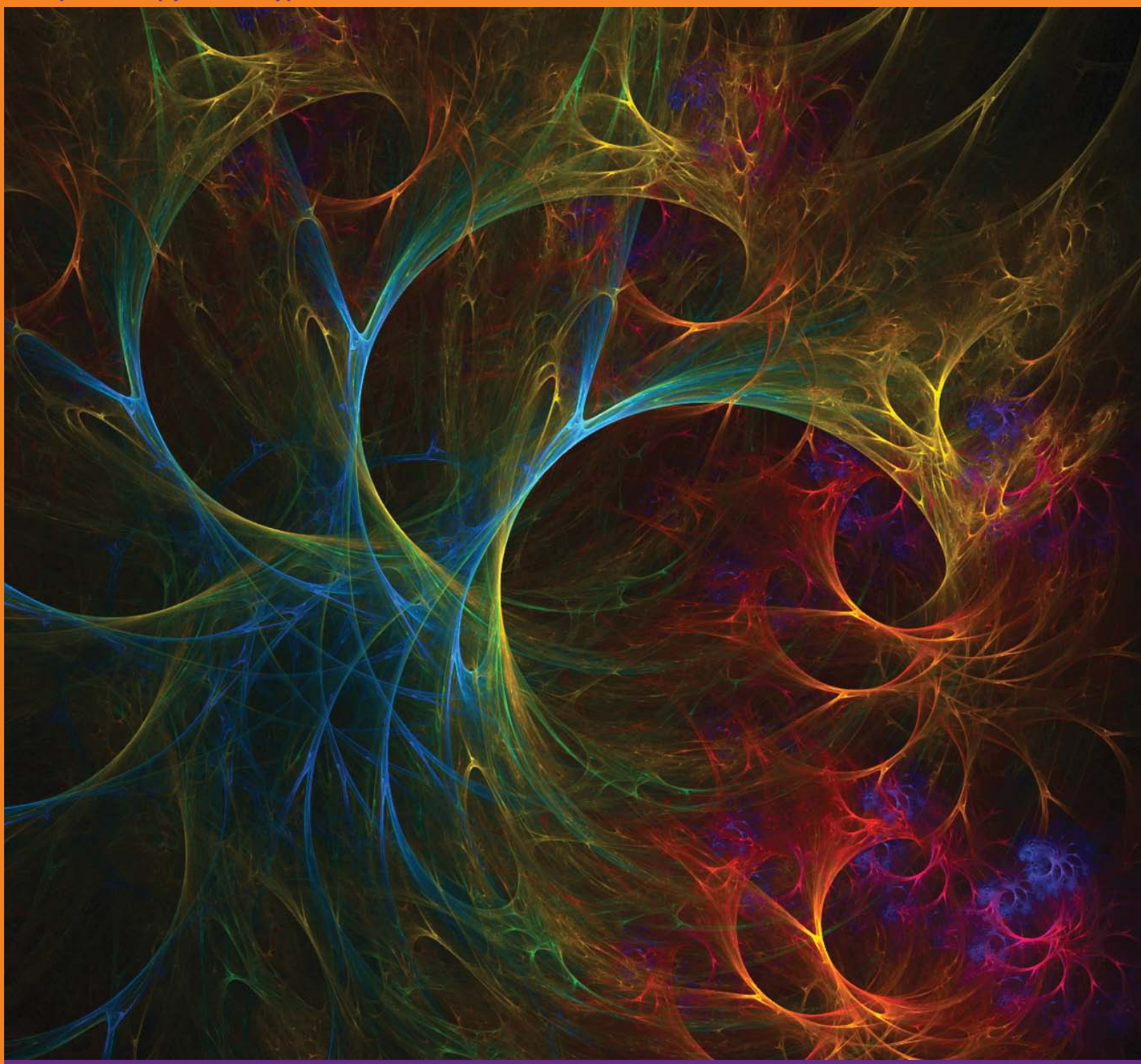
АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 1

www.gynecology.su

ISSN 2313-7347

Гемостазиологические аспекты материнской смертности: от патогенеза к персонифицированной терапии и профилактике

Центральным событием первого дня работы II Международной конференции «Гемостаз, тромбоз и репродукция: междисциплинарный подход», прошедшей в Санкт-Петербурге 26-28 марта 2018 г., явилось пленарное заседание «Гемостазиологические аспекты материнской смертности: от патогенеза к персонифицированной терапии и профилактике». Членами президиума были О.С. Филиппов, А.Д. Макацария, Ю.С. Полушин и В.Ф. Беженарь.

