



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УО «ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

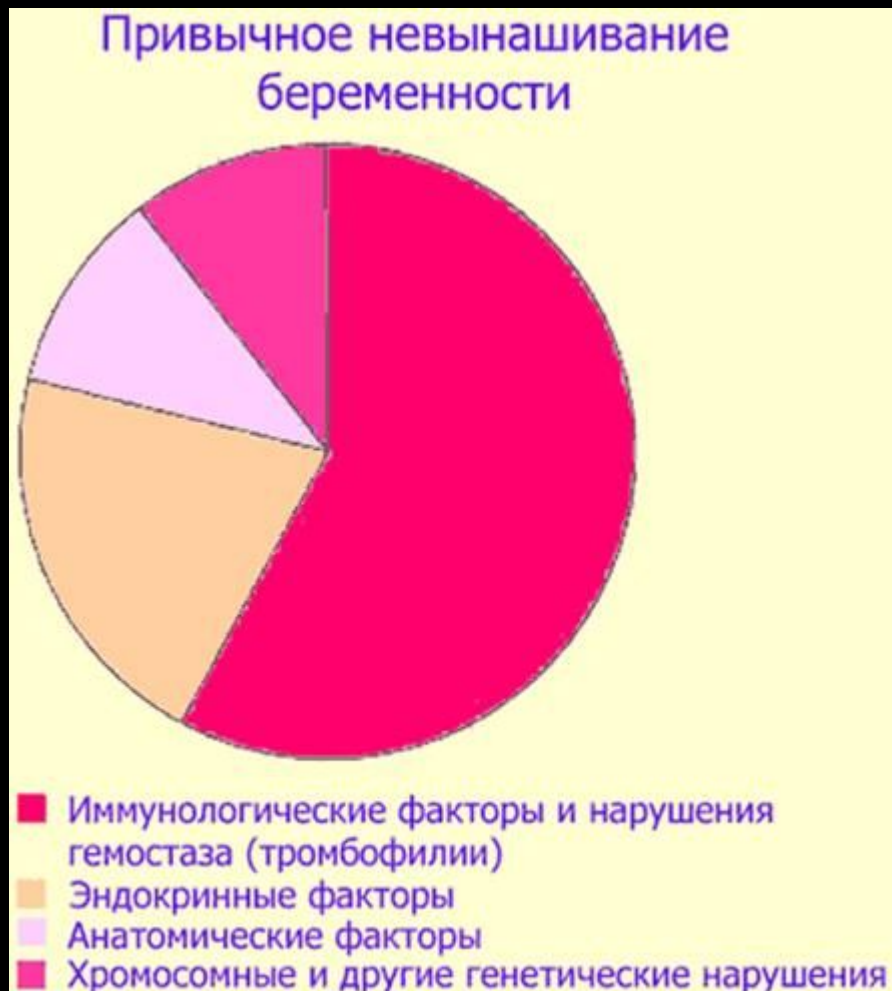
ТРОМБОФИЛИЯ

КАК ВАЖНЕЙШЕЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Подготовила студентка
лечебного факультета,
6 курса, 46 А-Г группы
Савлук Вероника Васильевна

г.Гродно, 2016

Патология беременности- нарушение иммунных, **гемостазиологических**, генетических взаимодействий между матерью и плодом



- Врожденная и приобретенная тромбофилия;
- Инфекционный фактор;
- Иммунологические нарушения.

Реализация генетически обусловленной предрасположенности к тромбозам

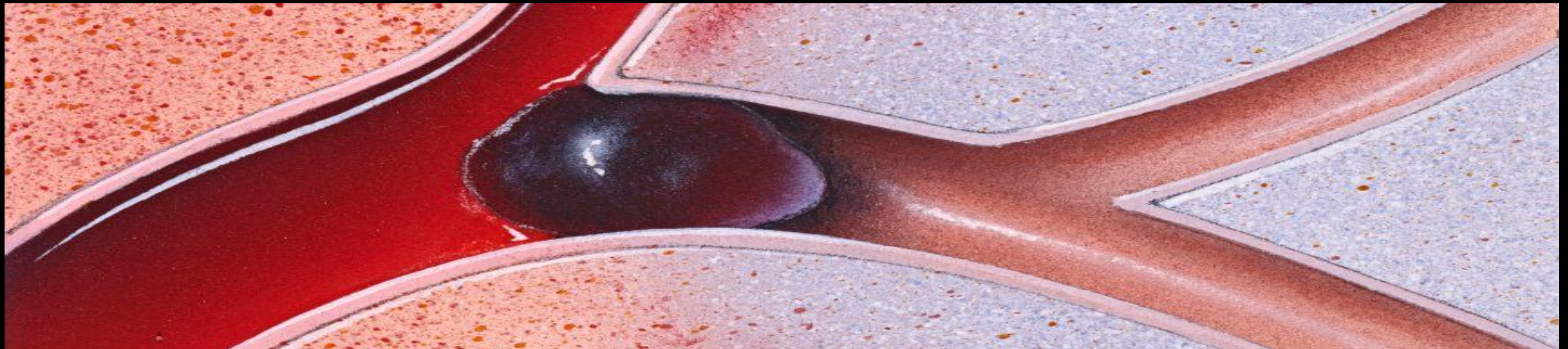
**Генетическая
предрасположенность,
наличие
полиморфизма генов
тромбофилий**

**Неблагоприятные факторы:
возраст, ожирение,
гипертензия, иммобилизация,
длительный прием КОК, курение,
инфекция,
воспаление, беременность.**

**Реализация
генетического
риска**

Данные **анамнеза**, при которых необходимо провести обследование на врожденную тромбофилию

- ❖ **Семейный анамнез** (тромбозы, инфаркты, инсульты у близких родственников, случаи мертворождения в семье)
- ❖ **Тромбоз у женщины** в анамнезе любой локализации
- ❖ **Тромботические осложнения** во время приема гормональной контрацепции
- ❖ **Тромбофлебит**
- ❖ **Тромбоцитопения** неясной этиологии



