

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2013 • Том 7 • № 4

**Результаты
компьютерной морфометрии
при гиперплазии эндометрия**

МЕСТО ТРОМБОФИЛИИ В СТРУКТУРЕ СИНДРОМА ПОТЕРИ ПЛОДА У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Пшеничникова Т.Б., Передеряева Е.Б., Доница Е.В., Гадаева З.К.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Метаболический синдром, как фактор риска развития разнообразных осложнений беременности, широко распространен среди женщин репродуктивного возраста. Наличие генетического гипотрипсинолиза у женщин с метаболическим синдромом в сочетании с другими формами тромбофилии обуславливает нарушение процессов имплантации, инвазии трофобласта, плацентации. Это в дальнейшем может привести к развитию синдрома потери плода и другим осложнениям в течение беременности.

Ключевые слова: метаболический синдром, тромбофилия, беременность, синдром потери плода.

Последние десятилетия значительно возрос интерес клиницистов и представителей теоретических дисциплин к так называемому метаболическому синдрому (МС), представляющему собой сочетание нарушения жирового обмена (ожирения), артериальной гипертензии, нарушений липидного и углеводного обменов (развитие сахарного диабета (СД) 2-го типа). Этот интерес неслучаен, так как практически врачам давно известно, что при ожирении отмечается высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ранняя инвалидизация и преждевременная смертность. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) рассматривают ожирение как неинфекционную эпидемию: так, около 30% жителей планеты страдают избыточной массой тела (16,8% – женщины, 14,9% – мужчины).

Метаболический синдром определяется как комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) [10,14,20,22].

История изучения МС начинается с 1968 г., когда В.Н. Серов впервые ввел понятие «послеродовый нейроэндокринный синдром», хотя сам автор относит

к нему нарушения, развившиеся не только после родов, но и после беременности, закончившейся искусственным или самопроизвольным абортom. И только 20 лет спустя, в 1988 г., G.M. Reaven ввел термин «синдром X» в своей лекции в журнале Американской ассоциации по диабету. G.M. Reaven представил концепцию синдрома X, объединяющего по механизмам возникновения артериальную гипертензию (АГ), инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД), дислипидемию и атеросклероз. G.M. Reaven не отнес абдоминальное ожирение к числу обязательных признаков синдрома [22,33,47].

Но уже в 1989 г. N. Kaplan ввел термин «смертельный квартет» для обозначения сочетания ожирения (особенно верхней половины туловища – абдоминальный тип ожирения), нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), гипертриглицеридемии, АГ [33,43].

Таким образом, позднее, в понятие МС было включено ожирение, поскольку результаты проведенных в дальнейшем популяционных и эпидемиологических исследований установили выраженную связь между ожирением и другими компонентами МС. Чаще других в научной литературе употребляются названия метаболический синдром и синдром инсулинорезистентности [15,20].

Интересен тот факт, что в 1993 г. D. Barker выдвинул гипотезу о том, что малый вес при рождении, а также синдром внутриутробной задержки плода (СВЗРП) в дальнейшем приводит к развитию ССЗ, МС. Им было предложено переименовать МС в «the small-baby syndrome», что можно перевести как «синдром маленького ребенка». Многие исследователи подтверждают эту гипотезу. По данным Jaquet D. и соавт., СВЗРП во взрослой жизни приводит к развитию инсулинорезистентности (ИР) у женщин. Это объясняют «программированием» не только метаболических нарушений, но и концентрации коагуляционных факторов у плода внутриутробно. В другом исследовании было показано, что у детей, рожденных от

женщин с СД, в дальнейшем в жизни развивалось ожирение, СД, МС [37].

В 2001 г. руководство ATP III (Adult Treatment Pannel III, США) предложило использовать термин «метаболический синдром».

Рабочая группа ВОЗ (1998) составляющими компонентами метаболического синдрома признала следующий симптомокомплекс: висцеральное (абдоминальное) ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или СД 2-го типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения гемостаза, гиперурикемия, микроальбуминурия.

Но в настоящее время понятие метаболического синдрома расширяется. В него стали включать гиперандрогению у женщин, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гиперлептинемия, лептинорезистентность, гипертрофию миокарда, повышение уровня свободных жирных кислот в крови, синдром апноэ во сне, активизацию симпатической нервной системы, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, провоспалительный статус, протромботический статус: повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, повышение активности ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) [7,22,49,50].

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.

Особо следует сказать об оценке степени ожирения. Имеется следующая классификация по степеням ожирения. В зарубежной литературе избыток веса чаще оценивают по индексу массы тела или по индексу Кеттле. Он определяется путем деления массы тела в килограммах на величину роста в метрах, возведенную в квадрат [10,14,33].

