

В.И. Линников, д.м.н., профессор, Одесский национальный медицинский университет

Патогенез и профилактика тромбоемболических осложнений в акушерской практике

Открытие в 1987 г. антифосфолипидного синдрома (АФС) и целого ряда неизвестных ранее, но достаточно распространенных форм генетических дефектов системы гемостаза, предрасполагающих к различным тромботическим осложнениям (мутации гена фактора V (FV Leiden), мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T), мутации гена протромбина G20210A, полиморфизма активатора плазминогена (PAI-1 4G/5G), полиморфизма тромбоцитарных рецепторов (1993-2000 гг.), как основных причин приобретенной и наследственных тромбофилий позволило с принципиально новых позиций оценить патогенез различных осложнений как в общеклинической, так и в акушерско-гинекологической практике.

Исследования, посвященные роли тромбофилии, в частности АФС, мутации FV Leiden, протромбина G20210A и MTHFR C677T, которые проводили в начале 1990-х гг. в одном из ведущих европейских центров на базе кафедры акушерства и гинекологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, возглавляемой профессором А.Д. Макацария, продемонстрировали крайне высокую их частоту у пациентов не только с различными тромбоемболическими, но и с акушерскими осложнениями — привычными выкидышами, тяжелыми гестозами, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП), синдромом задержки внутриутробного развития плода (СЗВРП), антенатальной гибелью плода (АГП) и др.

! По обобщенным данным мировой литературы, причиной привычного невынашивания беременности в 7% случаев являются хромосомные аномалии, в 10 и 15% случаев — анатомические и гормональные (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы и др.) нарушения соответственно, в 55-62% — нарушения системы свертывания крови. Почти в 6% случаев причину привычного невынашивания беременности установить не удается.

В зарубежных публикациях последних лет патологии, ассоциированные с потерей плода, объединяют термином «синдром потери плода», включающим:

- ♦ один или более самопроизвольных выкидышей на сроке ≥ 10 недель;
- ♦ задержку развития плода;
- ♦ мертворождение;
- ♦ неонатальную смерть как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности;

— три или более самопроизвольных выкидыша на преембрионической или ранней эмбрионической стадии, когда исключены анатомические и гормональные причины невынашивания беременности.

С момента формирования акушерства как науки патология гемостаза и, как следствие, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) всегда рассматривались как вторичные нарушения по отношению к основным акушерским осложнениям: гестозам, ПОНРП, тромбоемболиям, септическому шоку. Интенсивное развитие молекулярной медицины в течение

последних десятилетий позволило пересмотреть классические взгляды в отношении патологических синдромов в акушерстве и получить доказательства первичного характера нарушений гемостаза в патогенезе акушерских осложнений.

С современных позиций тромбофилия представляется интегральным этиопатогенетическим фактором широкого спектра осложнений в общеклинической практике: в акушерстве и гинекологии может ассоциироваться с осложнениями гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии, бесплодием и неудачами экстракорпорального оплодотворения, ранними преембрионическими потерями; в онкологии является фактором риска тромботических осложнений и предиктором роста и метастазирования опухоли. Актуальность проблемы нарушений системы гемостаза связана еще и с их высокой распространенностью. Согласно данным популяционных исследований, распространенность АФС и наследственных форм тромбофилии в мире составляет 7-15%.

На сегодняшний день доказана ведущая роль тромбофилии матери в патогенезе целого ряда акушерских осложнений, включая тяжелые формы гестозов, ПОНРП, синдром потери плода, синдром задержки развития плода, тромбоемболические осложнения. Таким образом, появление все большего количества данных о значении АФС и наследственных форм тромбофилии в патогенезе акушерских осложнений позволяет предположить, что последние являются лишь внешним проявлением, следствием ранее существующих дефектов системы гемостаза. Эти данные требуют пересмотра причин и структуры медицинской смертности и позволяют предположить, что наследственные тромбофилии и АФС являются ведущей непрямой причиной медицинской смертности (рис. 1).

Данные последних исследований свидетельствуют о том, что у женщин с осложненным течением беременности мультигенные формы тромбофилии выявляются в 75-100% случаев (В.О. Бицадзе, 2003).

