

В.О. БИЦАДЗЕ, А.Д. МАКАЦАРИЯ, Д.Х. ХИЗРОЕВА, Н.А. МАКАЦАРИЯ, Е.В. ЯШЕНИНА УДК 616.151.5:616.3
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности

Бицадзе Виктория Омаровна

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета
109004, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 62, стр. 1, тел. 8-926-231-38-29, e-mail: gemostasis@mail.ru

В обзоре рассматривается общая патологическая роль разнообразных форм генетической тромбофилии в патогенезе множества осложнений беременности: бесплодия, презембриональных потерь, неудач ЭКО, ранних выкидышей, синдрома задержки внутриутробного роста плода, преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, тромбозов, антенатальной гибели плода, преждевременных родов, мертворождения. Обсуждаются вопросы не только тромботических, но и нетромботических механизмов влияния тромбофилии на репродуктивные потери. Описывается синергичная роль синдрома системного воспалительного ответа в генезе осложнений беременности. Особое внимание уделено взаимосвязи между тромбофилией и эндотелиальной дисфункцией, являющейся патогенетическим фоном в прогрессировании осложнений беременности, а также роли тромбофилии в дефектах инвазии трофобласта. Дано научное обоснование применения низкомолекулярных гепаринов в профилактике акушерских осложнений.

Ключевые слова: беременность, осложнения, тромбофилия, репродуктивные потери, системный воспалительный ответ, эндотелиальная дисфункция, низкомолекулярные гепарины.

V.O. BITSADZE, A.D. MAKATSARIYA, D.H. HIZROEVA, N.A. MAKATSARIYA, E.V. YASHENINA
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Thrombophilia as a most important link in the pathogenesis of pregnancy complications

The authors of an article considered the general pathological role of different forms of thrombophilia in the pathogenesis of a great number of complications of pregnancy: infertility, preembryonic losses, IVF failures, early miscarriages, intrauterine growth restriction, preeclampsia, premature rupture of normally located placenta, antenatal fetal death, preterm labour and stillbirth. There not only thrombotic but also questions of non-thrombotic mechanisms of influence of thrombophilia on reproductive failures have been discussed. The synergistic role of systemic inflammatory response syndrome in the genesis of complications is also described. The special role is devoted to the association of thrombophilia and endothelial dysfunction, which serve as a pathogenetic background for the progression of pregnancy complications and to the major role of thrombophilia in the defective of trophoblast invasion. It was given a scientific explanation of LWMH use in the prevention of obstetric complications.

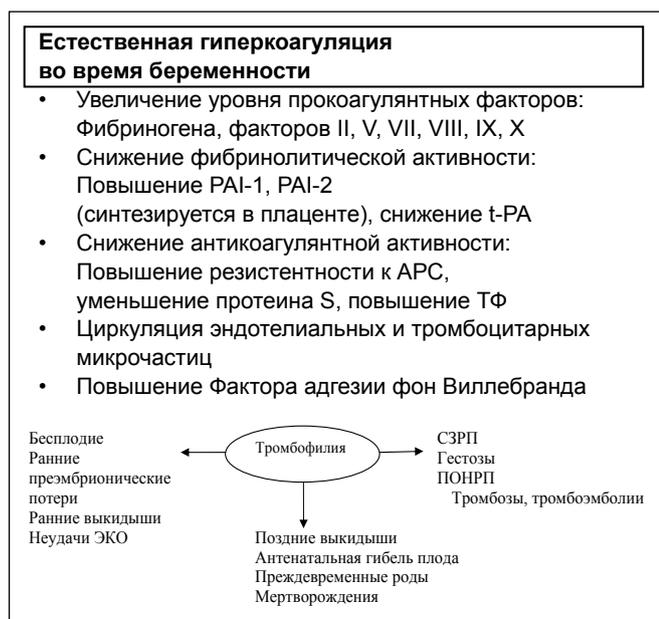
Keywords: pregnancy, complications, thrombophilia, reproductive losses, systemic inflammatory response, endothelial dysfunction, low molecular weight heparins.

На протяжении существования научного акушерства нарушения в системе гемостаза, ДВС-синдром традиционно рассматривали как вторичное явление по отношению к типичным патологическим синдромам, возникающим во время беременности: преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (ПОНРП), преэклампсии, септическому шоку, синдрому «мертвого плода». Массивные акушерские кровотечения

и тромботическая полиорганная недостаточность в рамках ДВС-синдрома известны уже с 60-х гг. прошлого века. С другой стороны, с нарушениями систем гемостаза связывали венозный и артериальный тромбоэмболизм, нередко фатальный, который определяет материнскую заболеваемость и смертность. С началом бурного развития клинической гемостазиологии и иммунологии в 80-90 гг. XX века один за другим были откры-

ты ряд генетических форм тромбофилии, включая мутацию FV Leiden, мутацию протромбина G20210A, полиморфизмы генов, контролирующих систему фибринолиза-PAI-1, 4G/5G, полиморфизмы тканевого активатора плазминогена t-PA I/D, фибриногена 455 A/G, фактора XII и т.д., и антифосфолипидный синдром (АФС). Стала изучаться роль гипергомоцистеинемии в развитии атеротромбоза и венозных тромбозов. Одновременно стала исследоваться роль генетической и приобретенной тромбофилии в этиопатогенезе не только тромботических, но и типично акушерских осложнений — преэклампсии, невынашивания беременности, синдрома задержки роста плода (СЗРП), антенатальной гибели плода (АГП), ПОНРП (рис. 1), определяющих перинатальную заболеваемость и смертность [2-4].