Классификация степени ожирения

Международная группа по ожирению (IOFT)	ИМТ, кг/м ²
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

Многочисленные научные исследования показывают, что моментом запуска метаболического синдрома у женщин может являться период беременности [15].

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. На фоне ожирения и при наличии метаболического синдрома у женщин довольно часто наблюдаются нарушения менструально-овариальной функции и бесплодие. Однако спорным остается вопрос о степени зависимости нарушения репродуктивной функции и выраженности проявлений метаболического синдрома [4,7,48].

В настоящее время достаточно подробно освещены осложнения беременности при наличии у матери отдельных компонентов МС. В последние десятилетия появились исследования, позволяющие утверждать, что беременные с ожирением (компонент МС) относятся к группе высокого риска развития осложнений беременности и перинатальных потерь. В частности, отмечается высокая частота присоединения гестоза у беременных с артериальной гипертензией – одного из проявлений МС [15,16,26,46].

В случае наступления беременности у женщин с МС возникает ряд осложнений: угроза прерывания беременности, нередко гипотрофия плода, синдром потери плода (СПП), фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода (СЗРП), переносная беременность, развитие гестозов, вплоть до тяжелой формы эклампсии и гибели плода [22,28,36].

В настоящее время особое внимание уделяется изучению тромбофилических осложнений при МС. При МС имеет место гиперкоагуляция (повышение концентрации фибриногена и активности VII фактора свертывания крови), снижение фибринолитической активности крови, что сопряжено с повышением тромбогенного потенциала.

По данным проведенных эпидемиологических исследований, состояние гиперкоагуляции и нарушение фибринолитической активности очень часто сочетаются с гипертриглицеридемией. Важную роль в тромбогенезе у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями принадлежит именно высокому уровню фибриногена, VII фактора свертывания, ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), которые являются независимыми факторами риска развития и прогрессирования ССЗ. Высокий уровень PAI-1, VII факторы ассоциируются с ожирением, нарушением толерантности к глюкозе, гиперлипидемией, гиперинсулинемией, что является признаками МС. Таким образом, нарушения в системе гемостаза и фибринолиза являются дополнительными предрасполагающими факторами, укладывающимися в понятие МС. При метаболическом синдроме нарушается фибринолитическая активность крови, поскольку ГИ, способствуя отложению жира, обуславливает усиление синтеза в жировой ткани PAI-1, тем самым, снижая фибринолиз и

способствуя клеточной агрегации. Многие исследователи повышение PAI-1 связывают с ГИ, ИР, центральным ожирением и гипертриглицеридемией. Тот факт, что PAI-1 экспрессируется в адипоцитах висцеральной жировой ткани, может объяснить повышение PAI-1 при метаболическом синдроме [5,6,35].

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 тромбосана А2 и тромбоцитарного фактора роста, влияющих как на состояние сосудистой стенки, так и на гемокоагуляцию [23].

Некоторые исследователи [39] считают, что к компонентам МС относится предрасположенность к тромбозам и повышенный уровень PAI-1, поскольку гиперинсулинемия, способствуя отложению жира, обуславливает усиление синтеза в жировой ткани PAI-1, тем самым снижая фибринолиз и способствуя клеточной агрегации. В контексте повышенного тромбогенного риска PAI-1 обладает, по меньшей мере, двойным эффектом. С одной стороны, нарушается активация плазминогена и тем самым риск тромбоземболических осложнений также повышается, с другой – PAI-1 ингибирует апоптоз, а как стало недавно известно, апоптозные клетки представляют фосфолипидные матрицы, необходимые для формирования протромбиназного комплекса и, следовательно, образования тромбина. Повышение активности PAI-1 связано с риском тромбозов [19].

Как упоминалось выше, при МС имеет место оксидативный стресс, активизация перекисного окисления липидов. Изменения углеводного и липидного обмена при МС выступают основными факторами усиления процессов свободнорадикального окисления, что обуславливает большую потребность организма в биоантиоксидантах, в т.ч. и в витаминах – антиоксидантах. По данным исследователей, оксидативный стресс играет важную роль в экспрессии PAI-1. Помимо этого PAI-1 участвует в ремоделировании сосудистой стенки и образовании атеросклеротической бляшки [22,35].

Также в условиях МС имеет место провоспалительный статус. По данным ряда авторов, у лиц с МС имеет место повышение уровня лейкоцитов в крови, С-реактивного белка, который является биомаркером хронического воспаления. Происходит гиперпродукция специфических и неспецифических медиаторов воспаления: комплемента, лейкотриенов, простагландинов, простациклина, цитокинов (ФНО- α , 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 исследованиях З.К. Гадаевой было показано, что у пациенток с метаболическим синдром имели место полиморфизмы провоспалительных цитокинов (IL-1b -31T/C, CD46 5032 C/G, IL-6 -174 G/C, TNF- α -308G/A), что сочеталось с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, VCAM-1, C4 и sE-селектина) [8,9]. В данном случае можно говорить о том, что в условиях МС имеет место проявление синдрома системного воспалительного ответа [35].