Данные **репродуктивного анамнеза** , при которых необходимо провести обследование на врожденную тромбофилию

- ❖ Акушерские осложнения и репродуктивные неудачи
 - Неоднократные неудачи ЭКО
 - Ранние потери беременности (2 и более)
 - Антенатальная гибель плода
 - Преждевременные роды
 - Отслойка нормально расположенной плаценты
 - Преэклампсия, HELLP-синдром
 - Плацентарная недостаточность, ЗВУР





Факторы риска, подлежащие оценке во время беременности

- ❖ Возраст более 35 лет
- ❖ Ожирение (ИМТ более 30)
- ❖ Паритет более 3
- ❖ Варикозное расширение вен
- ❖ Курение
- ❖ Наступление беременности в результате ВРТ
- ❖ Миелопролиферативные заболевания
- ❖ Гиперстимуляция яичников
- ❖ Дегидратация
- ❖ Тяжелая рвота беременных
- ❖ Преэклампсия
- ❖ Многоплодная беременность
- ❖ Иммобилизация (более 4 дней bed rest)

ТРОМБОФИЛИЯ – это наследственная или приобретенная предрасположенность к **внутрисосудистому свертыванию крови**, к макро, микротромбозам и, как следствие этого, нарушению микроциркуляции.

С современной точки зрения тромбофилия рассматривается как этиопатогенетический фактор для широкого спектра заболеваний и синдромов

ТРОМБОФИЛИЯ – причина осложнения беременности

**Синдром
потери
плода**

**РАННИЕ
ПРЕЭМБРИОНИЧЕСКИЕ
ПОТЕРИ**

НЕУДАЧИ ЭКО

**РАННИЕ И ПОЗДНИЕ
ВЫКИДЫШИ**

**АНТЕНАТАЛЬНАЯ ГИБЕЛЬ
ПЛОДА**

ЗВУР

**НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ
БЕРЕМЕННОСТЬ**

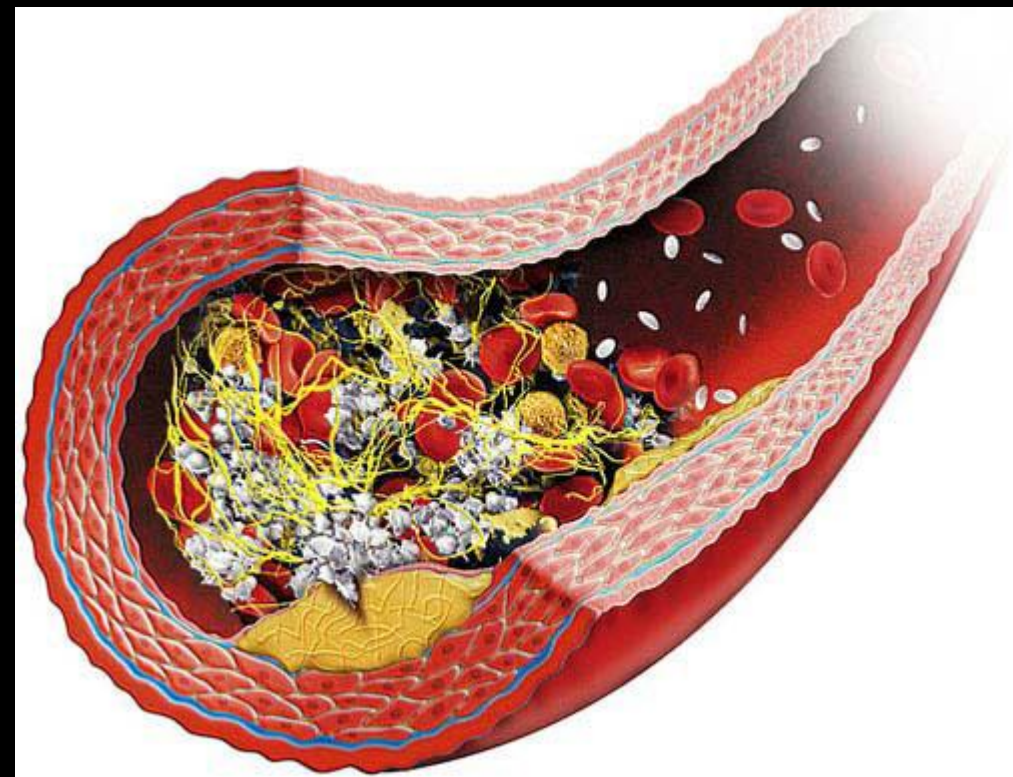
МЕРТВорождение

Беременность является
уникальным тестом или
экзаменом
наличия скрытой
тромбофилии и
способствует ее
фенотипическому
проявлению.■





Во время беременности происходят изменения функционирования гемостаза, поэтому создается очень благоприятный фон для реализации скрытой генетической или приобретенной тромбофилии



Физиологические изменения гемостаза:

- ✓ повышается уровень прокоагулянтов – плазменных факторов свертывания крови,
- ✓ снижается уровень естественных антикоагулянтов и несколько ингибируется второй защитный механизм против тромбоза – это фибринолитическое звено,
- ✓ немного уменьшается фибринолиз

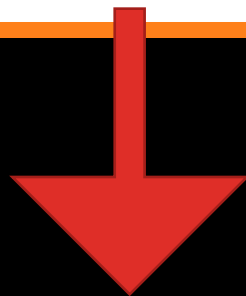
Любое **нарушение этого равновесия** может вести к **неблагоприятным исходам** беременности — потере плода, преэклампсии, ПОНРП, тромбоэмболизму, массивным кровотечениям.

