

Макацария А.Д.

## Новый взгляд на причины и структуру материнской смертности

Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова

**М**атеринская смертность является важнейшим демографическим показателем, отражающих качество медицинской помощи и уровень социально-экономического развития страны.

Согласно определению ВОЗ материнская смерть – это смерть женщины, наступившая в период беременности или в течение 42 дней после ее окончания от какой-либо причины, связанной с беременностью, отягощенной ею или ее ведением, но не от несчастного случая или случайно возникшей причины.

В докладе о детальном выяснении причин материнских смертей в Англии в 1994–1996 гг. (1998) дается более широкое определение, добавляя категорию «поздней материнской смерти», т.е. смертельные случаи, наступившие спустя 43 дня–1 год после родов, что чрезвычайно важно в связи с широким использованием современных систем поддержания жизни.

В этой связи 43 сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения приняла рекомендацию, в соответствии с которой страны должны рассмотреть вопрос о включении в свидетельство о смерти пунктов, касающихся текущей беременности и беременности в течение года, предшествующего смерти и принять термин «поздняя материнская смерть», которая определяется как смерть женщины от непосредственной акушерской причины или причины, косвенно связанной с ней, наступившая в период, превышающий 42 дня, но не менее чем 1 год после родов.

Показатель материнской смертности выражается как отношение числа случаев смерти матерей от прямых и косвенных причин к числу живорожденных.

**Классификация и причины материнской смертности**

Материнские смерти можно подразделить на три основные группы:

1. Прямые материнские смерти связаны с акушерскими осложнениями (возникшими во время беременности, родов или послеродовым периоде), а также являются результатом вмешательств, ошибок и неправильного лечения или их последствий.

2. Непрямые материнские смерти возникают в результате ранее существовавшей

болезни или болезни, которая возникла во время беременности вне зависимости от прямых акушерских причин, однако ее течение было осложнено физиологическими эффектами беременности.

3. Случайные материнские смерти – это смерти, не связанные с беременностью, ее осложнениями или лечением.

Кроме того, существуют другие классификации, выделяющие предотвратимые и не предотвратимые материнские смерти, а также смерти, связанные с ответственностью врача, больного и его семьи и общества.

Существуют также классификации прямых причин материнских смертей, одна из которых приведена в таблице 1.

С нашей точки зрения имеет значение разделение причин материнской смертности на предотвратимые и не предотвратимые, что позволяет более целенаправленно проводить работу по изучению возможностей по ее предотвращению.

**Современный взгляд на причины и структуру материнской смертности**

С момента формирования акушерства как науки патология гемостаза и как ее следствие ДВС-синдром всегда рассматривались как вторичные нарушения по отношению к основным акушерским осложнениям: гестозам, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (ПОНРП), тромбоэмболиям, септическому шоку. Интенсивное развитие молекулярной медицины в течение последних десятилетий позволило пересмотреть классические взгляды в отношении патологических синдромов в акушерстве и доказать первичный характер нарушений гемостаза в патогенезе акушерских осложнений. С современных позиций тромбофилия представляется интегральным этиопатогенетическим фактором широкого спектра осложнений в общеклинической практике: в акушерстве, в гинекологии, обуславливая осложнения гормональной контрацепции и заместительной

Таблица 1.

**Классификация прямых причин материнских смертей**

Кровотечения (дородовые/послеродовые)	Предлежание плаценты Отслойка плаценты Гипотония матки Приращение плаценты Длительные роды Антенатальная гибель плода Неизвестные причины
Смерти на ранних сроках беременности	Сепсис и индуцированный аборт Сепсис и спонтанный аборт Кровотечение и индуцированный аборт Кровотечение и спонтанный аборт Кровотечение и эктопическая беременность Неизвестные причины
Сепсис	Длительный безводный промежуток Осложненные роды Приращение плаценты Ятрогенные факторы Антенатальная гибель плода
Эклампсия	Презеклампсия
Осложненные роды/разрыв матки	Неправильное предлежание плода Несоответствие размеров таза размерам головки плода Ятрогенные факторы
Внезапная смерть	
Неизвестные причины	

гормональной терапии, бесплодие и неудачи ЭКО, ранние презембрионические потери, в онкологии, являясь не только фактором риска тромботических осложнений, но и существенным фактором роста и метастазирования опухоли. Актуальность проблемы нарушений системы гемостаза связана еще и с их высокой распространенностью: согласно популяционным исследованиям распространенность генетических форм тромбоэмболии и антифосфолипидного синдрома (АФС) в мире составляет от 7 до 15%.