Сегодня, говоря об акушерских осложнениях в структуре материнской смертности, мы прежде всего упоминаем гестозы, кровотечения (вследствие ПОНРП, разрывов матки), сепсис, тромбоемболии. При этом постановка диагноза того или иного осложнения беременности и начало

терапии имеют место лишь при появлении клинических признаков. При таком подходе выявляют и устраняют только симптомы, а не основную причину заболевания, которая формируется намного раньше. Таким образом, лечение осложненной беременности не может быть эффективным до тех пор, пока вместо этиопатогенетической терапии будут применяться лишь симптоматические методы лечения.

Роль АФС и наследственных форм тромбофилии в патогенезе гестоза

Гестоз является тяжелейшим осложнением беременности и занимает лидирующую позицию среди всех причин материнской и перинатальной смертности. Частота гестозов в популяции колеблется от 1,5 до 10% (в среднем 4%). Риск перинатальной смертности при данном заболевании увеличивается в 5 раз. На долю гестоза в структуре причин преждевременных родов приходится 15%. В период с 1994 по 2005 г. частота гестозов возросла на 40%, что, возможно, связано с изменениями демографической ситуации: более поздним вступлением в брак и тенденцией к рождению только одного ребенка. Несмотря на то что проблеме гестоза во всем мире уделяется пристальное внимание, значимых изменений в интенсивной терапии гестоза за последние 70 лет не произошло. Современные методы лечения гестоза носят преимущественно симптоматический характер и не устраняют причины 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 (рис. 2).

Последние данные свидетельствуют о том, что существенным фактором риска развития гестоза являются наследственные тромбофилии и генетически обусловленная гипергомоцистеинемия. По данным В.О. Бицадзе (2003), R.W. Powers и соавт. (1999), тромбофилию того или иного генеза выявляют у 80% пациенток с тяжелым и средней степени тяжести гестозом. Столь высокая частота выявления различных форм тромбофилии позволяет рассматривать ее в качестве важнейшего этиопатогенетического фактора развития гестоза.

Циркуляция антифосфолипидных антител (АФА) и асимптомные генетически обусловленные тромбофилии предрасполагают не только к развитию макротромбозов, но и являются важнейшим триггером повреждения эндотелия, уменьшения противотромботического потенциала, нарушения тонуса сосудистой стенки, которые определяют повышенную чувствительность к прокоагулянтным и провоспалительным стимулам и обуславливают нарушение микроциркуляции. С позиций тромботических и нетромботических эффектов тромбофилий сегодня объясняют нарушения процессов имплантации и инвазии трофобласта, рассматриваемые в настоящее время в качестве основной причины развития гестозов и невынашивания беременности.

Мутацию MTHFR C677T, обуславливающую развитие гипергомоцистеинемии, наиболее часто обнаруживают у беременных с гестозом. На сегодняшний день гестозы являются компонентом АФС. По данным P.L. Meconi и соавт. (2004), гестоз развивается у 18% беременных, у которых выявляются АФА.

Риск возникновения гестоза значительно возрастает при сочетании генетически обусловленных форм тромбофилии с АФС. Наличие иммунообусловленных нарушений в системе гемостаза может усугублять существующие нарушения, дополнительно способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, прокоагулянтного сдвига, активации системного воспалительного ответа и оксидативного стресса — ключевых патогенетических процессов в формировании гестоза.

Все вышеизложенное подтверждают и наши исследования (В.И. Линников, 2005). Так, согласно нашим данным, тромбофилия как сложный интегральный фактор в патогенезе развития гестозов (а с нашей точки зрения — и инициальный) была обнаружена у 80% пациенток с тяжелым и средней степени тяжести гестозом. У больных с легкими формами гестоза тромбофилия была выявлена у 49%, в то время как в контрольной группе беременных с физиологическим течением беременности данный показатель составил 14% ($p < 0,5$). При этом превалировали следующие формы тромбофилии:

а) мутация MTHFR C677T (43,1%, тогда как в группе легких форм гестозов и у пациенток с физиологическим течением беременности — 43 и 11% соответственно; примечательно, что в двух последних группах превалировали гетерозиготные формы);

б) мультигенные формы тромбофилии (71,3%, в то время как в группе легких форм гестозов — только 12%, в группе физиологического течения беременности —