Таким образом, следует отметить, что данные большинства исследований свидетельствуют о наличии у лиц с МС повышенной склонности к тромбозам, т.е. тромбофилии [13,23,24].

Термин «тромбофилия» впервые был введен О. Egeberg в 1965 г. для описания тенденции к венозным тромбозам в одной из норвежских семей с дефицитом антитромбина III (АТ III). Позже этот термин широко внедрился в клиническую практику и стал объединять множество расстройств, сопровождающихся повышенной предрасположенностью к тромбозам, включая как наследственные, так и приобретенные их формы. Следует отметить, что выяснилась роль тромбофилии не только в структуре тромбозов и тромбоэмболических осложнений, но и в патогенезе ряда заболеваний и патологических состояний, к которым относятся и акушерские осложнения: привычное невынашивание, гестоз, синдром задержки развития плода (СЗРП), HELLP-синдром (H-гемолиз, E-повышение уровня печеночных ферментов, L-снижение тромбоцитов) и др. [5,6,42].

В исследовании Е.Б. Передеряевой [24] было показано, что у беременных с МС имеет место тромбофилическое состояние, степень выраженности которого определялась по повышению уровня молекулярных маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов. У женщин с МС выявлена следующая особенность тромбофилии – это наличие мультигенной тромбофилии в 100% случаев с превалированием в общей структуре генетических форм тромбофилии полиморфизма «675 4G/5G» гена PAI-1 и высокий процент встречаемости гомозиготной формы полиморфизма «675 4G/4G» в гене PAI-1.

У беременных с МС имеет место генетическая форма гипофибринолиза в результате полиморфизма генов PAI-1 «675 4G/5G», АПФ I/D, t-PA и фибриногена. В половине наблюдений была выявлена также мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), которая может приводить к гипергомоцистеинемии, оказывающей эндотелиотоксический эффект, а также способствует развитию атероза у женщин с МС. Если при этом еще имеет место и циркуляция антифосфолипидных антител (АФА), то это усугубляет ситуацию, поскольку АФА усиливают протромботические механизмы и потому десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования [23,25,27].

Это вызывает определенные трудности при ведении пациентов с инсулинорезистентностью и высоким

уровнем PAI-1 в акушерско-гинекологической практике, поскольку уровень PAI-1 играет важную роль в процессе имплантации плодного яйца, а, кроме того, является независимым фактором тромбофилии, что, в свою очередь, повышает риск ранних и поздних выкидышей, развития тяжелых гестозов, ПОНРП, не говоря о риске тромботических осложнений, который присутствует в течение всего гестационного процесса [19,24,27,41].

Особенно опасны тромбофилические осложнения во время беременности у женщин с МС.

Мировые исследования, посвященные роли тромбофилии, показали высокую частоту их не только у пациенток с различными тромбоэмболическими осложнениями, но и типично акушерскими осложнениями, такими как привычное невынашивание, тяжелые гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром задержки внутриутробного роста плода, антенатальная гибель плода и др. [40,44].

В условиях нормы система гемостаза находится в состоянии равновесия, обеспечиваемого слабой активацией коагуляционного каскада и противостоящей ей активностью естественной антикоагулянтной и фибринолитической систем, что предотвращает развитие спонтанных тромбозов. Беременность сама по себе является состоянием, в 5-6 раз увеличивающим риск венозных тромбозов. Даже при физиологически протекающей беременности, особенно в III триместре, наступает гиперкоагуляция, что, в первую очередь, связано с увеличением почти на 200% I, II, VIII, IX, X факторов свертывания крови в сочетании со снижением фибринолитической активности и естественной антикоагулянтной активности (антитромбин III, протеин S). Помимо этого, в III триместре скорость кровотока в венах нижних конечностей уменьшается наполовину, что обусловлено частично механической обструкцией беременной маткой венозного оттока, частично – снижением тонуса венозной стенки из-за гормональной перестройки организма во время беременности. Таким образом, тенденция к стазу крови в сочетании с гиперкоагуляцией при физиологической беременности предрасполагает при неблагоприятных условиях к развитию тромбозов и тромбоэмболий. А при предсуществующей тромбофилии (генетической и/или приобретенной) риск тромбоэмболических и акушерских осложнений во время беременности повышается в десятки и сотни раз. Наличие же дополнительных факторов риска тромбозов может потенцировать эффекты тромбофилии у беременных [17,18,44].