Беременность ассоциирована с компенсированным **синдромом системного воспалительного ответа**, равно как и с физиологической (компенсированной) **гиперкоагуляцией**

АФА-индуцированная репродуктивная потеря, по сути, есть **комплемент-ассоциированное воспалительное** состояние



На течение беременности огромное влияние оказывает **и генетическая тромбофилия, и циркуляция антифосфолипидных антител, и гипергомоцистеинемия.**



все эти три фактора оказывают влияние и на возникновение **синдрома системного воспалительного ответа**



Часто сочетается
с:

Метаболическим
синдромом

SIRS

ДВС-
Синдромом

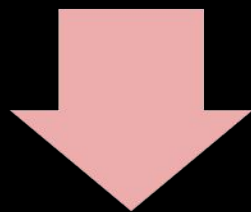
ОКСИДАТИВНЫМ
СТРЕССОМ

эндотелипатией

Тромбофилия является неотъемлемым этиопатогенетическим фактором риска развития большинства акушерских осложнений

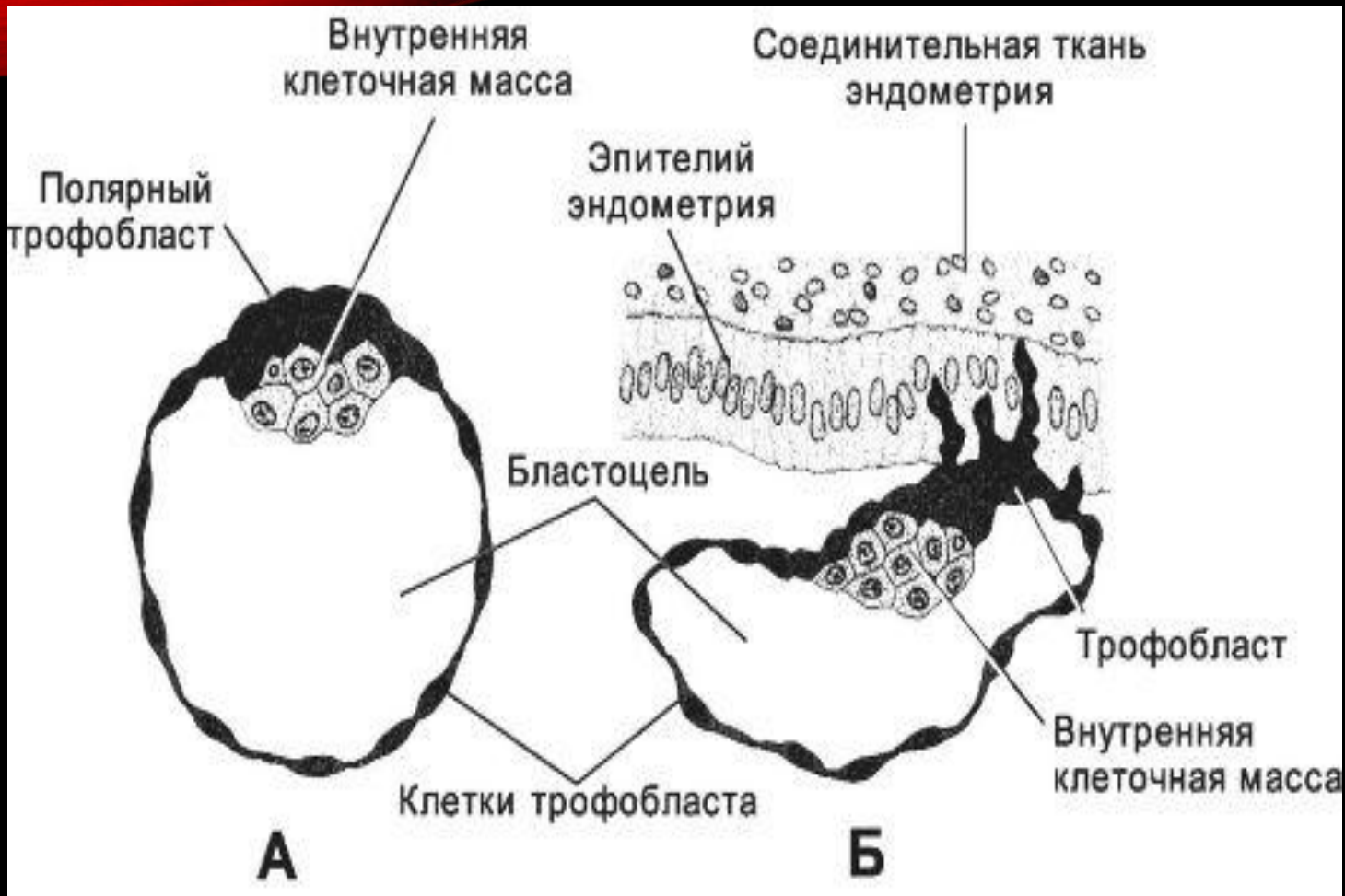


Если ранее участие тромбофилии в патогенезе акушерских осложнений рассматривалось только с точки зрения **процессов микротромбирования** сосудистого ложа и, соответственно, **нарушений маточно-плацентарного кровотока**, то...



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



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.

снижение перфузии плаценты

дефекты
имплантации
плодного яйца

недостаточная
глубина инвазии
трофобласта

неполноценная
плацентация

эндотелиопатия

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.