Рисунок 1.
Физиологическая гиперкоагуляция
во время беременности



С современной точки зрения тромбофилия рассматривается как этиопатогенетический фактор для широкого спектра заболеваний и синдромов — синдрома потери плода, преэклампсии, тромбозомических осложнений гормональной контрацепции и гормональной заместительной терапии и т.д. [1, 3, 16, 17, 20]. Тромбофилия является неотъемлемым этиопатогенетическим фактором риска развития большинства акушерских осложнений, нередко сочетается с другими системными синдромами, в том числе SIRS, метаболическим синдромом, ДВС-синдромом, оксидативным стрессом, эндотелиопатией [18, 26, 28]. Если ранее участие тромбофилии в патогенезе акушерских осложнений рассматривалось только с точки зрения процессов микротромбирования сосудистого ложа и, соответственно, нарушений маточно-плацентарного кровотока, в последние годы стали рассматриваться и изучаться нетромботические эффекты тромбофилии в патогенезе акушерских осложнений еще на этапе имплантации плодного яйца и в раннюю эмбрионическую фазу [5, 8-10, 14, 16]. Имплантация, инвазия трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатыми процессами эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракринной регуляцией, которые объективно нарушаются при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания.

Беременность является уникальным тестом или экзаменом наличия скрытой тромбофилии и способствует ее фенотипическому проявлению. Изменения в свертывающей системе при физиологически протекающей беременности представлены слабой локальной активацией свертывания в маточном сосудистом русле, с повышенным синтезом фибриногена и других факторов свертывания в сочетании со слабым снижением уровня естественных ингибиторов свертывания крови [16, 24]. Как интра-, так и экстравазальная депозиция фибрина являются частью физиологического процесса при имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта в области плацентарного ложа. Однако недавние исследования показали, что клетки трофобласта ответственны не только за контроль физиологической депозиции фибрина в области плацентарного ложа, но и за повышенную депозицию фибрина, которая наблюдается при осложненном течении беременности [13, 14].

Процесс регуляции фибринолиза зависит в первую очередь от активности активаторов плазминогена (t-PA, u-PA) и от уровня синтеза и секреции ингибитора активатора плазминогена и их взаимодействия. 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 активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора — эндотелина 1. Эти физиологические механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлены на предотвращение образования геморрагии при дальнейшей инвазии трофобласта [13, 16, 24, 30].

Со своей стороны, бластоциста синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типа и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их излишний синтез регулируется хорионическим гонадотропином. В процессе «дозированного» разрушения матрикса под действием ферментов, выделяемых бластоцистой, клетки эндометрия, которые содержат определенное количество экстравазального фибрина, не фагоцитируются, а как бы «отвергаются» посредством «контактного ингибирования». В условиях гипофибринолиза (как в результате полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза / и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину.

Циркуляция антифосфолипидных антител (АФА) усугубляет ситуацию, поскольку:

- а) АФА не только усиливают протромботические механизмы и потому десинхронизируют процессы фибринолиза, но и
- б) АФА могут изменять поверхностные предимплантационные характеристики плодного яйца: как заряд, так и конфигурацию;
- в) АФА блокируют продукцию ХГЧ трофобластом и проявляют эндокринные эффекты [18, 19, 44].

Гистологические исследования плаценты пациенток с АФС демонстрируют несомненную роль тромбообразования в патогенезе потерь плода: тромбоз спиральных сосудов, избыточное отложение фибрина на поверхности трофобласта и в межворсинчатом пространстве, тромбоз основных сосудов плода и хориона. Тромботическая составляющая АФС является следствием тяжелого поражения естественных антикоагулянтных механизмов системы гемостаза, когда имеет место «тройной удар» на важнейшие антикоагулянтные системы — АТIII, про-

теин С, системы фибринолиза и ингибитора внешнего пути свертывания крови (TFPI) и активации коагуляции [18, 19] (рис. 2).