Открыл заседание заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, д.м.н., проф. О.С. Филиппов, который предоставил слушателям исчерпывающую информацию о статистике материнской и перинатальной смертности в Российской Федерации, проблемах и путях решения задач по ее снижению.

Далее слово было предоставлено зав. кафедрой акушерства и гинекологии МПФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, член-корр. РАН, д.м.н., проф. А.Д. Макацария, представившему доклад «Нарушения гемостаза и материнская смертность». Развивая начатую проф. О.С. Филипповым тему, А.Д. Макацария перевел проблему материнской смертности в эмоциональную плоскость: «На том этапе жизни, когда ты проводишь анализ своей многолетней деятельности и добавляешь к этому свои знания в науке и медицине, появляется необходимость высказать свою точку зрения по поводу, в частности, материнской смертности. Я не буду вам приводить цифры, я не буду говорить о том, что такое материнская смертность, поскольку в зале присутствуют акушеры-гинекологи, я не буду говорить о разнице между материнской смертностью в высокоразвитых и слаборазвитых странах, не буду говорить об особенностях структуры материнской смертности в разных странах. Я буду говорить о моем взгляде на патогенез тех заболеваний, которые сегодня определяют материнскую смертность во всех странах мира», – указал А.Д. Макацария.

Среди причин материнской смертности, связанных с нарушениями в системе свертывания крови, докладчик выделил венозный и артериальный тромбоэмболизм; причем даже в самых высокоразвитых странах данная патология занимает лидирующее место в структуре материнской смертности. Другими причинами являются тяжелая форма преэклампсии, HELLP-синдром, массивные кровотечения, которые остаются главной причиной смерти в слаборазвитых странах и существенной причиной в высокоразвитых странах и в нашей стране, и септический шок (**рис. 1**). Почему не септический аборт или септические осложнения, а именно септический шок? А.Д. Макацария подчеркнул, что с его точки зрения, если пациентка умирает от сепсиса или септического аборта, правильнее говорить, что она умирает от септического шока. Данные состояния недостаточно оценены в клинике.

Рисунок 1. Причины материнской смертности, связанные с нарушениями в системе свертывания крови.

Figure 1. Causes of maternal mortality associated with blood coagulation disorders.

«Возможно, это связано с тем, что широкая масса врачей не знает, что такое септический шок», – заключил А.Д. Макацария. – «В клинике вдруг докладывается, что у пациентки упала температура с 37° до 35° С, и ни один врач в клинике не знал, что это один из симптомов септического шока! К сожалению, больная погибла в дальнейшем, поскольку развилась классическая картина септического шока…». Данным примером докладчик проиллюстрировал важность своевременного распознавания симптомов жизнеугрожающих состояний.

Далее А.Д. Макацария остановился на патогенезе этих состояний. При преэклампсии, септическом шоке, HELLP-синдроме больные умирают, как правило, от нарушения микроциркуляции жизненно важных органов и полиорганной недостаточности. Но что лежит в основе этого феномена? С нашей точки зрения, либо тромботическая ангиопатия, либо приобретенный дефицит ADAMTS-13 с катастрофической формой антифосфолипидного синдрома. Докладчик подчеркнул, что, возможно, эти патологические состояния связаны, поскольку по самым последним данным антифосфолипидные антитела могут рассматриваться как ингибиторы ADAMTS-13.

А.Д. Макацария подробнее остановился на синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Среди системных синдромов ДВС-синдром был открыт ранее всего, но не следует забывать, что он может параллельно существовать и с тромботической микроангиопатией и с катастрофическим антифосфолипидным синдромом. К сожалению, в клинике часто упускают эти моменты, отметил докладчик. У каждого человека случается ДВС-синдром один раз в жизни, когда он умирает, но плохо, если ДВС-синдром имеет место несколько раз в жизни человека. Стали известны генетические формы тромбофилии, особенно мультигенные формы тромбофилии, в сочетании с гипергомоцистеинемией, антифосфолипидным синдромом или тромботической ангиопатией – эти системные синдромы существенно осложняют течение беременности.