снижение перфузии плаценты

тромбирование маточно-
плацентарных сосудов
вплоть до полного блока
микроциркуляции

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**

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

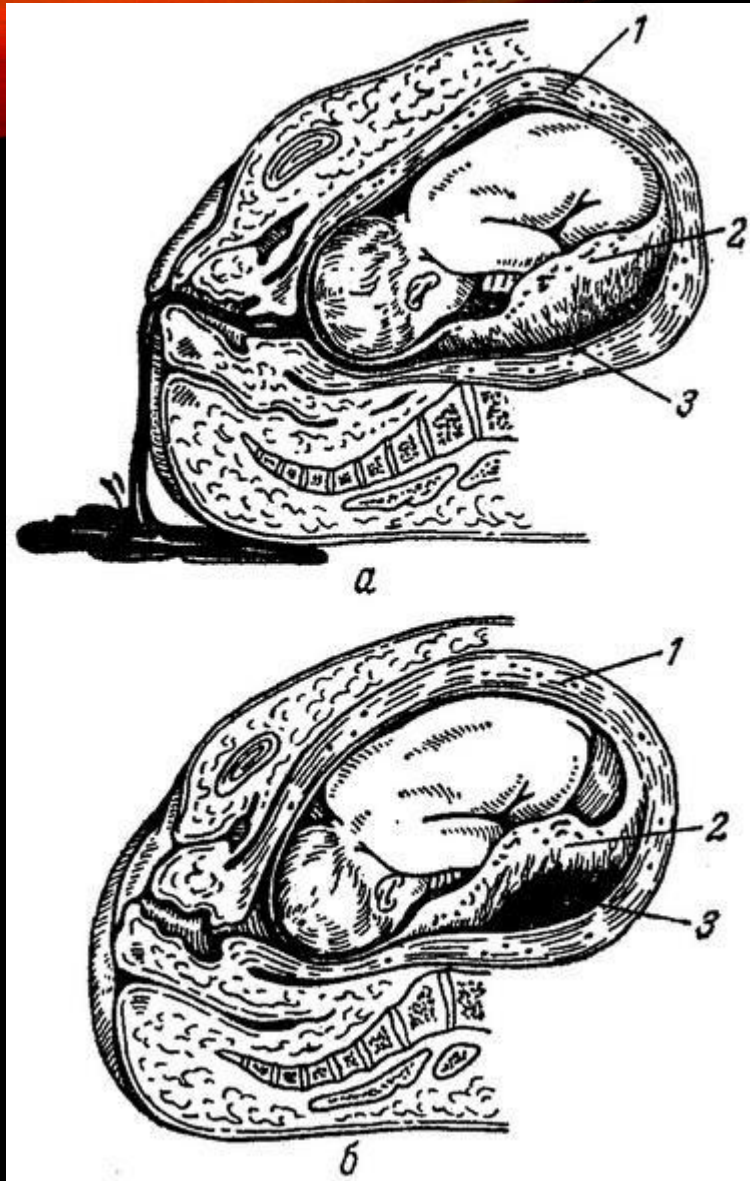
патологических состояний

Рисунок 4.

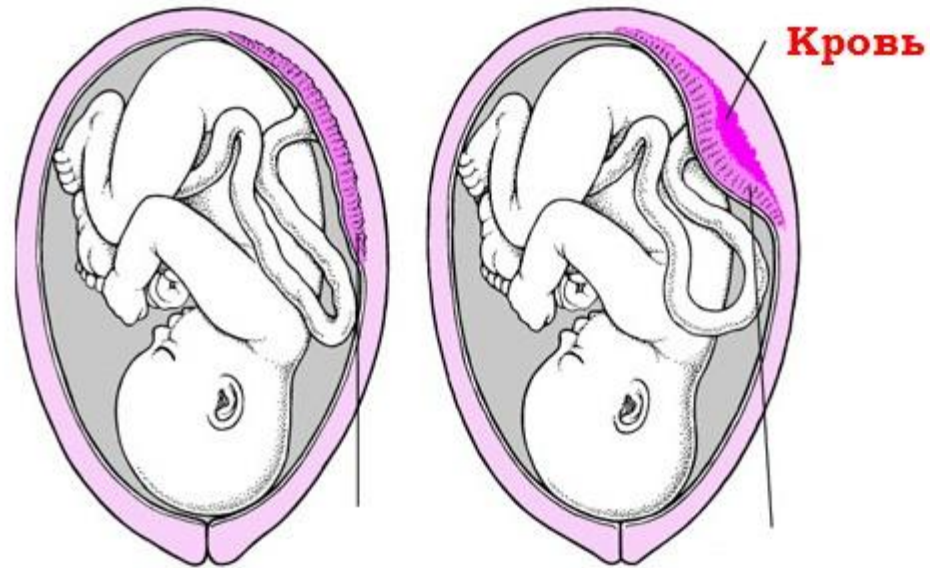
Эффекты микрочастиц



ПОНРП возникает очень часто у пациенток с тромбофилией, примерно в **80-90%** случаев отслойка плаценты является следствием генетической или приобретенной тромбофилии.