Рисунок 2.
Патогенез синдрома потери плода при АФС



В настоящее время активно изучаются не только тромботические, но и «нетромботические» механизмы антифосфолипидных антител в структуре репродуктивных потерь и других осложнений беременности. Во многом этому способствуют экспериментальные работы на животных. К нетромботическим эффектам АФА относится повреждение клеток, индукция апоптоза, ингибирование пролиферации, супрессия хорионического гонадотропина, препятствие инвазии трофобласта, дефекты дифференциации эндометрия. Тромботические эффекты — широко распространенный тромбоз, плацентарный инфаркт, нарушение аннексинового барьера, анти-b2GPI, резистентность к активированному протеину С. Кроме этого, АФА способствуют развитию локального воспаления. Даже в условиях физиологической беременности имплантация плодного яйца, инвазия трофобласта и плацентация — чрезвычайно «инвазивные» процессы I и начала II триместра беременности, которые можно сравнить с открытой раневой поверхностью и воспалительным ответом. В этот период эмбрион, имплантируясь, «прорывается» через эпителиальный слой эндометрия матки, повреждая при этом эндотелий, гладкомышечный слой сосудов матери, изменяя кровоток. На месте такого поистине «поля боя» образуются продукты отмерших и поврежденных клеток. Логично, что в такой ситуации абсолютно необходима слаженная работа — адекватная эффективная реакция эпителия матки для устранения «клеточного мусора». Организм матери при этом испытывает стресс и вырабатывает адекватные механизмы для наилучшей адаптации к присутствию плода (иммунные факторы, гормональные и пр.). Таким образом, беременность ассоциирована с компенсированным синдромом системного воспалительного ответа, равно как и с физиологической (компенсированной) гиперкоагуляцией [24, 26, 28-38]. Любое нарушение этого равновесия может вести к неблагоприятным исходам беременности — потере плода, преэклампсии, ПОНРП, тромбозам, массивным кровотечениям. АФА-индуцированная репродуктивная потеря, по сути, есть комплемент-ассоциированное воспалительное состояние [42, 43]. Активация рецептора комплемента C5a на нейтрофилах индуцирует экспрессию принципиально важного инициатора внешнего пути свертывания крови — тканевого фактора; в свою очередь блокада активации комплемента предотвращает АФА-опосредованную потерю плода/эмбрио-

на. При этом TF работает не только, а возможно, не столько через активацию свертывания крови, сколько через активацию протеаза-активируемого рецептора PAR-2 и провоспалительный сигнал, посылаемый в клетку. В плацентах беременных с АФС обнаружится массивная аккумуляция комплемента C3; дефицит C3 или его ингибирование предотвращают потери плода в эксперименте [26,42,43]. Взаимодействие C5a-C5aR вызывает, по меньшей мере, 2 важных эффекта:

- высвобождение TNF-альфа, обладающего прямым цитотоксическим эффектом, и активацию иммунных клеток плаценты;
- индукцию TF материнскими нейтрофилами.

Провоспалительные медиаторы повреждают барьерную функцию эндотелия и индуцируют экспрессию TF на эндотелиальных клетках и различных иммунных клеточных популяциях. Следовательно, имеет место активация коагуляции в «зонах» воспаления, кроме того, TF/FVIIa/FXa не только индуцирует коагуляцию, но и «посылает» сигнал в клетку через PAR-2 рецепторы. Ингибция TF-клеточного сигнала «сохраняет» беременность [42, 43].

Антикоагулянтная терапия гепариноидами (фондапаринукс) или селективными ингибиторами тромбина (гирудин) не предотвращает повторные потери плода. НМГ-эффекты связаны в основном с ингибцией активации комплемента и анти-TF-эффектом. Ингибция C3, C4 и C5a предотвращает развитие АФА-опосредованных тромбозов. Пассивно преодолевая плацентарный барьер, АФА активируют систему комплемента. Интересно, что даже субантикоагулянтные дозы низкомолекулярного гепарина в ранние сроки беременности эффективны при АФС благодаря неантикоагулянтным (противовоспалительным, анти-TF, антикомплементарным, антифибринолитическим) эффектам [42, 44]. АФА активируют комплемент децидуальной ткани, нарушая адекватные ингибиторные механизмы, и индуцируют воспаление и фетальные повреждения. НМГ ингибируют АФА-индуцируемую C3- и C3b-депозицию в децидуальной ткани и блокирует кливаж C3 invitro [42, 43]. Таким образом, гепарин предотвращает повторные выкидыши путем ограничения активации комплемента и снижения воспалительного ответа в плодово-маточном пространстве скорее, чем через ингибцию тромбообразования в ранние сроки беременности. Косвенно в пользу этой гипотезы свидетельствует тот факт, что в отличие от НМГ ни фондапаринукс, ни рекомбинантный гирудин таким защитным эффектом не обладают [42, 43].

В то же время во II и III триместрах беременности крайне важны антикоагулянтные эффекты НМГ в целях предотвращения тромбоза сосудов в маточно-плацентарном пространстве, поскольку в условиях циркуляции АФА и прогрессирования физиологической гиперкоагуляции риск тромбозов как микроциркуляции, так и макротромбозов значительно повышается. Поэтому нетромботические и тромботические патологические эффекты АФА определяют и патогенетически обосновывают применение низкомолекулярного гепарина с его неантикоагулянтными и антикоагулянтными эффектами с ранних сроков беременности [6, 7, 12].

Неантикоагулянтные эффекты НМГ:

- Ингибируют продукцию TNF-α;
- Повышают сывороточный TNF-α-связывающий протеин I и тем самым подавляют системные эффекты (ССВО);
- Обладают противовоспалительным эффектом в сосудистой стенке в условиях тромбоза;
- Возможно, восстанавливают способность трофобласта секретировать ХГЧ, которая подавлена в условиях циркуляции АФА.



Если в патогенезе ранних репродуктивных потерь при АФС превалирует в основном воспаление и активация системы комплемента, то поздние репродуктивные потери, ПОНРП, антенатальная гибель плода, СЗРП в большей степени характерны для генетической тромбофилии и опосредованы тромбозами микроциркуляторного русла плаценты и нередко тромбозами сосудов пуповины.