По мнению А.Д. Макацария, большим достижением медицины явилось открытие разнообразных форм тромбофилии. Под тромбофилией следует понимать не только ее генетически обусловленные, но и приобретенные формы – циркуляция фосфолипидных антител, гипергомоцистеинемия. Кто мог раньше предполагать, что преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – одно из проявление тромбоза? Мы раньше рассматривали это как геморрагическое осложнение, а в основе, оказывается, лежит тромбоз. «Никто не предполагал, что, оказывается, в структуре этой патологии различным формам тромбофилии принадлежит очень важная роль», – сообщил А.Д. Макацария.

«Кто мог предполагать 20 лет тому назад, что основной причиной невынашивания беременности будет нарушение свертывания крови?» – задал вопрос докладчик. – «Участник данной конференции, выдающийся проф. Жан Кристоф Гри на большой выборке показал очень высокую эффективность применения низкомолекулярного гепарина у женщин с отслойкой плаценты в анамнезе», – отметил А.Д. Макацария. Ни в одном случае рецидива этого состояния не было. Сегодня этот подход внедрен в нашей стране, и тот, кто применяет такие низкомолекулярные гепарины (НМГ), как Клексан в течение всей беременности, добивается хорошего результата. Более того, если вы расскажете грамотному неврологу, что такое отслойка плаценты, он вам скажет, что это инсульт, кардиологу – он вам

скажет, что инфаркт. «К сожалению, акушеры-гинекологи открывают раньше других какие-то новые явления, но подходы к терапии и контролю внедряют в практику намного позже», – констатировал А.Д. Макацария.

«Очень многие ведущие исследователи в мире показали, что в подавляющем большинстве случаев тромбозов и тромбоэмболий присутствует, хотя не всегда реализуется, та или иная форма тромбофилии, и своим присутствием определяет высокий риск развития тромбоза в течение жизни индивидуума», – продолжил А.Д. Макацария. Кто мог предполагать 20 лет назад, что на физическую адаптацию гемостаза во время беременности окажут влияние генетически обусловленная тромбофилия, антифосфолипидный синдром и воспаление, а сколько нам еще не известно? Проф. Rosendaal еще 10 лет назад провел исследование и показал, что 50% тромбозов у женщин приходится на беременность, 25% – на прием оральных контрацептивов, 25% – на другие причины. Это является фактором, который заставляет нас еще больше изучать гемостаз и считаться с этими условиями при беременности (**рис. 2**). Это понимание диктует необходимость раннего применения антикоагулянтов, среди которых можно выделить эноксапарин натрия – Клексан, поскольку он обладает обширной доказательной базой и наибольшим среди НМГ спектром показаний для широкого круга пациентов.

Открытие антифосфолипидного синдрома стало поворотным этапом, изменившим представления о патогенезе большинства акушерских осложнений и показаний для применения антикоагулянтов и ангиагрегантов, в т.ч. и для профилактики нетромботических осложнений – привычного невынашивания (**рис. 3**).

Сегодня антикоагулянты являются одним из самых мощных орудий в ведении беременности высокого риска. Выявление генетической тромбофилии не меняет тактику терапии в острый период тромбоза, зато позволяет определить длительность и интенсивность вторичной профилактики тромбоза, наиболее эффективный и безопасный антикоагулянт, стратегию ведения последующей беременности, стратегию профилактики и терапию, связанную с высоким риском тромбоза. Наличие тромбофилии у родителей сегодня ставит вопрос об обследовании новорожденного для прогнозирования и профилактики заболеваний во взрослой жизни. «Сегодня мы с вами вмешиваемся в природу, мы сохраняем беременность женщинам даже с гомозиготными формами тромбофилии, при этом увеличиваем число детей, родившихся с тромбофилией; поэтому неудивительно, что появились перинатальные и неонатальные тромбозы», – указал в заключение своего выступления А.Д. Макацария.

Рисунок 2. Причины тромбозов у женщин.

Figure 2. Causes of thrombosis in women.