Учитывая особенности физиологической адаптации системы гемостаза к беременности, абсолютное большинство генетических и приобретенных форм тромбофилии клинически манифестирует именно в течение гестационного процесса и, как оказалось, не только в форме тромбозов, но и в форме типичных акушерских осложнений.

Таким образом, АФС и генетические формы тромбофилии заняли главенствующие позиции в акушерской патологии: это и гестозы, и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, и неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и, конечно, синдром потери плода. При этом в клинической практике возможны сочетания различных форм тромбофилии: как циркуляции АФА, так и сочетания с одним или несколькими дефектами гемостаза, а также ятрогенные формы.

Тромбофилия – повышенная склонность к тромбозам и тромбоэмболическим осложнениям, которая может быть вызвана приобретенными или генетическими дефектами гемостаза, а также их сочетанием.

Основной причиной приобретенной тромбофилии является антифосфолипидный синдром, генетической – количественные или качественные дефекты факторов свертывания или естественных антикоагулянтов (дефицит естественных антикоагулянтов – антитромбина III, протеина С, мутация V Leiden, мутация протромбина и пр.).

С современной точки зрения, тромбофилия рассматривается как этиопатогенетический фактор для широкого спектра заболеваний и синдромов – синдрома потери плода, преэклампсии, тромбоэмболических осложнений гормональной контрацепции и гормональной заместительной терапии и т.д. Тромбофилия является неотъемлемым этиопатогенетическим фактором риска развития большинства акушерских осложнений, нередко сочетается с другими системными синдромами, в т.ч. синдромом системного воспалительного ответа, метаболическим синдромом, ДВС-синдромом, оксидативным стрессом, эндотелиопатией. 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 [5,6,19,32].

Невынашивание беременности является одной из основных проблем современного акушерства. Потери беременности до 20 недель гестации в общей популяции возникают с частотой до 15%. Повторные потери беременности наблюдаются у 2-5% супружеских пар. Проблема невынашивания беременности и репродуктивных потерь продолжает оставаться одной из самых актуальных проблем современного акушерства [31]. Открытие в 90-е годы прошлого столетия новых форм тромбофилии: приобретенных, к которым относится антифосфолипидный синдром (АФС) и ряда весьма распространенных генетических форм (мутация фактора V Leiden, мутация протромбина, дефициты AT III, протеина С, S и пр.) и прогресс в понимании молекулярных механизмов тромбофилии способствовали выяснению причин развития и появлению новых

взглядов на патогенез репродуктивных потерь [5,40]. Исследователи проблемы генетической и приобретенной тромбофилии в разных странах мира с конца XX в. независимо друг от друга пришли к заключению о доминирующей роли антифосфолипидного синдрома, мутаций и полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбофилии, в генезе привычного невынашивания беременности. Основными причинами невынашивания беременности считаются различные нарушения в свертывающей системе крови с развитием тромбофилических состояний (15-66%) и репродуктивные потери неясного генеза (10-75%). Под неясным генезом в настоящее время понимают аутоиммунные и аллоиммунные нарушения. Аутоиммунные причины невынашивания связаны с циркуляцией антифосфолипидных антител (АФА) (5-50%), антинуклеарных антител (10%), антиуреидных антител (37%) и др. К аллоиммунным причинам невынашивания относят нарушение HLA-презентации на тканях трофобласта/эндометрия, материнские антитела к отцовским лейкоцитам, материнские эмбриотоксические антитела, антиспермальные антитела, повышенную активность клеток-естественных киллеров (NK-клеток), T1/T2 дисбаланс и др. Структура невынашивания беременности представлена таким образом, что у 7% пациенток причиной потерь беременности явились хромосомные аномалии, у 10-15% – анатомические дефекты, у 15% – гормональные нарушения (недостаточность желтого тела, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы и пр.), у 6% – идиопатические формы и 55-63% невынашиваний обусловлены дефектами системы гемостаза (тромбофилического и геморрагического характера). Персистентные формы вирусно-бактериальной инфекции, несомненно, играют важную роль в невынашивании беременности. Вирусные заболевания во время беременности могут приводить к анэмбрионии, неразвивающейся беременности, самопроизвольным выкидышам и пр. По данным исследования [11,17], хроническая вирусная инфекция является причиной антифосфолипидного синдрома (АФС) в 20-51,5% наблюдений [2,3,12,21].

В мировой литературе последних лет все чаще репродуктивные потери объединяются в так называемый синдром потери плода. Многочисленные данные литературы указывают на большую роль тромбофилических осложнений у женщин с синдромом потери плода. По последним данным в структуре причин синдрома потери плода наследственные и приобретенные дефекты свертывания крови составляют от 45 до 75% [5,17].

В настоящее время синдром потери плода (СПП) рассматривается как важнейшая общемедицинская и социальная проблема.