Отслойка плаценты



Нормальная плацента

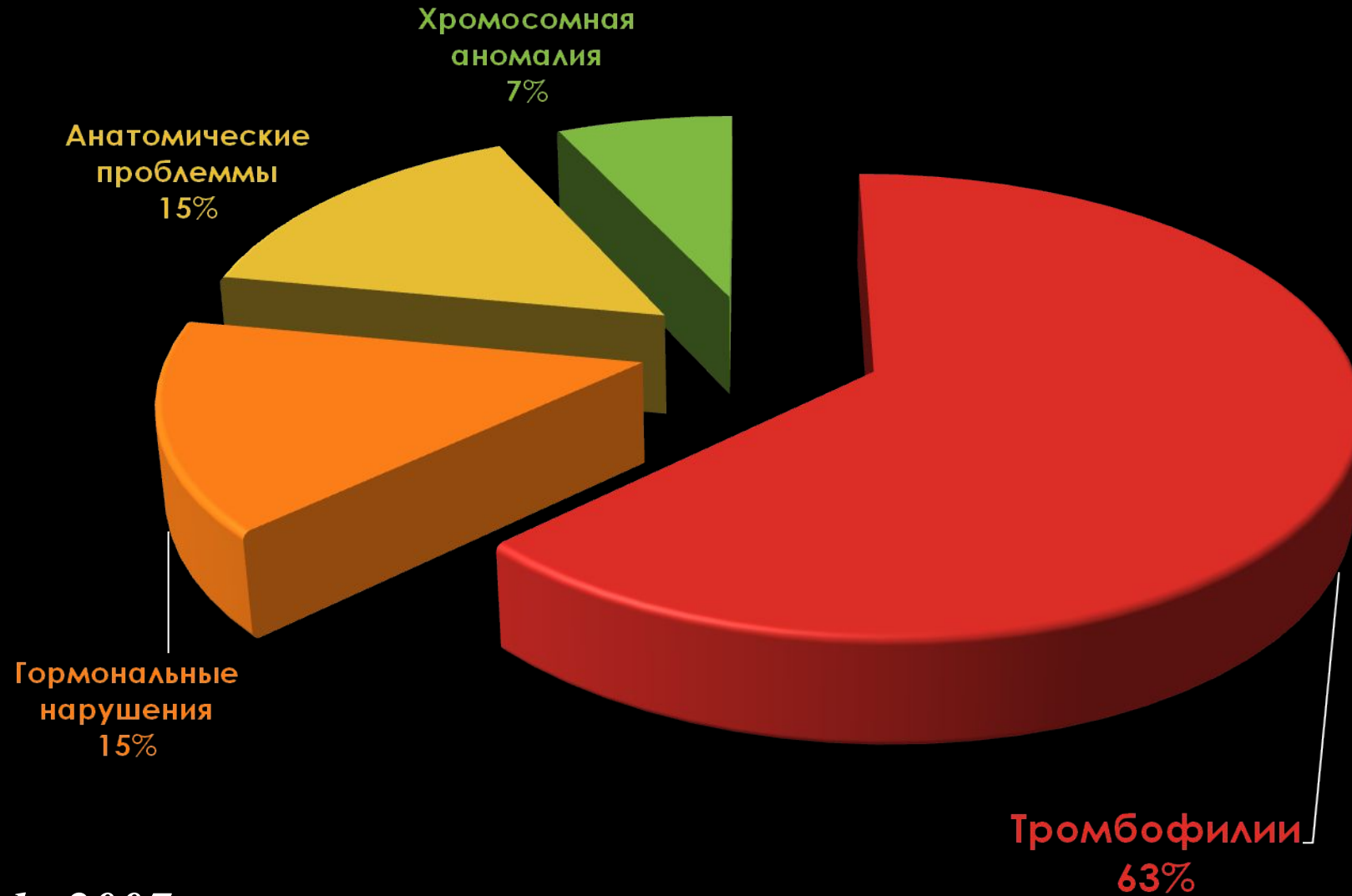
Отслойка плаценты

Привычный Выкидыш

Тромбофилические состояния у женщин с привычным выкидышем

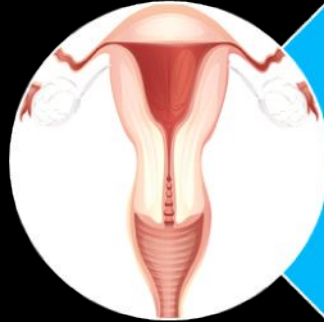
- Антифосфолипидный синдром – **32%** (вторичный на фоне ревматоидного артрита, системной красной волчанки, склеродермии, васкулита – 20%, первичный 12 %)
- Сочетанная тромбофилия **45,7%**

СТРУКТУРА ПРИЧИН ПРИВЫЧНОГО ВЫКИДЫША

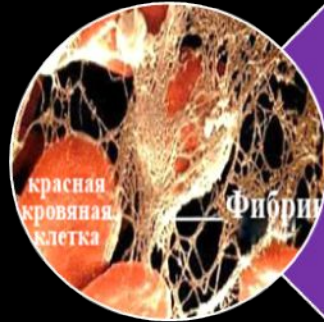


АФС

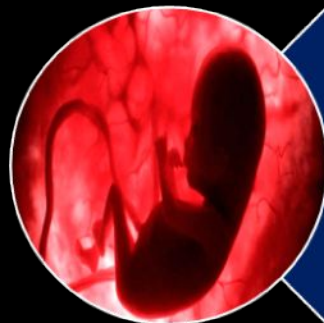
Гистологические исследования плаценты пациенток с АФС демонстрируют несомненную роль тромбообразования в патогенезе потерь плода:



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

протеин С

системы фибринолиза и ингибитора внешнего пути свертывания крови (TFPI) и активации коагуляции

Рисунок 2.

Патогенез синдрома потери плода при АФС

Нетромботические эффекты и дефекты плацентации

- Клеточные повреждения
- Индукция апоптоза
- Ингибирование пролиферации (подавление экспрессии гепарин-связывающего EGF на трофобласте)
- Подавление хорионического гонадотропина
- Нарушение инвазии трофобласта (влияние на интегрины и кадгерины)
- Нарушение дифференцировки эндометрия

АФА

Тромботические механизмы

- Распространенные тромбозы
- Инфаркты плаценты
- Разрушение аннексинового барьера
- АТ к бета2-GPI, АТ к аннексину V
- Резистентность к APC