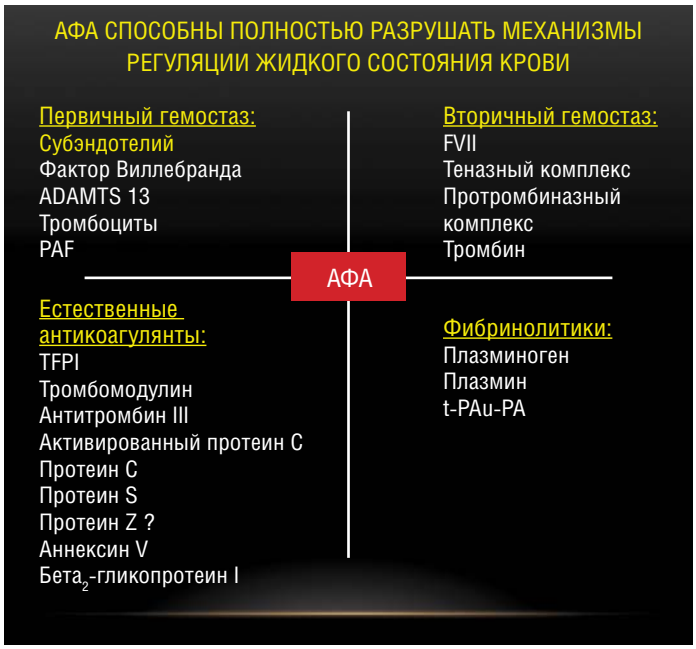


Рисунок 3. Антифосфолипидные антитела: влияние на гемостаз.

Figure 3. Antiphospholipid antibodies: effects on hemostasis.

Далее выступил проф. А. Антсаклис (Греция), который в начале своего выступления поблагодарил А.Д. Макацария за приглашение участвовать в конференции по гемостазу в Санкт-Петербурге. Тема доклада проф. А. Антсаклиса была сформулирована в виде вопроса: должны ли мы делать скрининг на предмет преэклампсии?

В начале выступления проф. А. Антсаклис представил слушателям актуальные данные по определению, эпидемиологии, фармакоэкономических аспектах (бремя болезни), исходах преэклампсии. Слушатели с большим интересом восприняли данные эпидемиологических исследований, согласно которым преэклампсия является причиной примерно 18% случаев мате-

ринской смертности и до 40% – младенческой смертности. До 100000 материнских смертей по всему миру обусловлены преэклампсией, заявил докладчик. Также он привел несколько интересных фактов: преэклампсия – это заболевание, присущее только человеку; это наиболее часто встречающееся заболевание (осложнение 5-15% беременностей или 8,5 млн. женщин в год); это наиболее часто встречающееся заболевание в период беременности; чаще развивается у первобеременных, при повторных беременностях – у женщин старшего возраста; чаще развивается в зимний период; чаще встречается у представительниц негроидной расы.

Хроническая гипертония, аутоиммунные заболевания, диабет, ожирение – все эти факторы увеличивают возможность развития преэклампсии. Имевшая место преэклампсия увеличивает риск развития в последующем гипертонии, раковых заболеваний, ишемической болезни сердца и, в конечном счете, смерти. Американская ассоциация сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта утверждает, что преэклампсия в 2 раза увеличивает риск развития инсульта в последующем.

«Преэклампсию нельзя предотвратить, но ранняя диагностика и грамотная медицинская помощь помогут предотвратить осложнения, поэтому скрининг в I триместре беременности будет большим преимуществом», – отметил А. Антсаклис (**рис. 4**).