На сегодняшний день доказана ведущая роль материнской тромбофилии в патогенезе целого ряда акушерских осложнений, включая тяжелые формы гестозов, ПОНРП, синдром потери плода, синдром задержки развития плода, тромбоэмболические осложнения. Таким образом, появление все большего количества данных о значении генетических форм тромбофилии и АФС в патогенезе акушерских осложнений, позволяет предположить, что последние являются лишь внешним проявлением, следствием ранее существующих дефектов системы гемостаза. Эти данные требуют пересмотра взглядов на причины и структуру медицинской смертности и позволяют предположить, что тромбофилии и АФС являются ведущей непосредственной причиной медицинской смертности.

Данные последних исследований свидетельствуют о том, что у женщин с осложненным течением беременности мультигенные формы тромбофилии выявляются в 75–100% случаев (Бицадзе В. О., 2003).

Фундаментальные исследования показали, что системное воспаление играет ключевую роль в развитии гораздо большего числа патологических процессов, чем предполагалось раньше. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) возникает не только при сепсисе; неинфекционные причины, в частности иммуноопосредованное поражение органов является мощнейшим стимулом к формированию системного воспаления. Процессы воспаления являются неотъемлемой частью патогенеза атеросклероза, септического шока, антифосфолипидного синдрома. Детальное изучение механизмов и молекулярных основ воспаления позволило рассматривать в рамках ССВО такие осложнения в акушерстве, как гестоз, сепсис, тромбоэмболические осложнения. Последние данные о взаимосвязи метаболического синдрома с возникновением нарушений в системе гемостаза и активацией процессов воспаления позволяют говорить о его роли в развитии акушерской патологии. Неотъемлемой частью патогенеза ССВО является развитие дисбаланса системы ге-

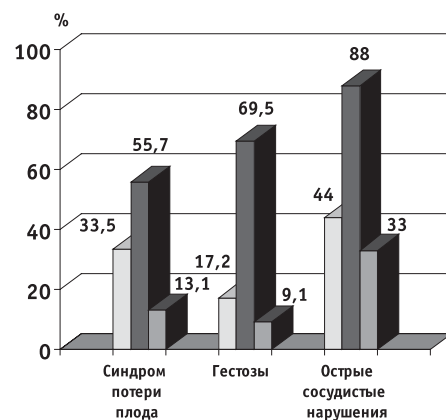
мостаза с активацией процессов коагуляции, угнетением антикоагулянтных механизмов и фибринолиза с развитием ДВС-синдрома, характеризующегося сменой фаз гиперкоагуляции и коагулопатии потребления и развитием геморрагических, тромботических и ишемических повреждений.

Сегодня, говоря об акушерских осложнениях в структуре материнской смертности, мы прежде всего упоминаем гестозы, кровотечения (вследствие ПОНРП, разрывов матки), сепсис, тромбоэмболии. При этом постановка диагноза того или иного осложнения беременности и начало терапии происходит лишь при появлении клинических признаков. Мы считаем, что при таком подходе является и лечится лишь следствие, а не основная причина заболевания, которая формируется намного раньше, чем появляются клинические симптомы. Таким образом, терапия осложненной беременности не может стать успешной до тех пор, пока вместо этиопатогенетической терапии будут применяться лишь симптоматические методы лечения. Знание патогенетических механизмов развития акушерских осложнений позволяет нам утверждать, что в основе формирования акушерских патологий лежат такие универсальные патогенетические механизмы, как антифосфолипидный синдром, ДВС-синдром, метаболический синдром, синдром системного воспалительного ответа, наличие генетических тромбофилий. Рассмотрения акушерской патологии с точки зрения ее патогенетических механизмов требует пересмотреть существующие взгляды на причины материнской смертности и открывает возможности ее ранней диагностики, профилактики и терапии осложнений беременности.

### **Генетические формы тромбофилии и антифосфолипидный синдром как причина материнской смертности**

#### ***Роль генетических форм тромбофилии и антифосфолипидного синдрома в патогенезе гестоза***

Гестоз является тяжелейшим осложнением беременности и занимает лидирующую позицию среди всех причин материнской и перинатальной смертности. Частота гестоза в популяции колеблется от 1,5% до 10% и в среднем составляет 4%. Риск перинатальной смертности при данном заболевании увеличивается в 5 раз. Гестоз занимает 15% в структуре причин преждевременных родов. В период с 1994 по 1999 год частота гестоза возросла на 40%, что, возможно, связано с изменениями демографической обстановки: более поздним вступлением в брак и тенденцией к рождению единственного ребенка.



