

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета

Заведующий кафедрой: ДМН, Профессор Цхай В.Б.

Н. Карашко
В.И.

РЕФЕРАТ:

Тромбофилии в акушерстве

Выполнила:	клинический ординатор кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета Потапчук А.А.
Проверил:	Ассистент Коновалов В.Н.

Введение

Тромбофилия – наследственные мутации генома человека, приводящие к более частому образованию артериальных и венозных тромбозов и потерь беременности в связи с недостаточным развитием маточно - плацентарного кровообращения и снижением противосвёртывающих свойств крови. То есть, кроме мутации гена, имеется клинический признак, что отличает тромбофилию от полиморфизма генов.

У женщин с предрасположенностью к тромбозам (с тромбофилией) во время беременности развивается патологическая гиперкоагуляция, что может привести к ранним и поздним репродуктивным потерям. К наиболее значимым полиморфизмам генов тромбофилии относятся дефицит антитромбина III, протеина С, мутация Лейден, наследственная гипергомоцистеинемия и мутации некоторых других факторов свертывания. Кроме того, существует группа тромбофилий, обусловленных гиперагрегацией. В настоящее время наиболее безопасными и эффективными препаратами для профилактики и терапии тромботических осложнений считаются гепарин и его производные. Однако оценить эффективность гепаринов при использовании лишь стандартных методов изучения гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбиновое время) и маркеров внутрисосудистой активации свертывания (растворимые фибринмономерные комплексы, D-димер) невозможно в связи с недостаточной их чувствительностью. Одним из новых тестов качественной и количественной оценки коагуляционного состояния плазмы, способным фиксировать даже минимальные сдвиги равновесия свертывающей системы, считается исследование тромбодинамики.

Этиология.

Тромбофилия — это наследственная или приобретенная предрасположенность к тромбозам. Следует отметить, что тромбофилия — это только предрасположенность, но не заболевание как таковое. Обычно клиническую значимость тромбофилия приобретает при наличии факторов риска (онкологические заболевания, прием пероральных контрацептивов, беременность, послеродовой период и др.) . Принято выделять наследственную и приобретенную тромбофилию. Наиболее частая форма приобретенной тромбофилии — антифосфолипидный синдром. Причиной еще одной формы приобретенной тромбофилии может быть ВИЧ. В этом случае развитию тромбозов способствует как само заболевание (ВИЧ-инфекция), так и противовирусная фармакотерапия . При наследственной тромбофилии предрасположенность к формированию тромбов обусловлена генетическими мутациями.

Ген	Норма
FII G20210A	G/G
FV Лейден	G/G
FII Thr165 Met	Thr/ Thr
МТГФР С677Т	C/C
РАI-I 4G/5G	5G/5G
АСЕ I/D	I /I
MTRR A/G	A/A

ПАТОГЕНЕЗ.

Эмбрион, имплантируясь, «прорывается» через эпителиальный слой эндометрия матки, повреждая при этом эндотелий, гладкомышечный слой сосудов матери, а также изменяет кровоток [10]. Материнский организм

вынужден адаптироваться путем различных перестроек, в первую очередь, в эндокринной системе и в системе комплемента. Меняется сосудистый тонус путем изменения секреции вазодилататоров и вазоконстрикторов (простагландин/ тромбоксан), система гемостаза. Так, например, активированный протеин С помимо антикоагулянтного действия облегчает инвазию трофобласта, поскольку обладает цитопротективными свойствами [11, 12]. Умеренный гипофибринолиз при физиологически протекающей беременности необходим для предотвращения геморрагий во время инвазии трофобласта. Следовательно, экстра- и интраваскулярное отложение фибрина являются частью физиологического процесса. Это объясняет повышенную секрецию эндометрием PAI-1, тканевого фактора и снижение уровня активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов.