Привычное невынашивание беременности – потеря трех и более следующих друг за другом беременностей в сроке до 28 недель беременности. К сожалению, это определение не охватывает потери плода в более

поздние гестационные сроки и все потери в более поздние сроки определяются как антенатальная гибель плода или преждевременная неонатальная смерть. Однако открытие антифосфолипидного синдрома и свойственных ему клинических акушерских проявлений позволило выделить в самостоятельный термин «синдром потери плода», который, будучи более емким понятием, объединил разнообразные репродуктивные потери в разные сроки беременности. Под синдромом потери плода (СПП) понимают: один или более самопроизвольных выкидышей на сроке 10 недель и более (включая неразвивающуюся беременность); мертворождение; раннюю неонатальную смерть как осложнение преждевременных родов, тяжелого гестоза и плацентарной недостаточности; три и более самопроизвольных выкидышей на презембрионической или ранней эмбрионической стадии, когда исключены анатомические, генетические и гормональные причины невынашивания.

Изучение причин и патогенеза более общего синдрома потери плода по сравнению с привычным невынашиванием позволяет глобально подойти к данной проблеме, разработать основные меры профилактики осложнений этого синдрома у женщин репродуктивного возраста с МС.

Как известно, имплантация, инвазия трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляется многоступенчатым процессом эпителиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринной-паракринной регуляцией, которая объективно нарушается при тромботической тенденции, что проявляется различными акушерскими осложнениями (невынашиванием беременности, гестозом, фетоплацентарной недостаточностью и др.), сопряженными с репродуктивными потерями. Учитывая особенности физиологической адаптации системы гемостаза к беременности, абсолютное большинство генетических и приобретенных форм тромбофилии клинически манифестирует именно в течение гестационного процесса и, как оказалось, не только в форме тромбозов, но и в форме типичных акушерских осложнений [3,38,45].

Согласно данным В.О. Бицадзе и соавт. [5,6], наиболее частой причиной невынашивания беременности являются нарушения свертывающей системы крови (80,3%). При этом АФС был обнаружен у 31,6% пациенток с синдромом потери плода, ведущее место среди кофакторов фосфолипидов принадлежит антителам к аннексину V – у 20%. Клиническими проявлениями циркуляции антифосфолипидных антител/антител к кофакторам фосфолипидов в большей степени являются ранние презембрионические потери, «бесплодие неясного генеза», самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках, в меньшей – поздние выкидыши, анте- и интранатальная гибель плода, СЗРП, гестозы и аномалии прикрепления плаценты. Сочетание АФС с генетическими формами тромбофилии ухудшает течение и прогноз

беременности и является наиболее неблагоприятным фактором риска для вынашивания. Более того, часто первая манифестация тромбоэмболических осложнений у таких женщин может быть как раз во время беременности.

Синдром потери плода может быть вызван как тромбофилическими нарушениями, так и геморрагическими. Тромбофилия является частой причиной привычного невынашивания. Геморрагические дефекты, связанные с СПП, встречаются довольно редко. Они, как правило, связаны с нарушением образования фибрина, что препятствует адекватной имплантации оплодотворенной яйцеклетки в толщу эндометрия. К таким дефектам относятся дефицит фактора XIII, фактора X, фактора VII, фактора V, фактора II (протромбина), синдром фон Виллебранда, дефекты фибриногена, гемофилия, а также дисфибриногенемии, связанные с геморрагиями [1,2,12,29].

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. Как интра-, так и экстравазкулярная 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. 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 настоящее время активно изучаются не только тромботические, но и «нетромботические» механизмы антифосфолипидных антител (АФА) в структуре репродуктивных потерь и других осложнений беременности. 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 кровотоки. На месте имплантации образуются продукты отмерших и поврежденных клеток. 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, I триместр является провоспалительной фазой. Вторая иммунологическая фаза беременности во многих отношениях оптимальна для матери. Этот период дальнейшего роста и развития плода находится в установившемся симбиозе, и главная его особенность – индукция противовоспалительного состояния. К этому периоду, как правило, женщины субъективно начинают чувствовать себя лучше (исчезают признаки раннего токсикоза и пр.). Во время последней иммунологической фазы беременности в III триместре плод заканчивает свое развитие, все его органы и ткани сформированы, ребенок готов появиться на свет. Однако этого можно достичь только за счет возобновления воспаления. Таким образом, перед родами имеет место приток иммунных клеток, выброс провоспалительных субстанций (цитокинов, химокинов, компонентов активированного комплемента и пр.) в миометрии, что способствует наряду с другими сигналами, сокращению матки, рождению – изгнанию ребенка и отделению плаценты. Таким образом, беременность ассоциирована с компенсированным синдромом системного воспалительного ответа, равно как и с физиологической (компенсированной) гиперкоагуляцией. Любое нарушение этого равновесия может вести к неблагоприятным исходам беременности – потере плода, преэклампсии, ПОНРП, тромбоэмболизму, массивным кровотечениям. АФА-индуцированная репродуктивная потеря, по сути, есть комплемент-ассоциированное воспалительное состояние [1,17,21].