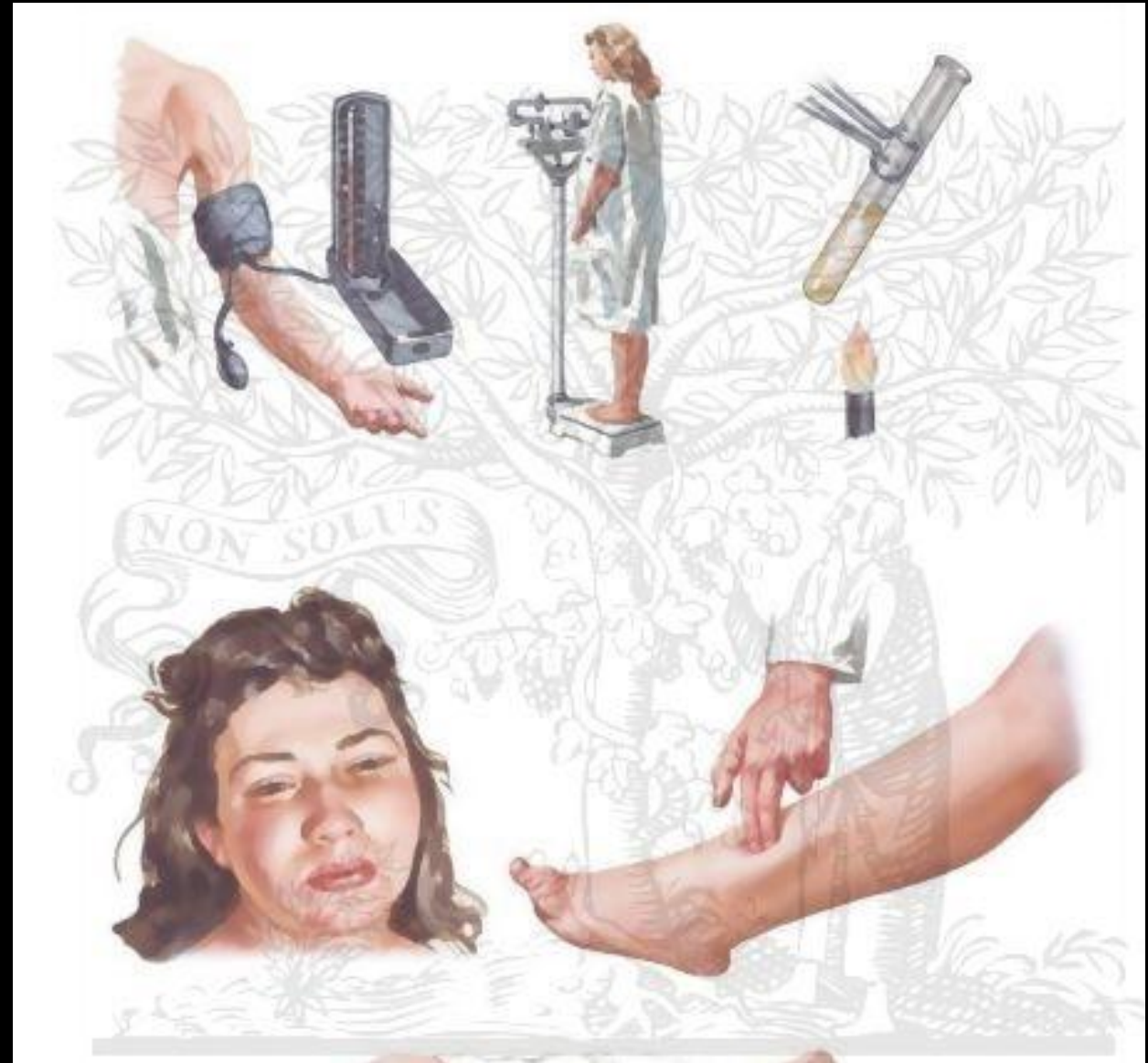
Локальное воспаление

- Нарушение баланса Th1/Th2
- Отложение комплемента (C5a активирует TF и привлечение нейтрофилов; нарушается экспрессия белка DAF/CD55, регулирующего систему комплемента)
- Активация нейтрофилов, моноцитов
- Гиперпродукция TNF-альфа, хемокинов
- Нарушение деградации хемокинов (дефицит рецептора D4)

Преэклампсия

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



Гестоз

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 «X», пока остается загадкой.

ГЕСТОЗ

**генерализованное
повреждение
эндотелия сосудов с
генерализованным
сосудистым
спазмом**



**полиорганная
дисфункция**



**полиорганная
недостаточность**



тромбофилия – это не только тромбозы

Тромботическими осложнениями тромбофилии нельзя объяснить все осложнения беременности.

Существует понятие и **нетромботических форм тромбофилии**. Таким ярким примером этого являются эффекты антифосфолипидных антител и эффекты гипергомоцистеинемии.





антифосфолипидные антитела
могут быть причиной
прогестероновой
недостаточности, кото-рая
сама по себе может вызывать
невынашивание беременности
и далее синдром потери плода

преэклампсия

Септический шок

эклампсия

HELLP-синдром

Патологические состояния, в
основе которых может лежать
**катастрофический
антифосфолипидный синдром**

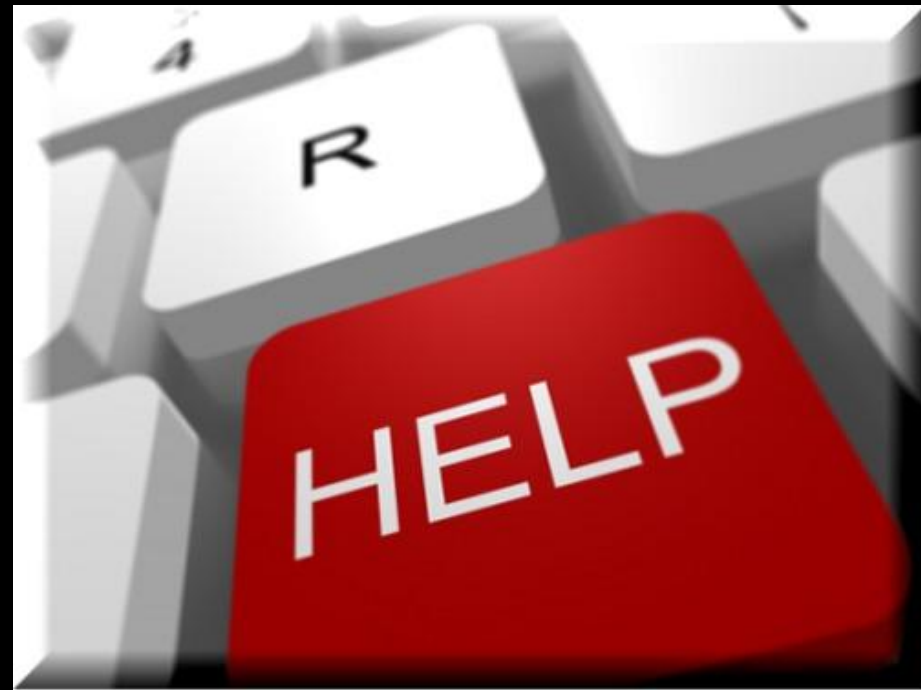
ДВС

Тромбоцито-
пеническая пурпура

ССВО



HELLP-синдром
впервые описан **L.
Weinstein** в **1982** г.