Наличие тромбофилии может приводить как к тромботическим нарушениям, так и изменениям инвазии трофобласта. Например, носительство полиморфизма гена PAI-1 4G/4G в условиях физиологического (гестационного) гипофибринолиза приводит к чрезмерной депозиции фибрина и, как следствие, к нарушению имплантации плодного яйца. Дефицит протеина С и/или протеина S снижает цитопротективное воздействие путем усиления апоптоза клеток трофобласта, что также приводит к дефекту имплантации. Таким образом, генетическая тромбофилия в I триместре обуславливает дефект глубины инвазии трофобласта, что в дальнейшем приводит к эндотелиопатии и клинически может проявляться преэклампсией.

На более поздних сроках беременности тромбофилия вызывает тромбозы микроциркуляторного русла плаценты и нередко — тромбозы сосудов пуповины. Клинически это проявляется поздними репродуктивными потерями: первичная отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода, синдром задержки развития плода.

Существует несколько классификаций тромбофилических состояний. Одна из них, наиболее обширная и полная, была разработана и предложена З. С. Баркаганом и его сотрудниками в 1996 г. Она включает в себя 10 больших групп, которые отражают изменения на различных уровнях системы гемостаза.

1. Гемореологические формы, характеризующиеся полиглобулинеей, повышением гематокритного показателя, повышением вязкости крови и/или плазмы (в сочетании с гипертромбоцитозом или без него).

2. Формы, обусловленные нарушениями тромбоцитарного гемостаза, связанные с гипертромбоцитозом, повышением агрегационной функции тромбоцитов (спонтанной и под воздействием основных агонистов), уровнем и мультимерностью фактора Виллебранда.

3. Формы, связанные с дефицитом и/или аномалиями первичных физиологических антикоагулянтов— протеинов С и S, антитромбина III, TFPI.

4. Формы, связанные с дефицитом или аномалиями плазменных факторов свертывания крови— аномалией фактора Va и резистентностью его к активированному протеину С, аномалией фактора II, тромбогенными дисфибриногенемиями.

5. Формы, связанные с нарушениями фибринолиза— дефицитом или аномалией тканевого активатора плазминогена (ТПА) и самого плазминогена, избытком их ингибиторов.

6. Формы, связанные с повышением активности и недостаточной инактивацией фактора VII.

7. Аутоиммунные и инфекционно-иммунные формы, в том числе так называемый антифосфолипидный синдром; болезнь Бехчета, тиреотоксикоз, системные васкулиты, бактериальный эндокардит, сепсис.

8. Паранеопластические формы: висцеральные формы раковых опухолей различных локализаций (синдром Труссо и др.).

9. Метаболические формы— диабетические ангиопатии, гиперлипидемические формы, тромбофилия при гипергомоцистеинемии и др.

10. Ятрогенные (в том числе медикаментозные) формы— связанные с приемом гормональных контрацептивов, гепарина, фибринолитической терапией, лечением L-аспарагиназой и др. Для оценки вероятности наличия тромбофилии, можно использовать упрощенную классификацию [Meissner M. H., Glowiczki P., 2009], которая разделяет все основные факторы риска развития венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений на врожденные, приобретенные, ситуационные (преходящие) и сочетанные

Беременность всегда сопровождается состоянием гиперкоагуляции, что связано с повышением уровня фибриногена, протромбина, развивается так называемая гравидарная тромбоцинемия, значительно — на 50—80% — возрастает уровень FVIII, FIX, FX факторов свертывания крови. Одновременно снижается активность системы фибринолиза и физиологических антикоагулянтов: повышается активность ингибитора активатора плазминогена, с одновременным повышением уровня активаторов плазминогена — t-PA, u-PA, FXII. С увеличением срока беременности происходит снижение скорости кровотока в венах нижних конечностей, обусловленное сдавлением нижней полой вены беременной маткой, что дополнительно создает условия для образования тромбов в просвете вен. Частота встречаемости венозных тромбозов, тромбоэмболических осложнений на фоне беременности составляет 0,7— 1,3 на 1000, что почти в 10 раз выше, чем среди небеременных женщин фертильного возраста.