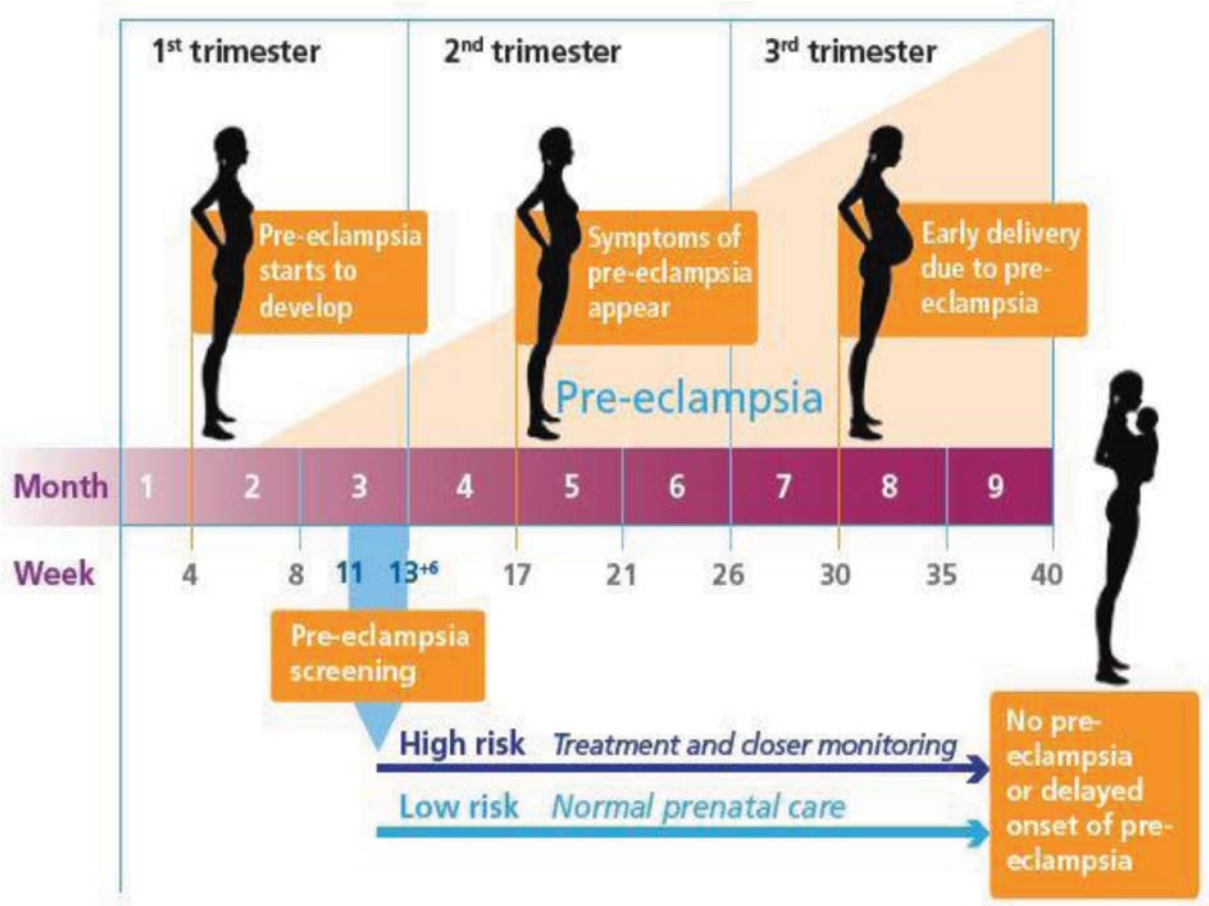


Рисунок 4. Важность раннего скрининга преэклампсии.

Figure 4. The importance of early screening for preeclampsia.

Далее докладчик привел основные требования к скринингу: скрининг должен быть простым, быстрым, недорогим, не должен быть дискомфортным для пациента. Преэклампсия начинает развиваться в I триместре беременности, во II триместре ее симптомы, как правило, начинают проявляться после 24 недели; и если следствием преэклампсии явились преждевременные роды до 34 недели, то такую преэклампсию расценивают как тяжелую.

«Женщинам высокой группы риска особенно важен ранний скрининг», – отметил докладчик. – «Нам нужен материнский анамнез, биофизические маркеры и биохимические маркеры. Если вся эта информация у нас будет, то будет возможность с высокой степенью вероятности определить риск развития преэклампсии (**рис. 5**). Если мы будем использовать только материнский анамнез, этого будет недостаточно, но это поможет нам собрать информацию. Что касается биофизических параметров – они просты: измерение артериального давления, УЗДГ маточной артерии, осмотр в кресле. Что касается биохимических маркеров – важно использовать определение сывороточного плазмопротеина А, фактора роста плаценты. Увеличивая количество используемых маркеров, мы повышаем степень точности обнаружения преэклампсии (**рис. 6, 7**). Другими словами, использование мультимаркеров всегда более эффективно, увеличение количества факторов – это всегда улучшение результата», – отметил А. Антсаклис.

Еще одним значимым выступлением было выступление С. Шульмана (Канада). Оно было посвящено роли расстройств гемостаза в материнской и перинатальной смертности.