*Рисунок 1. Частота АФС, мультигенной и комбинированной форм тромбофилии у пациенток с акушерскими осложнениями*

Несмотря на то, что проблеме гестоза во всем мире уделяется пристальное внимание, глобальных изменений в интенсивной терапии гестоза за последние 70 лет не произошло. Современные методы лечения гестоза в большинстве своем носят симптоматический характер и не устраняют причину заболевания. В настоящее время основные усилия направлены на изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития этого тяжелейшего осложнения беременности, и на разработку методов ранней его диагностики и профилактики.

Последние данные свидетельствуют о том, что существенным фактором риска развития гестоза являются наследственные тромбофилии и генетически обусловленная гипергомоцистеинемия. По нашим данным, тромбофилия того или иного генеза выявляется у 80% пациенток с тяжелым гестозом и гестозом средней степени тяжести (Бицадзе В. О., 2003) (таблица 2). Столь высокая частота выявления тромбофилии позволяет рассматривать ее в качестве важнейшего этиопатогенетического фактора развития гестоза.

Циркуляция АФА и скрытые генетически обусловленные тромбофилии предрасполагают не только к развитию макротромбозов, но и являются важнейшим триггером повреждения эндотелия, уменьшения противотромботического потенциала, нарушения тонуса сосудистой стенки, определяющих повышенную чувствительность к прокоагулянтным и провоспалительным стимулам и обуславливающих нарушение микроциркуляции. С позиций тромботических и нетромботических эффектов тромбофилий сегодня объясняются нарушение процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации, рассматриваемые в настоящее время в качестве основной причины развития гестозов и невынашивания беременности.

## ТРОМБОФИЛИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Таблица 2.

### Структура тромбофилий у пациенток с гестозом (Бицадзе В. О., 2003)

Форма тромбофилии	Ретроспективная группа (n=110)*	Проспективная группа (n=80)	Контрольная группа	
			Легкие формы гестозов (n=50)	Физиологическое течение беременности (n=50)
Тромбофилии (всего)	88 (80%)	62 (77,65%)	27 (54%)	8 (16%)
АФА (всего)	19 (17,2%)	13 (16,25%)	5 (10%)	2 (4%)
FV Leiden				
гомозиготная	6 (5,45%)	4 (5%)	–	–
гетерозиготная	12 (10,9%)	8 (10%)	2 (4%)	1 (2%)
Мутация протромбина				
гомозиготная	1 (0,9%)	–	–	–
гетерозиготная	4 (3,64%)	3 (3,75%)	–	–
Мутация MTHFR C677T				
гомозиготная	27 (25%)	22 (27,5%)	7 (14%)	1 (2%)
гетерозиготная	35 (31,8%)	23 (28,75%)	15 (30%)	5 (10%)
Полиморфизм гена PAI-1				
гомозиготный 4G/4G	32 (29,1%)	24 (30%)	6 (12%)	2 (4%)
гетерозиготный 4G/5G	22 (20%)	18 (22,5%)	14 (28%)	6 (12%)
Полиморфизм фибриногена				
гомозиготный	4 (3,6%)	3 (3,75%)	–	–
гетерозиготный	10 (9,1%)	11 (13,75%)	5 (10%)	2 (4%)
Полиморфизм тромбоцитарного рецептора GrIa				
гомозиготный	11 (10%)	8 (10%)	2 (4%)	–
гетерозиготный	19 (17,3%)	12 (15%)	7 (14%)	5 (10%)
Полиморфизм тромбоцитарного рецептора GrIIIa				
гомозиготный	8 (7,73%)	9 (11,25%)	2 (4%)	2 (4%)
гетерозиготный	16 (14,4%)	13 (16,25%)	10 (20%)	6 (12%)
Полиморфизм АПФ				
гомозиготный	12 (10,55)	10 (12,5%)	3 (6%)	1 (2%)
гетерозиготный	17 (16,55)	19 (23,75%)	8 (16%)	5 (10%)
Полиморфизм рецептора ангиотензина II				
гомозиготный	6 (5,5%)	4 (5%)	3 (6%)	2 (4%)
гетерозиготный	7 (6,4%)	6 (7,5%)	4 (8%)	2 (4%)
Мультигенная форма тромбофилии	71 (69,55)	59 (73,5%)	7 (14%)	2 (4%)
АФА+генетическая тромбофилия	10 (9,1%)	6 (7,5%)	–	–
АФА изолированно	9 (8,2%)	7(8,75%)	5(10%)	2(4%)

\* – пациентки с тяжелыми гестозами и гестозами средней тяжести за последние 5 лет.