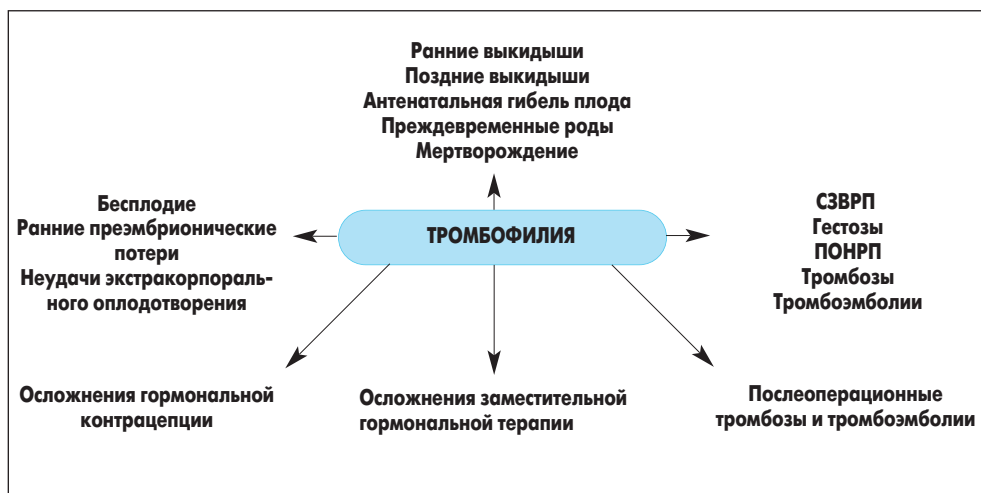


Рис. 1. Тромбофилия как ключевое звено патогенеза осложнений в акушерстве и гинекологии

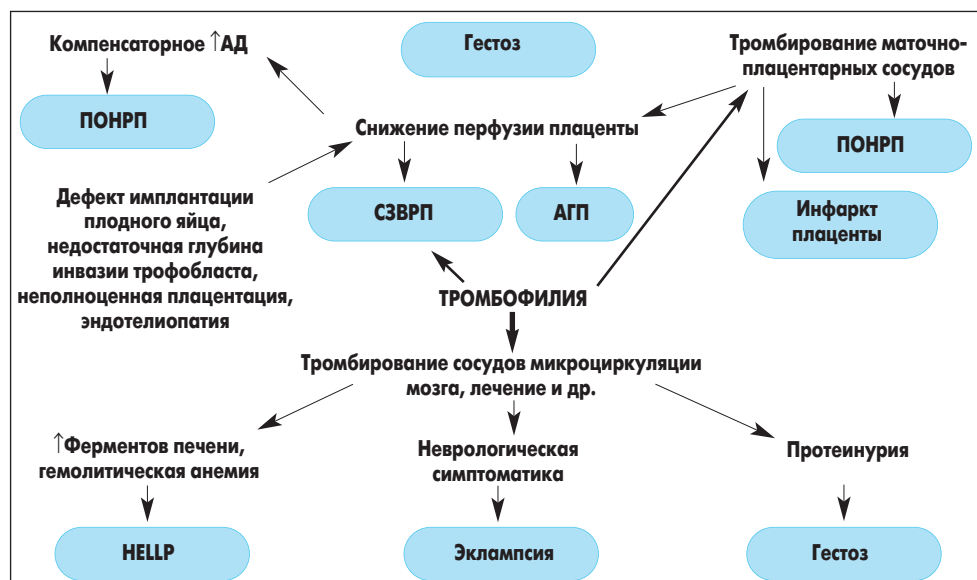


Рис. 2. Тромбофилия как ключевое звено патогенеза гестоза (А.Д. Макацария, 2006)

3,4%; в двух контрольных группах мультигенная тромбофилия была представлена только полиморфизмом генов или гетерозиготной MTHFR C677T, но не мутацией FV Leiden или протромбина C20210A);

в) АФА были выявлены у 17,3% в ретроспективной группе, у 16,25% в проспективной группе, у 10% в группе легких форм гестозов и у 4% в контрольной группе с физиологическим течением беременности.

АФС и наследственные тромбофилии как причина тромбозообразующих осложнений в акушерстве

В экономически развитых странах, где за последние десятилетия удалось снизить уровень материнской смертности от кровотечений, тяжелых форм гестоза и сепсиса, в ее структуре на первое место вышли тромбозообразующие осложнения. Примерно треть летальных случаев тромбозообразующих легочной артерии (ТЭЛА) регистрируется во время беременности и около двух третей — в послеродовом периоде. Около половины смертей в послеродовом периоде происходят в первые 7 дней после родов, остальные 50% — со 2-й по 6-ю нед.