Нарушения кровообращения, связанные с кровоизлиянием, являются достаточно редкими во время беременности, но иногда мы можем узнать о них заранее благодаря семейному анамнезу. Наследственные расстройства, связанные с кровотечением, обусловлены афибриногенемией

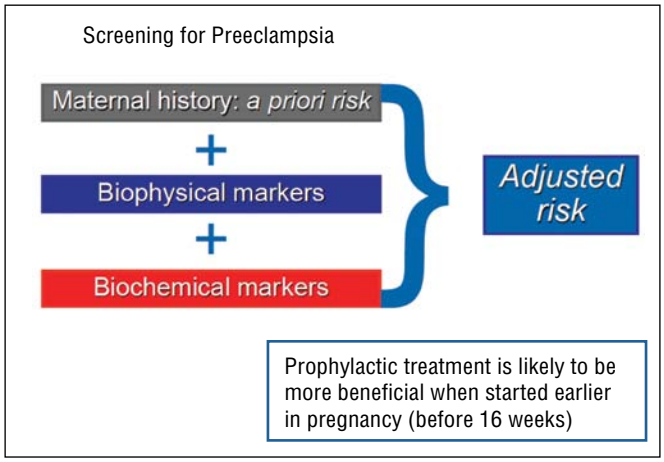


Рисунок 5. Подходы к скринингу преэклампсии.

Figure 5. Approaches to the preeclampsia screening.

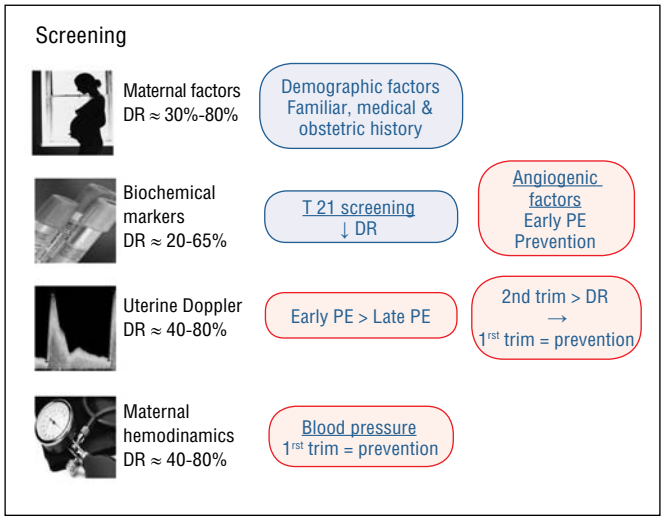


Рисунок 6. Методы скрининга преэклампсии.

Figure 6. Methods of screening for preeclampsia.