Недостаточная глубина инвазии трофобласта, будь то в условиях АФС или десинхронизации процессов фибринообразования и фибринолиза, в дальнейшем предопределяет «эндотелиальный феномен преэклампсии» — распространенную эндотелиопатию и связанные с ней патологические проявления преэклампсии [14, 27-29].

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. 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 [26, 28, 29].

С давних времен известно, что «источником» гестоза является плацента. Наличие плаценты является необходимым и достаточным фактором для развития гестоза. Присутствие плода не является обязательным, так как гестоз развивается, например, при таких состояниях, как пузырьный занос. Риск повторного развития гестоза составляет примерно 30-40% и повышается при более ранней манифестации гестоза во время предыдущей беременности.

Все больше данных свидетельствует 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 [29].

Роль этнической принадлежности была впервые описана в 1984 г. Chelsey. Исследования Rath и соавт. выявили более высокую частоту гестозов у чернокожих женщин. Тем не менее 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 [29].

Особенностью преэклампсии как патологического состояния является развитие порочного круга изменений, которые, раз появившись, способствуют возникновению ряда новых патологических изменений, в свою очередь способствующих поддержанию существования и аггравации старых предшествующих изменений. С этой точки зрения, если принять тромбофилию как постоянно персистирующий фактор у женщин с генетической тромбофилией или АФС, первые ее эффекты представляются нам как дефекты имплантации плодного яйца, недостаточная глубина инвазии трофобласта; неполноценная плацентация и, как следствие, эндотелиопатия. Все эти процессы в свою очередь являются дальнейшей причиной снижения перфузии плаценты.

Дополнительным фактором, поддерживающим и усугубляющим сниженную перфузию плаценты, является тромбирование маточно-плацентарных сосудов вплоть до полного блока микроциркуляции, когда возможны и ПОНРП, и АГП, а на более ранних этапах блокада микроциркуляции при гестозе может приносить по истине катастрофический характер и сопровождаться такими клиническими явлениями, как HELLP-синдром, эклампсия, острая почечная недостаточность, вплоть до развития полиорганной недостаточности.

Идея о том, что в основе патогенеза гестоза лежит активация эндотелия, принадлежит 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. 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 [18, 19, 29].

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. Savangh в 1977 г. обнаружил повышение системного артериального давления у животных с компрессией а. uterina и плацентарной ишемией, а Eder и McDonald (1987), искусственно создавая недостаточность маточно-плацентарного кровотока путем пережатия маточной артерии у крыс на 3-й неделе гестации, наблюдали значительное повышение АД, протеинурию, а также гистоморфологические изменения в области клубочков, аналогичные обнаруживаемым у женщин с гестозом [27, 29].

Таким образом, основные звенья патогенеза гестоза включают:

- дефекты глубины инвазии трофобласта и формирования плаценты;
- ишемию плаценты, развивающуюся вследствие нарушения процессов плацентации;
- тотальную эндотелиальную дисфункцию как результат формирования системного воспалительного ответа организма беременной;
- плацентарные факторы, обеспечивающие взаимосвязь между локальной гипоксией плаценты с развитием системного воспалительного ответа при гестозе. Несмотря на многочисленные исследования, это связующее звено, так называемый фактор «Х», пока остается загадкой.

Возможно, в роли связующего звена выступают микрочастицы (плацентарные, тромбоцитарные), повышенный уровень sFlt (растворимый рецептор VEGF), свободные радикалы и провоспалительные цитокины.

Хорошо известно, что гипоксия (как в рамках тромбофилии, так и при ряде патологических состояний — хронической анемии, астме и др.) индуцирует экспрессию множества факторов, ведущих к эндотелиальной дисфункции (оксидативный стресс, лейкоциты, тромбоциты, нейтрофилы — свободные радикалы — повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α) — дисфункция эндотелия — системный воспалительный ответ). Гипоксия — индуцированный фактор (HIF-1) — модулирует экспрессию фактора Flt-1, VEGF-R1 (рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A). VEGF-R1 существует в двух формах: мембран-связанной и растворимой (sFlt-1). sFlt-1 имеет высокое сродство с VEGF-A. Flt-1 в основном экспрессируют эндотелиальные клетки, моноциты/макрофаги. Flt-1 также локализован в синцитиотрофобластном слое и эндотелиальных клетках плацентарных ворсин [27, 28, 33].

Дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами является важнейшей причиной нарушения васкуляризации плаценты и развития в дальнейшем ПЭ и СЗРП. При ПЭ выявляются повышенные уровни таких анти-ангиогенных факторов, как sFlt-1 и sEng (растворимые Flt-1 и эндоглин) [33]. Более того, степень повышенной экспрессии этих антиангиогенных факторов коррелирует с тяжестью ПЭ. И sFlt-1, и sEng — варианты поверхностных рецепторов ангиогенных факторов, в частности sFlt-1 — сплайсинг вариант VEGFR1. Его повышенный уровень начинает определяться в среднем за 5 недель до клинической манифестации ПЭ, что может иметь предиктивное значение в клинической практике. Рядом исследований доказана центральную роль нарушения VEGF-сигналов и повышенного уровня sFlt-1 в развитии симптомов ПЭ [31, 32].