Во время беременности риск венозных тромбозов увеличивается в 6 раз. Это связано с тенденцией к стазу крови в результате гормональных и механических причин, а также с состоянием физиологической гиперкоагуляции вследствие повышения уровня факторов свертывания крови. При беременности наблюдаются гиперфибриногенемия, угнетение фибринолиза; повышаются уровни факторов II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, фактора фон Виллебранда; уменьшается активность антикоагулянтной системы (развивается резистентность к действию активированного протеина С (APC), снижается уровень 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 системному воспалению. Эти универсальные механизмы лежат в основе патогенеза многих акушерских осложнений, включая тромбозообразующие.

Важнейшую роль в возникновении тромбозообразующих осложнений играют приобретенные (АФС) и наследственные тромбофилии. Группу высокого риска по развитию тромбозообразующих состояний составляют беременные с отягощенным тромботическим анамнезом, однако стоит помнить, что впервые соответствующий эпизод может развиваться именно во время беременности, когда физиологическая гиперкоагуляция приводит к декомпенсации существовавших асимптомно дефектов системы гемостаза. Риск развития венозной тромбозообразующей (ВТЭ) зависит от типа тромбофилии и наличия других факторов риска. Наибольший риск тромбозообразующих осложнений связан с дефицитом антитромбина III. При этом дефиците 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%.

В нашем анализе причин рецидивирующих тромбозов в анамнезе при обследовании беременных женщин (n=23) показано преобладание наследственных и комбинированных форм тромбофилии: мутации FV Leiden — у 39% пациенток, MTHFR C677T — у 8%, АФА — у 17%, комбинированных дефектов — в 29% случаев (В.И. Линников, 2005).

Принципы профилактики тромбозообразующих осложнений в акушерстве

Основные принципы ведения акушерских осложнений у беременных с тромбофилией подразумевают начало профилактики с фертильного цикла:

- витамин Е или другие антиоксиданты (микригидрин, полиненасыщенные жирные кислоты);
- фолиевая кислота не менее 1 мг (при мутации MTHFR C677T — не менее 4 мг);
- витамины В₆, В₁₂;
- ацетилсалициловая кислота 50-75 мг 1 раз в сутки;
- натуральный прогестерон 200-300 мг/сут;
- низкомолекулярные гепарины (НМГ) в профилактических дозах 1 раз в сутки подкожно (при условии высокого уровня комплекса тромбин/анти тромбин и/или D-димера);
- во II и III триместрах беременности перечисленная терапия дополняется препаратами железа, кальция (по необходимости), натуральным прогестероном (до 34 нед), коррекция дозы НМГ проводится с учетом уровней ТАТ, D-димера, данных ультразвукового исследования, доплерометрии;
- в послеродовой период — НМГ не менее 10 дней в профилактических дозах, у пациенток с тромбозами в анамнезе — переход на варфарин в дозах, поддерживающих международное нормализованное отношение в пределах 2,0-3,0 в течение 6 мес, поливитамины.

Препаратами выбора на сегодняшний день в мире являются НМГ. Оценку их антикоагулянтного эффекта можно проводить по определению анти-Ха-активности (влиянию на предотвращение образования Ха-фактора). С ним сопрягается и другой чрезвычайно важный эффект — высвобождение ингибитора внешнего пути свертывания крови (TFPI).

Низкие дозы НМГ (эквивалентные 0,1-0,2 МЕ/мл анти-Ха-активности) обладают достаточным антикоагулянтным эффектом для профилактики венозных тромбозов и тромбозообразующих в общей хирургии, акушерстве, травматологии и характеризуются минимальным риском послеоперационных и послеродовых кровотечений. Кроме того, одним из определяющих факторов применения гепаринов в акушерстве является отсутствие тератогенного и эмбриотоксического эффектов, поскольку они не проникают через плацентарный барьер.

НМГ обладают рядом преимуществ перед нефракционированным гепарином:

- ♦ хорошей биодоступностью и быстрым всасыванием при подкожном введении;
- ♦ более прогнозируемым антикоагулянтным действием;
- ♦ отсутствием необходимости в регулярном лабораторном контроле показателей системы свертывания в период лечения;
- ♦ длительностью действия и возможностью подкожного введения 1-2 раза в сутки;
- ♦ более низкой частотой возникновения тромбоцитопении.