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.

В свете известных патогенетических механизмов развития отдельных тромбофилических дефектов

многочисленные результаты исследований позволяют рассматривать тромбофилию, а именно, АФС и эндогенный гипофибринолиз, в качестве причины таких патологических состояний как ранние преембрионические потери и предлежание плаценты. Первый дебют тромбофилии в качестве СПП реализуется посредством дефектной имплантации. Клинически дефектная и/или некачественная имплантация плодного яйца на стенку матки представлена ранними преембрионическими потерями/бесплодием и предлежанием плаценты.

Если роль АФС в патогенезе синдрома потери плода известна уже практически со времен открытия самого АФС, то роль генетической тромбофилии в патогенезе невынашивания беременности активно стала исследоваться с 90-х годов прошлого столетия. На сегодняшний день результаты большинства исследований свидетельствуют о безусловной патогенетической роли тромбофилии в генезе синдрома потери плода. Однако, несмотря на убедительные данные о патогенетической роли генетической тромбофилии в синдроме потери плода, все еще не ясным остается вопрос, почему для этой формы тромбофилии более характерны поздние репродуктивные потери (в большей степени, чем для АФС), хотя и при прерывании беременности на ранних стадиях генетическая тромбофилия – не редкость.

Для женщин, имеющих в анамнезе повторяющиеся ранние выкидыши, было более характерно наличие приобретенной тромбофилии – антифосфолипидного синдрома, а для женщин с поздними потерями плода – генетически обусловленные формы тромбофилии, мультигенные формы, а также гомозиготные формы мутаций [38,45].

По мнению исследователей [5,6], наиболее неблагоприятны сочетания генетической тромбофилии, предрасполагающей к гипофибринолизу, с АФА, гипергомоцистеинемией и/или мутацией FV Leiden, поскольку АФА и гомоцистеин (а также продукты перекисного окисления липидов и свободные радикалы, индуцируемые гипергомоцистеинемией), помимо того, что многократно амплифицируют тромбофилию и снижают акцепторные свойства слизистой эндометрия, обладают еще и непосредственно повреждающими эффектами на предимплантационный эмбрион и трофобласт (если имплантация состоялась). В условиях гипергомоцистеинемии и оксидативного стресса происходит повреждение эндотелия материнских сосудов (спиральных артерий) с формированием атероза, утолщением интимы сосудов и тромбозом, что, в свою очередь, при наличии дополнительных факторов тромбофилии имеет способность к распространению и способствует снижению кислородного напряжения. Снижение кислородного напряжения ниже определенной критической величины делает невозможным дальнейшее развитие эмбриона. В условиях оксидативного стресса при гипергомоцистеинемии образуется большое коли-

чество антигенных мишеней для АФА – окисленные липиды (в основном низкой плотности), что еще больше усиливает процессы поражения как сосудистой стенки и тромбообразования, так и повреждающие эффекты на пролиферацию и дифференциацию трофобласта. Эти же факторы способствуют неполноценной конверсии спиральных артерий.

Как указывалось выше, у женщин с МС обнаруживается достаточно высокий процент полиморфизма гена PAI-1 (4G/4G, 4G/5G). Известно, что PAI-1 играет важную роль в процессе имплантации. В условиях повышения уровня PAI-1 резко угнетается фибринолиз, происходит недостаточное разрушение экстрацеллюлярного матрикса и внедрение бластоцисты в эндометрий, тем самым нарушается формирование системы мать – плацента – плод. Это, с одной стороны, является причиной бесплодия и ранних преембрионических и эмбрионических потерь, а с другой – приводит к плацентарным аномалиям и составляет патогенетический механизм акушерских осложнений. По-видимому, высокая частота самопроизвольных выкидышей (ранних и поздних), антенатальная гибель плода (АГП), бесплодие в анамнезе у пациенток с МС подтверждают вышеизложенное суждение [30,32,34,49].

Исходя из механизмов тромбофилии при различных генетических ее формах, мы можем сделать предположение и о более неблагоприятных сочетаниях различных форм на примере полиморфизма PAI-1 4G/4G. К таковым мы относим либо те формы, которые потенцируют взаимные эффекты через одни и те же механизмы (то есть действуют на одну и ту же «мишень»), являясь по отдельности менее тромбогенными, как, например, изолированные полиморфизмы генов PAI-1 или АПФ, либо сочетание наиболее тромбогенных форм тромбофилии (например, FV Leiden, протромбин G20210A, MTHFR C677T, АФА), когда задействованы различные механизмы возникновения тромбофилии, как эндотелиальные расстройства, повышенная тромбинемия вследствие высокого уровня факторов свертывания (при мутации Pt G20210A), снижение естественных противотромботических ресурсов (при мутации FV Leiden, АФС, гипофибринолизе) [24,25,49].