Открытие роли факторов ангио- и антиангиогенеза в патогенезе ПЭ играет огромное значение, поскольку почти за 5 недель до клинических проявлений ПЭ можно прогнозировать ее развитие и, соответственно, принять определенные меры, в частности это касается терапии глюкокортикоидами с целью подготовки легких плода к профилактике острого респираторного дистресс-синдрома в условиях преждевременного родоразрешения [33].

Как уже выше указывалось, причин, которые могут вести к нарушению про-антиангиогенного баланса, может быть множество: помимо гипоксии и оксидативного стресса, которые и непосредственно могут вызывать дисфункцию эндотелия, большое значение имеют коагуляционные факторы, которые как через тромбообразование и, следовательно, через гипоксию, так и через не связанные с внутрисосудистым тромбообразованием механизмы могут влиять на про- и антиангиоген-

ный баланс, провоспалительный статус и дисфункцию эндотелия.

В частности, помимо TF, тромбин опосредует ряд биологических эффектов экстравааскулярно через PAR (протеаз-активируемые рецепторы), которые представлены на поверхности различных типов клеток. Действуя через эти рецепторы тромбин, осуществляет воспалительные и антиангиогенные эффекты. К тромбину чувствительны PAR-1, PAR-3 и PAR-4 рецепторы, PAR-2 рецептор чувствителен к FXa и комплексу TF-FVIIa. PAR-1 выступает как более универсальный рецептор, чувствительный и к тромбину, и к комплексу TF-FVIIa, и FXa [25, 31].

Активированный протеин С (APC) являясь ключевой протеазой естественного антикоагулянтного пути протеина С, также обладает экстравааскулярными эффектами. APC, связываясь со своим рецептором EPCR (эндотелиальным рецептором протеина С), способен активировать PAR-1, равно как и тромбин, но вызывает качественно другой ответ, в отличие от тромбина — противовоспалительный и цитопротективный [8].

Поскольку процессы воспаления, активации системы комплемента, гиперкоагуляции и тромбообразования тесно взаимосвязаны, то с нашей точки зрения успешная профилактика указанных выше осложнений возможна при условии:

а) раннего начала профилактики еще в фертильном цикле или, по крайней мере, с этапов, когда идут процессы имплантации бластоцисты и инвазии трофобласта — до завершения плацентации и окончательного становления плацентарного сосудистого русла;

б) применения в качестве базового препарата низкомолекулярного гепарина, который, в отличие от других даже более современных противотромботических препаратов, обладает противовоспалительными, антикомплементарными и анти-TF.

Работы С. J. Lockwood et. al свидетельствуют, что в I триместре тромбин значительно повышает уровень s-Flt, секретлируемого безлейкоцитарным монослоем децидуальных клеток [31, 33].

Другой интересной особенностью синтеза s-Flt является тот факт, что только в I триместре тромбин повышает секрецию s-Flt [33]. Тромбин-ассоциированный синтез s-Flt блокируется при ингибировании тромбина (например, гирудином), что еще раз демонстрирует необходимость активного тромбина для индукции синтеза s-Flt. Этот факт во многом объясняет, почему необходимо уже в I триместре беременности снижать уровень тромбинемии в условиях тромбофилии и положительные результаты от ранней антикоагулянтной профилактики.

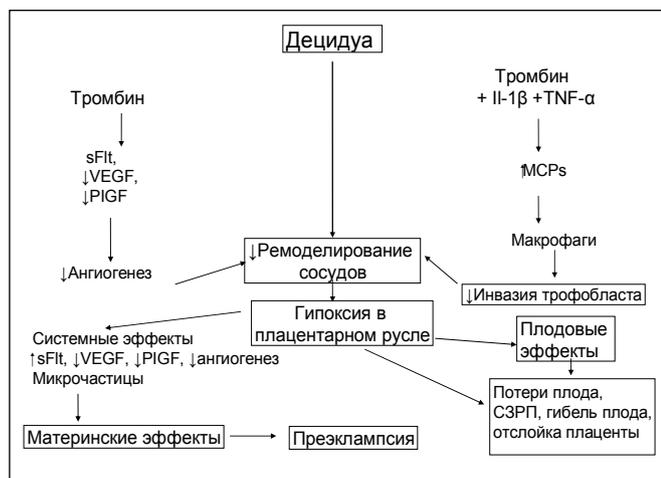
Таким образом, если суммировать децидуальные эффекты в иницировании развития ПЭ в дальнейшем, то можно выделить два больших кластера эффектов: эффекты тромбина и эффекты провоспалительных цитокинов, которые, нередко взаимодействуя в содружестве, вызывают нарушение про-антиангиогенного баланса, как следствие — нарушение ремоделирования сосудов и плацентарную гипоксию. В свою очередь гипоксия плаценты замыкает порочный круг нарушений за счет широкого спектра гипоксия-ассоциированных патологических процессов: системный выброс s-Flt в материнский кровоток, снижение уровня факторов роста VEGF и PlGF с дальнейшими клиническими проявлениями со стороны матери и плода (рисунок 3).