Препараты НМГ имеют биологические, фармакокинетические и терапевтические особенности и не могут быть взаимозаменяемы.

Одним из представителей НМГ, который мы применяем в своей практике, является эноксапарин натрия **Фленокс™, Фармак, Украина.** Этот препарат обладает высокой активностью в отношении фактора Ха (тромбокиназы) и низкой активностью в отношении фактора IIa (тромбина). Он ингибирует тромбокиназу и инактивирует тромбин. 1 мг препарата **Фленокс™** содержит 100 анти-Ха-единиц (по международному стандарту НМГ). При подкожном введении препарата наблюдается быстрое и практически полное его всасывание. В дозах, применяемых для профилактики венозных тромбозов, эноксапарин практически не влияет на длительность кровотечения, агрегацию тромбоцитов.

Минимальная профилактическая доза препарата **Фленокс™** составляет 40 мг/сут подкожно, максимальная — 80-100 мг/сут. Риск развития геморрагических осложнений при применении препарата значительно ниже, чем при использовании нефракционированного гепарина в целях профилактики тромбозов и тромбозообразующих. Значимыми преимуществами использования НМГ являются отсутствие потребности в постоянном лабораторном мониторинге и возможность амбулаторного применения (подразумевает предварительное обучение пациентов введению инъекций).

Заключение

Современные представления о механизмах процессов воспаления и коагуляции, о роли наследственных форм тромбофилии и АФС в патогенезе акушерских осложнений позволяют говорить о том, что акушерская патология является во многом вторичной по отношению к нарушениям в системе гемостаза.

Таким образом, ведущими прямыми причинами материнской смертности являются гестозы, тромбозообразующие осложнения, кровотечения, в основе формирования которых лежат наследственные и приобретенные тромбофилии. Эти данные позволяют пересмотреть существующие взгляды на причины и структуру материнской смертности и утверждать, что ведущими факторами являются универсальные механизмы, такие как АФС, ДВС-синдром, метаболический синдром, синдром системного воспалительного ответа, эндотелиальная дисфункция, наследственные формы тромбофилии, обуславливающие развитие акушерской патологии. Это кардинально меняет не только устоявшееся понятие о патогенезе причин материнской смертности, но и диктует иной подход к их профилактике и лечению.

Клиницистам необходимо ориентироваться в патогенетических механизмах патологических синдромов, представляющих серьезную угрозу в период беременности. С внедрением в клиническую практику методов диагностики АФС и наследственных форм тромбофилии появилась возможность своевременной диагностики и профилактики нарушений системы гемостаза. У всех пациенток с отягощенным тромботическим анамнезом нужно проводить скрининг на наличие АФС и наследственных форм тромбофилии еще до наступления беременности. Проведение профилактики, направленной на предотвращение активации процессов коагуляции и воспаления (антикоагулянтами, антиагрегантами, антиоксидантами, витаминами), как в фертильном цикле, так и во время гестационного процесса позволяет предотвратить тяжелейшие осложнения беременности, включая акушерские кровотечения, ПОНРП, гестозы, тромбозообразующие, снизить уровень материнской и младенческой смертности.

Таким образом, знание системных синдромов позволяет по-новому подойти к патогенезу причин материнской смертности и стратегиям их профилактики, что свидетельствует о возможности предотвратить те факторы материнской смертности, коррекция которых ранее была невозможна.

Наш опыт свидетельствует, что патогенетически обоснованная профилактика позволяет предупредить рецидив тромбоза и в абсолютном большинстве случаев (93-95%) значительно улучшить исходы беременности. Хорошие исходы имеют место у пациенток, которые получают противотромботическую профилактику препаратом **Фленокс™, начиная с ранних сроков беременности и в фертильном цикле.**

3



Прокладає шлях життю!

Фленокс™ – сучасний антикоагулянт прямої дії
Enoxaparin



Виробник: БАТ "Фармак", м. Київ, вул. Фрунзе, 63
0 (44) 239 19 44

www.farmak.ua

Регістраційний номер: UA093531/01 від 02.02.09.
Перед застосуванням лікарського засобу необхідна консультація з лікарем.