Наличие основных проявлений метаболического синдрома (ИР, ГИ, артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение) приводит к развитию эндотелиопатии у женщин с МС. Помимо этого, к развитию дисфункции эндотелия приводят у данной категории лиц наличие оксидативного стресса и провоспалительного статуса (гиперпродукция специфических и неспецифических медиаторов воспаления: комплемента, лейкотриенов, простагландинов, простациклина, цитокинов (ФНО- α , 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-калликреино-

вой системы), что дополнительно приводит к активации системы гемостаза; усугубляет эндотелиопатию протромботический статус (повышенный уровень PAI-1, наличие генетической и/или приобретенной форм (АФС) тромбофилии). Помимо этого, протромботический статус является независимым фактором тромбоза у данной категории больных. Надо отметить, что дефекты гемостаза являются независимым фактором неблагоприятного течения и исходов беременности у женщин с МС [22,27].

Как указывалось выше, 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, АФС, дисфункции эндотелия у женщин с МС эти процессы объективно нарушаются. В условиях гипофибринолиза (как в результате полиморфизма PAI-1, так и других причин) происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину.

Если при этом еще имеет место и циркуляция АФА, то это усугубляет ситуацию, поскольку АФА не только усиливают протромботические механизмы и потому десинхронизируют процессы фибринолиза и фибри-

нообразования, но и АФА могут изменять поверхностные предимплантационные характеристики плодного яйца как заряд, так и конфигурацию. Эндотелиопатия, микротромбозы и состояние гипофибринолиза приводят к нарушению процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации, в дальнейшем это может привести к развитию СПП, ФПН, гестоза, синдрома задержки развития 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 тромбоэмболий в течение беременности, родов и послеродового периода, тромботических и тромбоэмболических осложнений, в т.ч. в пред- и послеоперационном периоде [19,22].

Таким образом, в основе ведения беременности у женщин с метаболическим синдромом, с синдромом потери плода и нарушениями гемостаза должны быть сохранены этипатогенетические аспекты. При этом наибольшая эффективность достигается при индивидуальном подходе с оценкой скрытых факторов риска и при динамическом контроле за маркерами функциональных изменений гемостаза, реальной тромбофилии или геморрагического диатеза. Патогенетически обоснованная профилактическая терапия у пациенток с метаболическим синдромом, синдромом потери плода и нарушениями гемостаза позволяет предотвратить репродуктивные потери и материнскую заболеваемость и смертность [24,25].

Литература:

- Абаева И.Ш. Клиническое значение контроля за маркерами воспаления у беременных с синдромом потери плода и тромбофилией: автореф. дис. ...канд. мед. наук. М. 2011; 23 с.
- Баймурадова С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: дис. ...докт. мед. наук. М. 2006; 291 с.
- Баймурадова С.М. Дефекты имплантации и тромбофилия. АГ-инфо. 2006; 3. <http://www.ag-info.ru/jaginfo/2006-3/15>.
- Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В. и др. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение. М. 2010; 73 с.
- Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: дисс. докт. ...мед. наук. М. 2004.
- Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. Практическая медицина. 2012; 5: 22-29.
- Боровкова Е.И. Ведение беременности у пациентов с избыточным весом и ожирением. Материалы образовательного семинара «Репродуктивное здоровье женщин вне и во время беременности». М. 2010; 23-27.
- Гадаева З.К. Частота и спектр полиморфизмов провоспалительных цитокинов и тромбофилии у беременных с метаболическим синдромом и гестозом. Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». М. 2009; С. 42.
- Гадаева З.К., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Макацария А.Д. Диагностическое и прогностическое значение определения полиморфизмов провоспалительных цитокинов у беременных с метаболическим синдромом и тяжелым гестозом в анамнезе. Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. М. 2008; 47-48.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты. М. 2004; 216-232.
- Долгушина Н.В. Патогенез и профилактика плацентарной недостаточности и синдрома потери плода у беременных с вирусными инфекциями: дисс. докт. ...мед. наук. М. 2009.
- Дубоссарская З.М., Дука Ю.М. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода. Таврический медико-биологический вестник. 2011; 14 (3; 1): 75-77.
- Дубоссарская З.М., Дука Ю.М. Генетические и приобретенные формы тромбофилии и метаболический синдром. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2008; 1 (10): 26-29.
- Кузин А.И., Ленгин Ю.А. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты. Челябинск. 2001.
- Кузьмина-Крутецкая С.Р., Репина М.А. Метаболический синдром у женщин. СПб. 2011; 76 с.
- Макаров И.О., Шилов Е.М., Новикова М.С., Боровкова Е.И. Влияние беременности на прогрессирование компонентов метаболического синдрома. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 4: 20-26.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М. 2003; 904 с.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Применение низкомолекулярного гепарина в акушерской, гинекологической и онкологической практике. Consilium medicum. 2005; 7: 55-61.
- Макацария А.Д., Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б. Метаболический синдром и низкомолекулярные гепарины. Consilium medicum. 2006; 8 (6): 35-41.
- Маколкин В.И. Метаболический синдром. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010.- 144 с.