Гипоксия (в том числе тромбоз-ассоциированная) является одним из важных этиопатогенетических факторов выделения большого количества микрочастиц, роль которых в настоящее время активно изучается как в патогенезе ПЭ, так и других патологических состояний [27]. Микрочастицы (МЧ) представляют собой «пузырьки», или везикулы, высвобождаемые клеточной

поверхностью при «всплывании» плазматической мембраны. Размер их колеблется от 0,1 до 1 мкм и изначально эти частицы называли «тромбоцитарной пылью», когда в 1967 году было открыто, что бестромбоцитарная плазма содержит прокоагулянтный субклеточный фактор. В последние десятилетия выяснилось, что большое количество разнообразных клеток может стать источником таких микрочастиц в условиях их активации и/или апоптоза: это эндотелиальные клетки, тромбоциты, лейкоциты, эритроциты и гладкомышечные клетки сосудов, а также клетки плацентарной ткани. Подобно родительским клеткам микрочастицы (МЧ) имеют фосфолипидный бислой, однако перераспределение различных типов фосфолипидов на мембране МЧ отличается от такового на поверхности клеток, т.к. в процессе формирования микрочастиц фосфолипиды, включая фосфатидилсерин, перемещаются на внешний листок плазматической мембраны микрочастиц. Кроме того, МЧ могут экспонировать на своей поверхности антигены и молекулы адгезии сходные с «родительскими» клетками, хотя относительная концентрация их может быть различной [37, 39].

Рисунок 3.

Нетромботические эффекты тромбина и провоспалительных цитокинов в «децидуальной» регуляции системных эффектов у матери и плода



II — интерлейкин, MCP — моноцитарный хемоаттрактантный протеин, s-FIt — растворимая fms — подобная тирозинкиназа (антиангиогенный фактор), PlGF — плацентарный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, TNF- α -тумор-некротический фактор альфа

Плацента является источником микрочастиц, а поскольку ПЭ — «плацентарная болезнь», то и МЧ рассматриваются как один из возможных других плацентарных факторов развития ПЭ. С другой стороны, МЧ из циркулирующих клеток крови и эндотелия участвуют в патогенезе ключевых нарушений при ПЭ, включая воспаление, активацию коагуляции и эндотелиальную дисфункцию [35, 38, 39] (рис. 4).

Существует точка зрения, что микрочастицы постоянно секретируются в кровоток. Однако, по-видимому, это не совсем так. К примеру, плацентарные микрочастицы эпизодически выделяются в системный кровоток, в частности, после эпизодов ишемии плаценты [37, 39, 40].

Рисунок 4. Эффекты микрочастиц



Концентрация микрочастиц плацентарного происхождения, которые составляют малую фракцию среди всех МЧ в материнском кровотоке, значительно повышается в кровотоке в условиях ПЭ по сравнению с физиологическим течением беременности. Интересно, что при развитии преэклампсии в поздние сроки беременности или при ВЗРП уровень плацентарных микрочастиц не повышается [37, 38]. Возможно, плацентарная гипоксия и последующий апоптоз являются причиной повышения концентрации МЧ плацентарного происхождения при ПЭ. Таким образом, МЧ могут модулировать эндотелиальную дисфункцию, воспаление, гемостаз и ангиогенез.

Несмотря на прогресс в понимании патогенеза ПЭ, привычного невынашивания беременности, биологии и фармакологии (появлении новых антикоагулянтов, антиагрегантов, исследование их антикоагулянтных свойств), в профилактике и терапии этих «заболеваний беременности» мало что изменилось. Это связано с комплексом факторов, среди которых: а) недостаточное количество больших рандомизированных исследований по роли тромбофилии в патогенезе этих патологических синдромов; б) недостаточное количество больших рандомизированных исследований об эффективности НМГ в профилактике этих осложнений; в) отсутствие критериев тромбофилии, как правило, эти критерии в большинстве исследований ограничены одним или двумя факторами генетической тромбофилии и/или АФС. В то же время в клинической практике нередко именно сочетанные формы тромбофилии.

Отдельные исследования типа «случай-контроль», посвященные роли тромбофилии, носят весьма противоречивый характер [2-4, 21, 25]. Тем не менее роль АФС в патогенезе синдрома потери плода не вызывает на сегодняшний день сомнений. Безусловно, избыточная генерация тромбина, тромботические повреждения плаценты при этом играют значительную роль. В таблице 1 представлены данные мета-анализа исследований по взаимосвязи между тромбофилией и синдромом потери плода, и преэклампсией.

В клинической практике информация о наличии или отсутствии тромбофилии крайне важно с практической точки зрения. Присутствие тромбофилии ухудшает перинатальные исходы и острые осложнения беременности (табл. 1). В условиях АФС и ПЭ риск развития катастрофической формы АФС с полиорганной недостаточностью и нередко летальным исходом для матери и ребенка выше, чем в отсутствие антифосфолипидных антител [18].

В последние годы интенсивно изучается не только роль тромбофилии в акушерстве, но и возможности патогенетической профилактики типичных осложнений (синдрома потери

Таблица 1.

