДНОКРАТНЫЙ ПРИЕМ  
НА КУРС ЛЕЧЕНИЯ

РУМЗ РФ №П № 012976/01-2001



**Zambon**  
1976

Представительство  
компании «Замбон С. П. А.», (Италия)  
119002 Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17  
Телефон: (495) 933-38-30, 933-38-32  
e-mail: zambon@zambon.ru  
[www.zambon.ru](http://www.zambon.ru)

Справиться оказалось  
не так сложно. Спасибо

Дорогой Доктор,  
когда был поставлен диагноз «рак»,  
сама мысль о химиотерапии  
приводила меня в ужас.  
Однако справиться с болезнью  
оказалось не так сложно.



Каждое  
МГНОВЕНИЕ ЖИЗНИ  
бесценно...

sanofi aventis

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).  
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.  
Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.  
www.sanofi-aventis.ru

**ТАКСОТЕ**  
доцетаксе  
Время жить



840

НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА  
ОТ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ



# Фраксипарин®

надропарин

Высокая эффективность и низкий риск кровотечений



GlaxoSmithKline

Для получения информации по препарату Фраксипарин® ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению

За дополнительной информацией обращаться в ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17 (бизнес-парк «Крылатские Холмы») корп. 3, 5-й этаж • тел. (495) 777 89 00 • факс (495) 777 89 01