21. Матвеева Т.Е. Вопросы патогенеза и профилактики синдрома потери плода у беременных с тромбофилией. Дис. ... канд. мед. наук. М. 2002; 131 с.
22. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, В.О. Бицадзе. М. 2006; 480 с.
23. Мочалов А.А., Соколов Е.И., Манухин И.Б. Нарушения в системе гемостаза и его коррекция у беременных с метаболическим синдромом. Лечащий врач. 2011; 3: 43-47.
24. Передеряева Е.Б. Основные принципы ведения беременности и безопасного родоразрешения у женщин с метаболическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук. М. 2006; 149 с.
25. Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Баймурадова С.М., Макацария А.Д. Ведение беременности и родов у больных с метаболическим синдромом и тромбофилией. Врач. 2006; 14: 45-47.
26. Прилепская, В.Н., Гогаева Е.В. Ожирение у женщин в различные возрастные периоды. Гинекология. 2002; 4 (1).
27. Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии у женщин с метаболическим синдромом. Акушерство и гинекология. 2006; 4: 15-19.
28. Савельева И.В. Беременность и метаболический синдром: состояние проблемы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010; 2: 28-31.
29. Самойлова А.В., Долгова И.Ю., Добровольская Н.Ю., Зефиорова С.А. Лабораторная диагностика тромбофилии у женщин с синдромом потери плода. Проблемы репродукции. 2008; 4: 78-84.
30. Саркисова А.В. Течение беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук. М. 2004; 85 с.
31. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М. 2012; 279-326.
32. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической клинике. Под ред. А.Д. Макацария. М. 2010; 1056 с.
33. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М. 2004; 163 с.
34. Чернуха Е.А., Чернуха Г.Е. Ведение беременности и родов у женщин с ожирением. Акушерство и гинекология. 1992; 1: 68-73.
35. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? РМЖ. 2001; 9 (2): 88-92.
36. Шехтман М.М. Руководство по экстрагениальной патологии у беременных. М. 2003; 816 с.
37. Barker D.J. Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. Nutrition. 1997 Sep; 13 (9): 807-13.
38. Bick R.L. Recurrent miscarriage syndrome due to blood coagulation protein/platelet defects: prevalence, treatment and outcome results. DRW Metroplex Recurrent Miscarriage Syndrome Cooperative Group. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2000 Jul; 6 (3): 115-25.
39. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. Diabetes Care. 1999 Apr; 22 Suppl 3:C10-3.
40. Brenner B. Thrombophilia and pregnancy. Clin. Adv. Hematol. Oncol. 2003 Jun; 1 (6): 351-5.
41. Castro L.C., Avina R.L. Maternal obesity and pregnancy outcomes. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2002 Dec; 14 (6): 601-6.
42. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thromb Diath Haemorrh. 1965 Jun 15; 13: 516-30.
43. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch Intern Med. 1989; 149: 1514-1520.
44. Kupferminc M.J. Thrombophilia and pregnancy. Reprod. Biol. Endocrinol. 2003; 1: 111.
45. Mazhar S.B., Emanuel A. Haematological defects in recurrent pregnancy loss. Haematology Updates. 2011: 56-60.
46. 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.
47. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988; 37: 1595-1607.
48. 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.
49. 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.
50. Yudkin J.S., Juhan-Vague I., Hawe E. et al. Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the HIFMECH study. Metabolism. 2004 Jul; 53 (7): 852-7.

THE PLACE OF THROMBOPHILIA WITHIN THE STRUCTURE OF THE FETAL LOSS SYNDROME IN WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

Pshenichnikova T.B., Perederyaeva E.B., Donina E.V., Gadaeva Z.K.

State Federal-Funded Educational Institution of Higher Vocational Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract: metabolic syndrome is commonly found among women of reproductive age and represents a risk factor for various pregnancy complications. The presence of genetically determined hypofibrinolysis in women with metabolic syndrome, along with other forms of thrombophilia, determines the implantation failure and abnormalities in trophoblast invasion and placentation. Subsequently, this may cause the fetal loss syndrome and other pregnancy complications.

Key words: metabolic syndrome, thrombophilia, pregnancy, fetal loss syndrome.