Острые осложнения в акушерстве и перинатальные исходы при тяжелой ПЭ с и без тромбофилии

Осложнения/исходы	Тяжелая ПЭ с тромбофилией, % (n=206)	Тяжелая ПЭ без тромбофилии, %	OddsRatio (95% CI)	P
ПЭ в сроке <28 нед. беременности	57,3	13,0	5,7 (3,6-9,2)	0,000001
HELLP-синдром	20,9	24,5	0,8 (0,5-9,2)	0,45
ПОНРП	12,1	5,0	2,6 (1,2-6,0)	0,017
ДВС	11,2	4,5	2,7 (1,1-6,4)	0,021
Острая почечная недостаточность	5,2	1,5	1,8 (1,5-2,2)	0,00064
Отеки легких	3,9	2,0	1,3 (0,8-2,0)	0,38
Эклампсия	3,4	3,0	1,1 (0,3-3,9)	0,95 ~
Роды до 28 недель беременности	56,8	17,5	6,2 (3,8-10,1)	0,000001
СЗВРП	60,6	30,5	3,5 (2,3-5,4)	0,000001
Перинатальная смертность	9,2	1,5	1,7 (1,5-2,2)	0,00064

Mello G., Parretti E. et al; Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. Hypertension 2005; 46: 1270-1274

плода, ПЭ и пр.) тромботических препаратов. В качестве таких препаратов используются низкомолекулярные гепарины и/или аспирин.

Систематизированное ревю публикаций последнего десятилетия и наш собственный опыт свидетельствуют о высокой эффективности профилактического использования НМГ во время беременности у пациенток с тромбофилией. Отмечается значительное снижение частоты повторных репродуктивных потерь, ПЭ, СЗВРП и венозных тромбозов [6, 7, 11].

Крайне интересны исследования Rey E., Gamen P. Etal., которые демонстрируют снижение частоты плацентарно-ассоциированных осложнений беременности (ПЭ, ПОНРП, СЗВРП) при применении НМГ далтепарина (начало терапии со сроков до 16 недель беременности) у беременных без тромбофилии [11]. Было отмечено снижение этих осложнений с 23,6 до 5,5%. Работы Riyazi et al. [12] демонстрируют снижение частоты повторных ПЭ или СЗВРП у женщин с тромбофилией на фоне терапии надропарином и аспирином 80 мг/сутки. Подобное исследование Kirfermink et al. с использованием эноксапарина и 100 мг аспирина демонстрирует более высокий процент живорождения и большую массу тела у новорожденных по сравнению с предыдущими беременностями без антикоагулянтной терапии [7].

Grisetal [6] исследовал низкие дозы аспирина и НМГ у пациенток с синдромом потери плода и тромбофилией (FVLeiden, Prothrombin и G20210A или дефицит протеина S). Было рандомизировано 160 женщин с репродуктивными потерями после 10 недель беременности: одна группа во время следующей беременности получала НМГ эноксапарин 40 мг/сутки с 8 недель гестационного срока. Исследование демонстрирует успешный исход беременности у 86% женщин в группе НМГ, и у 29% — в группе получавших монотерапию аспирином.

С другой стороны, ряд исследователей не подтверждают наличие связи между тромбофилией и плацентарно-

ассоциированными осложнениями беременности и эффективности антикоагулянтной терапии в профилактике этих осложнений [23].

Наши исследования и клинический опыт более 10 лет свидетельствуют о наличии этиопатогенетической связи между тромбофилией и акушерскими осложнениями и высокой эффективности антикоагулянтной профилактики при условии ее раннего начала — с прекоцепционного периода. Мы обследовали 500 пациенток с синдромом потери плода, 80 — с венозной тромбозомболией (ВТЭ) в анамнезе, 100 — с отслойкой плаценты, в том числе 10 — с многоплодной беременностью после ЭКО, 100 — с антенатальной гибелью плода, 160 — с тяжелой преэклампсией и 500 здоровых женщин в группе контроля. Все женщины были проверены на генетические формы тромбофилии, циркулирующие АФА.

Антитромботическая профилактика была начата с фертильного цикла и во время беременности во всех группах, кроме пациенток с преэклампсией, диагностированной во время беременности. Терапия у этих женщин была начата после развития клинических симптомов преэклампсии. Образцы крови были протестированы на уровень гомоцистеина, АФА антитела; FVLeiden, протромбин G20210A, MTHFR C677T мутации, тромбофилический полиморфизм генов PAI-1, тромбоцитарных рецепторов GpIa, GpIII, ангиотензин-превращающего фактора, фибриногена, t-PA, фактора Хагемана.

К критериям тромбофилии были отнесены:

- Наличие АФС, мутации FV Leiden, протромбина, гипергомоцистеинемия, их комбинации или комбинации с полиморфизмом генов;
- 3 или более гомозиготные формы полиморфизма генов;
- 5 или более гетерозиготных форм полиморфизма генов.

Материнская тромбофилия была выявлена у 75% пациенток с синдромом потери плода, 80% с отслойкой плаценты, 100% с венозной тромбозомболией, 75% с антенатальной гибелью

плода, 96,4% женщин с повторными ПЭ в анамнезе, 70% женщин с ПЭ во время беременности. В контрольной группе тромбофилия была выявлена в 14,5% случаев.

Пациентки с тромбофилией получали профилактическое лечение с фертильного цикла. Эта терапия включала Эноксапарин 40 мг/сутки (если молекулярные маркеры тромбофилии были высокими), антиоксидант Омега-3, фолиевую кислоту (в случаях гипергомоцистеинемии — 4-6 мг/сутки), витамины группы В, аспирин в дозе 75 мг/сут. — пациентки с АФС и тромбоцитарной гиперактивностью. Пациентки с АФА и антигонадотропными эффектами также получали натуральный прогестерон. Базовым лечением во время беременности были НМГ. Доза НМГ была откорректирована до 80-100 мг/сутки во II и III триместрах беременности из-за значительного повышения гиперкоагуляции, характерного для этих сроков беременности.