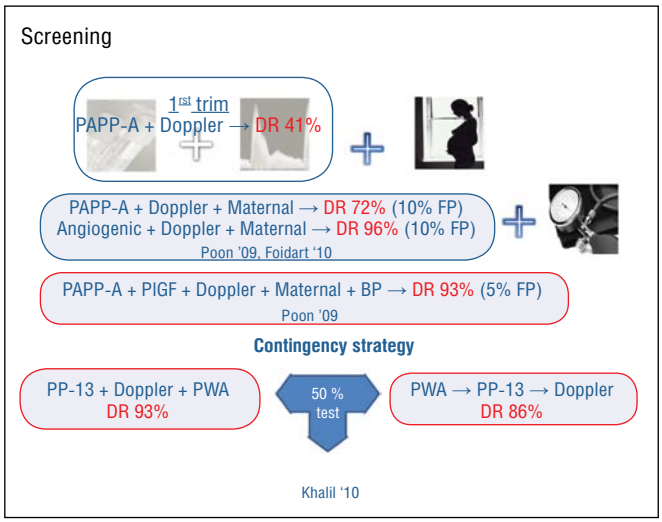


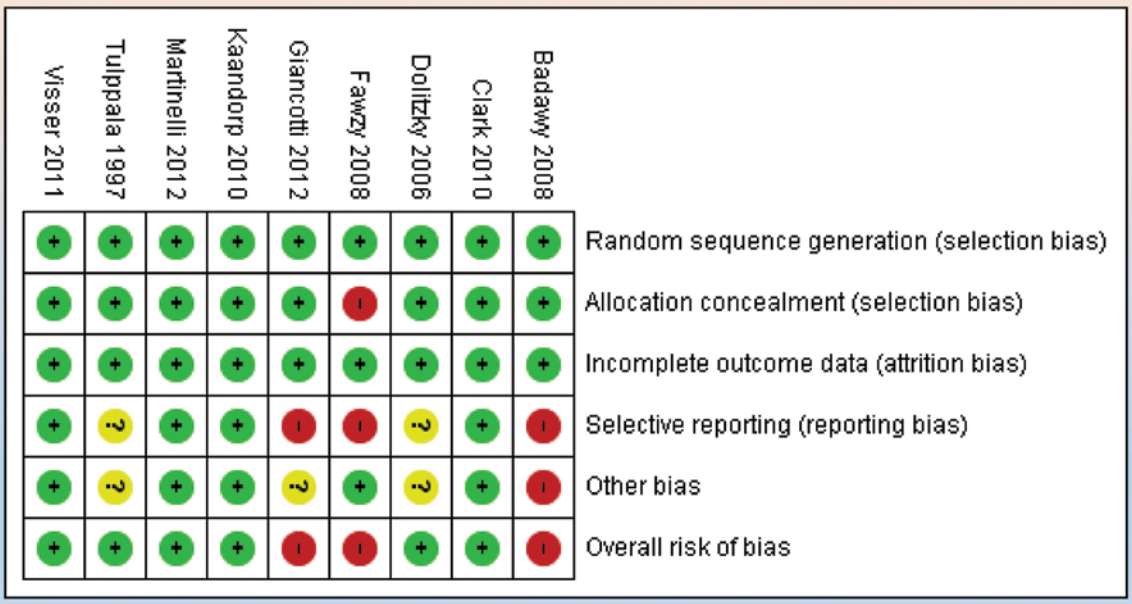
Рисунок 7. Использование комбинации методов повышает точность скрининга преэклампсии.

Figure 7. Using a combination of methods increases the accuracy of preeclampsia screening.

(редкое геморрагическое заболевание, в основе которого лежат разнообразные мутации трех генов, ответственные за синтез различных цепей коагуляционного фактора I), дисфибриногенемией, дефицитом факторов V, VII, X, XI, XIII и их комбинаций. С. Шульман подробно охарактеризовал каждый из перечисленных выше факторов. Также С. Шульман в своем выступлении затронул тему доказательной базы применения НМГ и ацетилсалициловой кислоты при данных состояниях. Он привел данные Кохрейновского метаанализа 9 рандомизированных или квазирандомизированных исследований с участием суммарно 1228 женщин, которые использовали ацетилсалициловую кислоту, либо НМГ, либо обходились без терапии. Три исследования были с высокой вероятностью риска ошибок, поскольку выполнялись на ограниченном количестве женщин (**рис. 8**). Одной из находок метаанализа является то, что терапия беременной НМГ оказалась более предпочтительной, чем терапия ацетилсалициловой кислотой,