Первые буквы названия обозначают
триаду симптомов:

Н

hemolysis (гемолиз),

ELL

elevated liver enzymes (повышение
уровня печеночных ферментов),

Р

low platelets (уменьшение
количества тромбоцитов).

Частота **HELLP**-синдрома составляет **2–15%** у беременных с артериальной гипертензией (АГ), при тяжелой преэклампсии – эклампсии синдром встречается в **4–12%** случаев и характеризуется высокой материнской (до **75%**) и перинатальной (**79%**) смертностью.

**нарушение
метаболизма
простаноидов
(простациклина)**

**генерализованный
спазм сосудов в
области плаценты**

**повреждение их
эндотелия, активация
тромбоцитов, высвобождение плацентарного тромбопластина**

активация адгезии и агрегации тромбоцитов в микроциркуляторном русле

тромбоцитопения

**образование
сладжей и стаз
микроциркуляции**

**усугубление
артериоспазма,
артериальной
гипертензии**

Обломки оболочек эритроцитов, агрегация и разрушение тромбоцитов способствуют высвобождению тромбоксанов

Пассаж эритроцитов через измененное микроциркуляторное русло

гемолиз

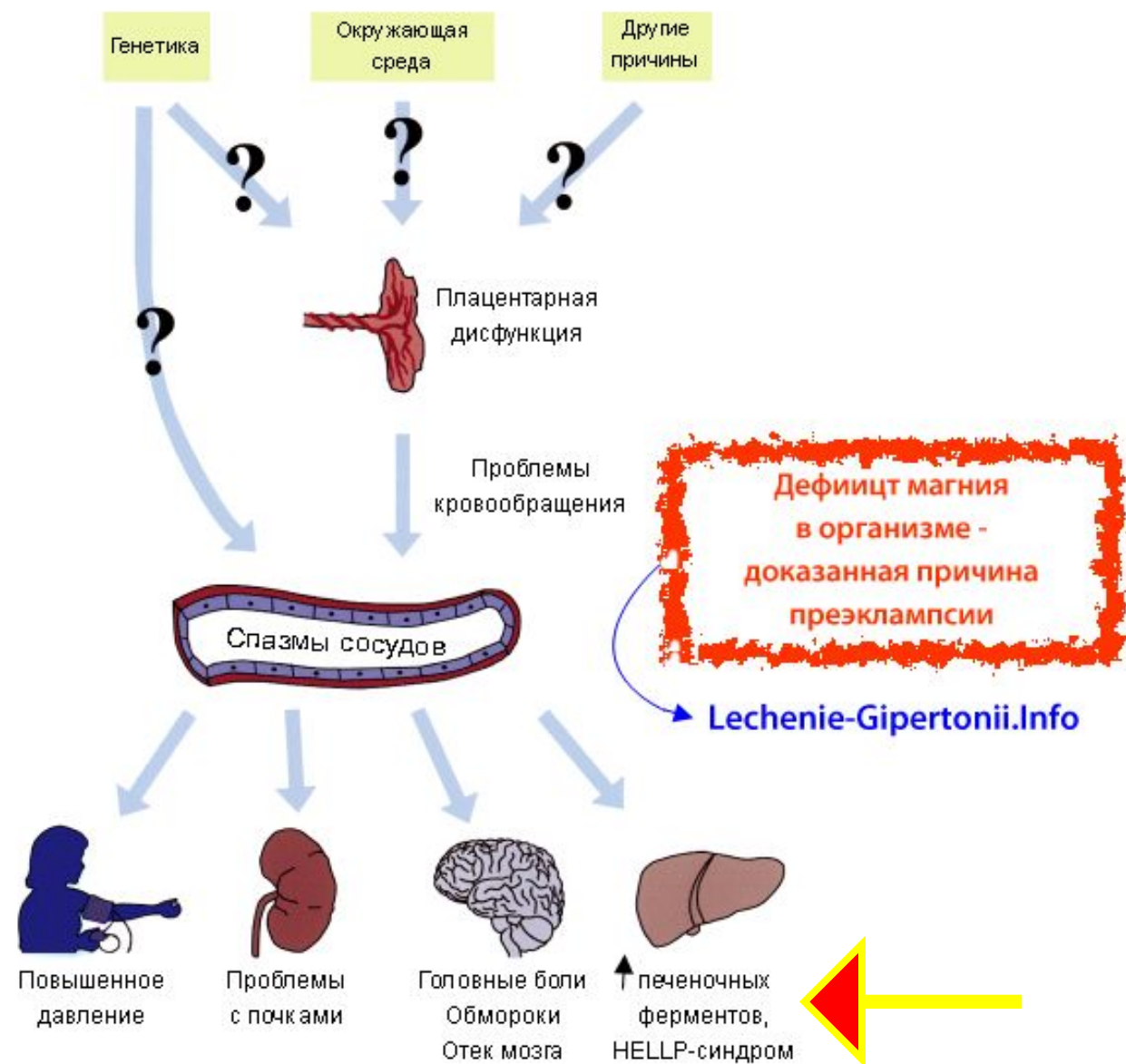
выключением отдельных бассейнов микроциркуляции (главным образом плаценты, печени, почек, мозга) из перфузии