У абсолютного большинства женщин с синдромом потери плода в анамнезе (96%) были рождены живые здоровые дети. У 20% из них родоразрешение проводилось путем операции кесарева сечения. Без лечения у 100% этих пациенток были повторные потери плода. После профилактической терапии у пациенток с отслойкой плаценты в повторных случаях отслойки плаценты не было и живые младенцы родились у 100% пациенток.

В группе женщин с повторной преэклампсией в анамнезе, получавших профилактическое лечение с фертильного цикла, не было случаев развития тяжелой или умеренной преэклампсии. У 16% женщин развилась легкая форма преэклампсии в конце III триместра беременности. Все пациентки с преэклампсией в анамнезе родили живых детей в срок (50% — при кесаревом сечении).

Учитывая имеющиеся на сегодняшний день разноречивые данные в клинической практике акушеров, встает ряд вопросов:

1. Следует ли рутинно обследовать всех беременных на тромбофилию?

2) Следует ли рутинно применять НМГ при синдроме потери плода, ПЭ и СЗВРП в анамнезе?

С учетом имеющихся на сегодняшний день результатов исследований и собственного опыта считается возможным выдвинуть следующие суждения:

1. Рутинное обследование на тромбофилию всех беременных не рекомендуется

2. Обследованию на предмет тромбофилии подлежат: а) пациентки с синдромом потери плода, когда исключены хорошо известные причины невынашивания (хромосомные, гормональные, инфекционные и т.д.); б) пациентки с повторными ПЭ, СЗВРП и ПОНРП; в) пациентки с осложненным личным и семейным тромботическим анамнезом.

3. Пациентки с повторными осложнениями беременности должны быть обследованы на генетические формы тромбофилии, антифосфолипидные антитела, повышенный уровень гомотеина. Для пациенток с тромбофилией требуется раннее начало патогенетической терапии при последующих беременностях. Профилактика НМГ в сочетании с естественным прогестероном высокоэффективна для предупреждения развития повторной потери плода и повторной преэклампсии (умеренной и тяжелой формы) у пациенток с тромбофилией.

4. НМГ и аспирин рекомендованы пациенткам с тромбофилией, получающим ART (вспомогательную репродуктивную терапию), в том числе ЭКО (IVF) с целью как возможного влияния на имплантацию, так и профилактики ВЭТ (венозного тромбоза).

5. У пациенток с тромбофилией антикоагулянтная терапия должна начинаться как можно с более ранних сроков беременности (идеально с прекоцепционного периода) с целью снижения гипертромбинемии, если таковая определяется до беременности, и продолжается в течение всего срока гестации.

6. Поскольку тромбофилия ассоциирована с высоким риском в послеродовом периоде, то профилактика НМГ продолжена в этом периоде.

7. Сегодня тромбофилия рассматривается как проблема современной перинатологии.

Десять лет назад David Barker впервые показал, что люди, которые имели низкий вес при рождении, подвергаются большему риску развития наиболее важных социально-значимых заболеваний, таких как атеросклероз, метаболический синдром, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца. С нашей точки зрения различные формы тромбофилии являются промежуточным механизмом патогенеза внутриутробного страдания плода. С другой стороны, наличие тромбофилии у родителей ставит вопрос о необходимости обследования новорожденного для прогнозирования и профилактики заболеваний во взрослой жизни.

ЛИТЕРАТУРА

- Zoller B., Garcia D.F., Dahlback B. Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica* 1999; 84: 59-70.
- Alfirevic Z., Roberts D. et al. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. A systematic review. *Eur.J. Obstet.Gyn.Reprod.Biol.* 2002; 101 (1): 6-14.
- Kupferminc M.J. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod.Biol. Endocrinol.* 2003; 1: 111.
- Kovac M., Mitic G. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol.Obstet. Invest.* 2010; 69 (4): 233-8.
- Glueck C.J., Kupferminc N.J. et al. Genetic hypofibrinolysis in complicated pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 2001 Jan; 97 (1): 44-8.
- Gris J.C., Mercier E. et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103 (10): 3695-3699.
- Kupferminc M.J., Fait G. et al. Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20 (1): 35-44.
- Mosnier L.O., Zlokovic B.V., Griffin J.H. The cytoprotective protein C pathway. *Blood* 2007; 109: 3161-3172.
- Adams M.N., Ramachandran R. et al. Structure, function and pathophysiology of protease activated receptors. *Pharmacol. Ther.* 2011; 130: 248-282.
- Shahzad K., Isermann B. The involving plasticity of coagulation protease-dependent cytoprotective signaling. *Haemostaseologie* 3\2001:179-183.
- Rey E., Garnean P. et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placenta-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (1): 58-64.
- Riyazi N., Leeda M. et al. Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study. *Eur. J. Obstet.Gynecol.Reprod. Biol.* 1998; 80 (1): 49-54
- Lanir N, Aharon A, Brenner B. Haemostatic mechanisms in human placenta. *Best Pract. Res. Clin.Haematol.* 2003; 16 (2): 183-195.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.parchive.ru