Врожденные тромбофилии условно можно разделить на несколько групп:

1-я группа — дефицит физиологических антикоагулянтов, в том числе дефицит антитромбина III, протеина C и протеина S;

2-я группа — повышение уровня или активности факторов плазменного гемостаза — резистентность к активированному протеину C (мутация Лейден), мутация в гене протромбина, повышение уровня VIII, IX, XI факторов свертывания крови;

3-я группа — патология системы фибринолиза;

4-я группа — гипергомоцистеинемия.

Наиболее часто встречающиеся виды тромбофилических состояний относятся к 1-й группе, однако более «тромбогенными» являются нарушения, которые входят в группу 2. По результатам многочисленных исследований установлены

этиологические факторы врожденных тромбофилий, а также кандидатные маркеры предрасположенности к тромбозу

ЛЕЧЕНИЕ.

При подтверждении диагноза тромбофилии целесообразно профилактическое лечение: при тромботических осложнениях во время данной беременности и в послеродовом периоде и в анамнезе – на протяжении всей беременности и послеродового периода, при акушерских потерях - во время формирования маточно-плацентарного кровообращения с 6 недель по 34 недели (после 34 недель не происходит образования новых сосудов плацентарного ложа)

В настоящее время наиболее безопасной и эффективной группой препаратов, успешно применяемой у беременных, считаются гепарин и его производные (нефракционированные гепарины [НФГ] и низкомолекулярные гепарины [НМГ]). стандартное лечение по 5000 Ед х 2 раза эффективно в подавляющем большинстве случаев.

Ни НФГ, ни НМГ не оказывают тератогенного действия на плод. В связи с некоторыми фармакологическими особенностями НМГ применяют чаще. В отличие от НФГ НМГ имеют меньшую аффинность к связыванию с белками плазмы, эндотелиальными клетками и макрофагами, что существенно увеличивает их биодоступность. Биодоступность НМГ после в/в или п/к введения составляет 87–98 %, в то время как биодоступность НФГ после п/к введения — 15–25 %, период биологической полужизни НМГ в 2 раза больше, чем у НФГ.

При п/к введении у НМГ более предсказуемый дозозависимый ответ, НМГ реже вызывают гепарин-индуцированную тромбоцитопению. Возможно одно- или двукратное введение препаратов в сутки . Спектр возможностей НМГ не ограничивается антикоагулянтными свойствами. НМГ облегчают имплантацию плодного яйца в эндометрий за счет цитопротективного действия на клетки трофобласта, стимуляции его пролиферации и дифференцировки, повышения секреции хорионического гонадотропина .

При лечении гепарином следует контролировать число тромбоцитов в первые 2-3 недели применения для предотвращения тромбоцитопении. Эффект влияния на систему гемостаза проводится определением анти-FX активности, показателями ротационной тромбоэластометрии и показателями тромбодинамики. Исследование Д-димера, растворимых комплексов мономеров фибрина и содержания фибриногена нецелесообразно.

Литература

1. Козлов А.А., Натрус Л.В., Черновол П.А. и др. Лабораторная диагностика системы гемостаза. М.: Литтерра, 2011. 136 с.
2. Александрова Н.В., Баев О.Р. Ранние этапы становления системы мать-плацента-плод. Акушерство и гинекология. 2011;8:4–10.
3. Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н. Ассоциация наследственных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности у женщин в русской популяции. Медицинская генетика. 2005;4(8):386–90
4. Атауллаханов Ф.И., Баландина А.Н., Варданян Д.М. и др. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза. Учебно-методическое издание. М.: Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 2015. 72 с
5. Спиридонова М.Г., Трифонова Е.А., Фадюшина С.В. и др. Молекулярногенетический анализ полиморфных маркеров генов, ответственных за функционирование факторов эндотелиальной системы в связи с осложненным протеканием беременности. Сибирский медицинский журнал. 2007;6(7):38–42
6. Долгов В.В., Свирич П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М., Тверь: Триада, 2005. С. 64.
7. Момот А.П., Кудинова И.Ю., Батрак Т.А. Фибринолитическая активность крови при физиологически протекающей беременности — от прегравидарного периода до родов. Репродуктивная медицина. 2014;3–4(20–21):41.