Недостаточная перфузия печени

повреждение и гибели гепатоцитов

развитие очагов некроза паренхимы печени с образованием (до 40%) гематомы под капсулой

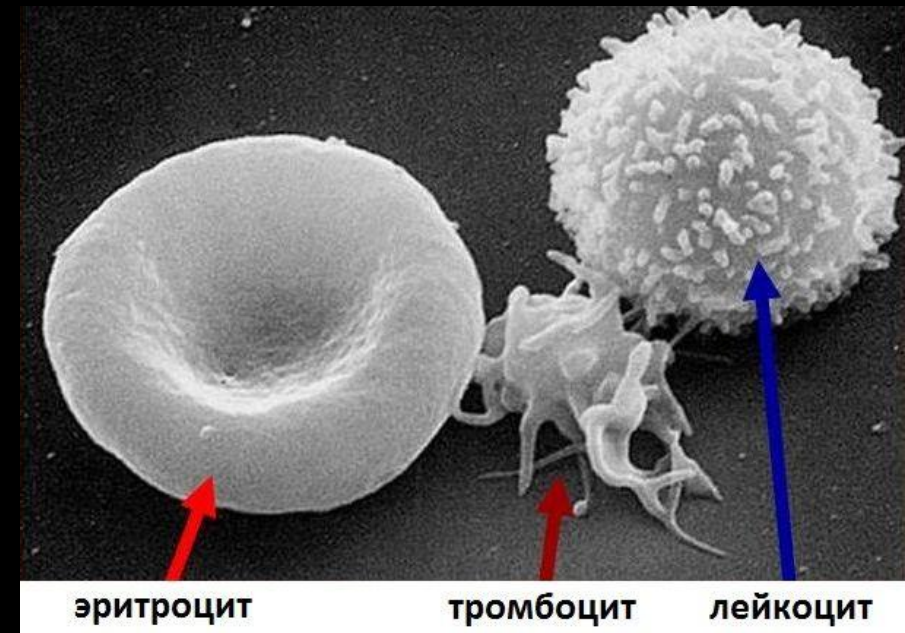
**Повышение
уровня
печеночных
ферментов**



Классификация **HELLP**-синдрома основана на лабораторных показателях

Показатель	Норма при беременности
Эритроциты (RBC)	$3,5 \cdot 10^{12} - 5,6 \cdot 10^{12}$ клеток/л
Гемоглобин (Hb или HGB)	в первом триместре: 112 – 160 г/л во втором триместре: 108 – 144 г/л в третьем триместре: 100 – 140 г/л
Гематокрит (Ht или HCT)	31 – 49 %
Цветовой показатель (ЦП)	0,85 – 1,1
Ретикулоциты (RTC)	0,2 – 1,5 %
Тромбоциты (PLT)	$140 \cdot 10^9 - 400 \cdot 10^9$ клеток/л
Лейкоциты (WBS)	в первом триместре: $4,0 \cdot 10^9 - 9,0 \cdot 10^9$ клеток/л во втором триместре: до $11,0 \cdot 10^9$ клеток/л в третьем триместре: до $15,0 \cdot 10^9$ клеток/л
Нейтрофилы (NE%):	
- палочкоядерные	1 – 6 %
- сегментоядерные	40 – 78 %
Миелоциты (Mie)	
Метамиелоциты (юные)	0 % (допустимо до 3 %)
Лимфоциты (LYM%)	18 – 44 %
Моноциты (MON%)	1 – 11 %
Эозинофилы (EO%)	0 – 5 %
Базофилы (BA%)	0 – 1 %
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ или ESR)	до 45 мм/час (относительная норма до 60 %)

класс 1 – тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9$ /л;
класс 2 – тромбоцитов $50-100 \cdot 10^9$ /л;
класс 3 – тромбоцитов $(100-150) \cdot 10^9$ /л



Клиника

Клиническая картина характеризуется катастрофическим нарастанием симптомов.

Первоначальные

проявления неспецифичны

- головная боль,
- чувство тяжести в голове,
- слабость и утомление,
- мышечные боли в области плеч и шеи,
- нарушения зрения,
- тошнота и рвота (86%),
- боли в животе, чаще локализующиеся в правом подреберье (86%),
- или диффузные выраженные отеки (67%).

Поздние проявления

- кровоизлияния в местах инъекций,
- кровотечения из носа и десен,
- рвота содержимым, окрашенным кровью,
- желтуха и печеночная недостаточность,
- судороги и кома
- разрыв печени (капсулы) с кровотечением в брюшную полость.
- HELLP-синдром может проявиться картиной тотальной отслойки нормально расположенной плаценты, сопровождающейся массивным коагулопатическим кровотечением с быстрым формированием печеночно-почечной недостаточности и отеком легких.
- В послеродовом периоде из-за нарушения гемостаза наблюдаются массивные маточные кровотечения.



Все клинические признаки **HELLP-**синдрома исчезают в течение **5–7** дней и, как правило, **не** повторяются при последующих беременностях.

Успех терапии HELLP-синдрома зависит от своевременной его диагностики во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Несмотря на крайне тяжелое течение патологии, своевременная и в полном объеме начатая патогенетически обоснованная терапия, направленная на устранение гемолиза, тромботической микроангиопатии и полиорганной недостаточности, позволяет улучшить эффективность интенсивного лечения и снизить материнскую смертность с 75 до 24,2–3,4%

Имеется этиопатогенетическая связь между
тромбофилией и акушерскими осложнениями, а также в
исследованиях доказана высокая **эффективность**
антикоагулянтной профилактики при условии ее **!!!раннего!!!**
начала — с преконцепционного периода.

*Спасибо за
внимание!!!*