Cochrane meta-analysis 2014

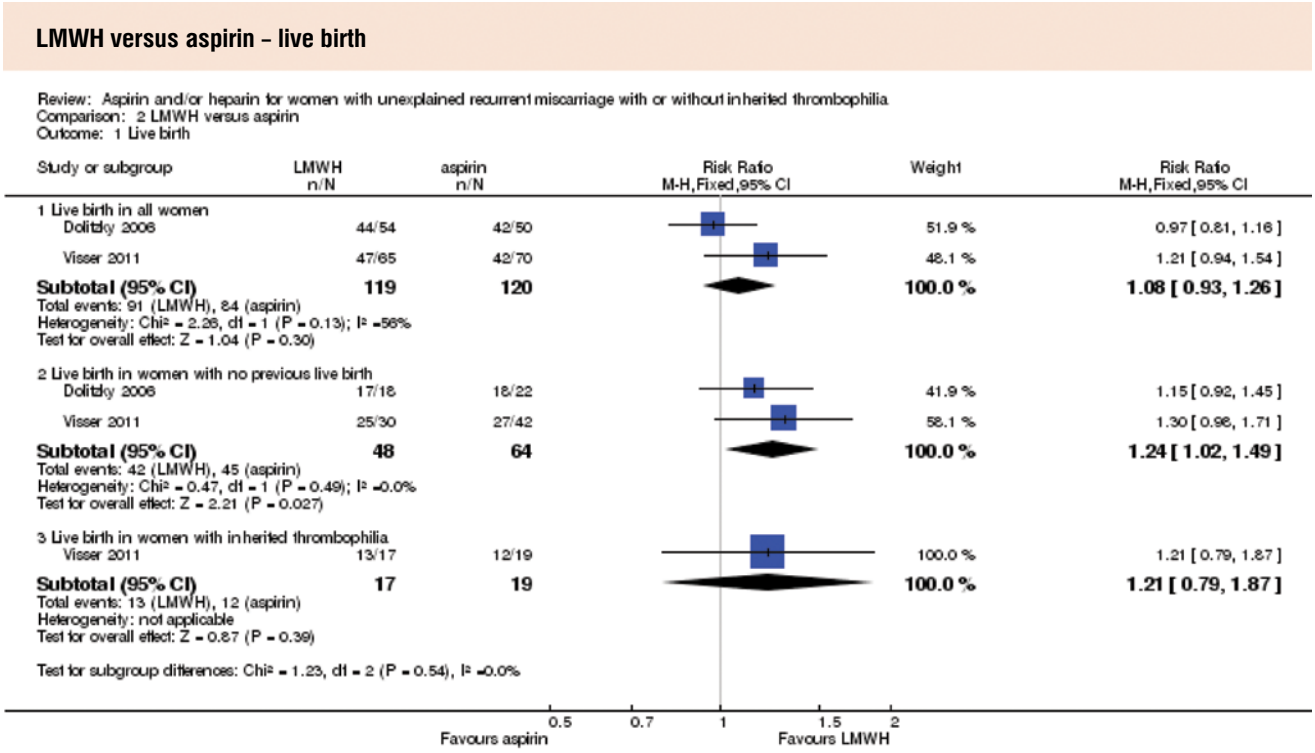
- 9 randomized or quasi-randomized studies
- 1228 women, received aspirin or LMWH or nothing
- Risk of bias – high in 3 studies



de Jong PG et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 7. Art. No.: CD004734.
DOI: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.

Рисунок 8. Данные Кохрейновского обзора эффективности низкомолекулярных гепаринов в сравнении с ацетилсалициловой кислотой у беременных.

Figure 8. Data from the Cochrane Review on the efficacy of low-molecular-weight heparin versus acetylsalicylic acid in pregnant women.



de Jong PG et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 7. Art. No.: CD004734. DOI: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.

Рисунок 9. Терапия беременной низкомолекулярным гепарином более предпочтительна, чем ацетилсалициловой кислотой, в отношении влияния на количество живорождений.

Figure 9. Therapy with low-molecular-weight heparin in pregnant woman is more preferable than that with acetylsalicylic acid, with respect to the number of live births.

в отношении влияния на количество живорождений (**рис. 9**).

«Мы видим подгруппу, у которой низкомолекулярный гепарин оказал более хороший результат, чем аспирин, у первородящих женщин», – указал С. Шульман. Также докладчик подчеркнул, что необходимо осуществлять тщательный отбор пациенток с высокой степенью риска, потому что в случае, если мы применяем НМГ в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, то возрастает риск кровотечения.

Для уточнения данных необходимо провести более масштабное исследование со смешанной популяцией, полагает докладчик. «Для этого нам потребуется сотрудничать со множеством центров во многих странах, которые используют те же самые подходы в ведении пациенток, для того, чтобы мы могли понять, в какой популяции какое лечение нам необходимо, и это поможет нам создать более хорошие рекомендации, чем те, что у нас есть сейчас», – подчеркнул С. Шульман в заключение своего выступления.

Слушатели отметили, что данные выступления были одними из наиболее интересных и значимых в рамках конференции «Гемостаз, тромбоз и репродукция: междисциплинарный подход». Они позволили структурировать знания по наследственным и приобретенным расстройствам кровообращения в период беременности, а также определить место Клексана, как одного из наиболее изученных представителей НМГ с широким спектром показаний, в ведении таких женщин на разных этапах беременности. Это позволяет уверенно заключить, что по итогам конференции будет улучшено качество медицинской помощи и улучшены показатели материнской и младенческой смертности, поскольку от адекватного контроля проблем гемостаза зависят жизни женщин, а также жизни их пока не родившихся или новорожденных детей.