Многочисленные исследования свидетельствуют о связи между наличием генетической и приобретенной тромбофилии и развитием тяжелых форм гестоза. Dekker et al., обследуя 101 пациентку, перенесшую тяжелые формы гестозов у 16% обнаружил снижение резистентности к активированному протеину С (APC) и у 28,4% – антифосфолипидные антитела (АФА). Townson et al. выявил мутацию FV Leiden у 8,9% беременных с тяжелым гестозом и у 4,2% женщин с фи-

зиологической беременностью. Согласно нашим данным мутация MTHFR C677T, обуславливающая развитие гипергомоцистеинемии, наиболее часто обнаруживается у беременных с гестозом. На сегодняшний день гестозы как клиническое проявление АФС включены в определение термина «антифосфолипидный синдром». По данным Vascko et al. гестоз развивается у 18% беременных с циркуляцией АФА. Сегодня можно утверждать, что тяжелые формы гестоза с

развитием синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности, в том числе и некоторые формы HELLP-синдрома у пациенток с циркуляцией АФА, представляет собой не что иное, как катастрофическую форму АФС, основу патогенеза которой составляет синдром системного воспалительного ответа. Вследствие недостаточной лабораторной диагностики АФС эти случаи не всегда своевременно диагностируются, что объясняет кажущуюся

«экзотичность» катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС). Таким образом, КАФС часто не диагностируется и не применяются рекомендуемые методы терапии. Следует отметить, что летальность при КАФС даже при своевременном лечении чрезвычайно высока и достигает 50%.

Риск возникновения гестоза значительно возрастает при сочетании генетически обусловленных тромбофилий с АФС. Наличие иммунно-обусловленных нарушений в системе гемостаза может усугублять существующую тромбофилию, дополнительно способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, прокоагулянтного состояния, активации системного воспалительного ответа и оксидативного стресса – ключевых патогенетических процессов в формировании гестоза.

Согласно нашим данным, изолированные генетические дефекты системы гемостаза выявляются у 59% женщин с гестозами (у 44% – MTHFR C677T, у 13% 0– FV Leiden, у 2% – Pt G20210A), сочетание АФА и генетически обусловленной тромбофилии – у 10%, а комбинированные генетические дефекты – у 15%.

Ранняя терапия (начиная с фертильных циклов и ранних сроков беременности) с использованием противотромботических препаратов, антиоксидантов и витаминов у пациенток с генетической тромбофилией, АФС, а также комбинированными формами тромбофилии и тромбозами в анамнезе позволяет предупредить развитие не только тромбозов, но и повторных гестозов. Этот эффект, вероятно, связан с влиянием на ранние этапы имплантации плодного яйца, процессы инвазии трофобласта и плацентации: полноценность этих процессов в значительной степени позволяет избежать развитие эндотелиоза, снижения плацентарной перфузии и развития порочного круга патологических процессов, свойственных гестозу.

Таким образом, в свете современных представлений о роли тромбофилий в патогенезе гестоза, можно говорить об определенных резервах в профилактике и лечения гестоза, и таким образом, об эффективных способах сокращения материнской смертности.

### **Генетические тромбофилии и АФС как причина тромбозов и осложнений в акушерстве**

В экономически развитых странах, где за последние несколько десятилетий удалось снизить материнскую смертность от кровотечений, тяжелых форм гестоза и сепсиса, тромбозы и тромботические осложнения вышли на первое место в структуре материн-

ской смертности. Приблизительно одна треть смертельных случаев тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) возникает во время беременности и около двух третей в послеродовом периоде. Около половины смертей, возникающих в послеродовом периоде, происходят в первые 7 дней после родов, остальные 50% – между второй и шестой неделями после родов.

Факторами, предрасполагающими к развитию венозного тромбоза (ВТЭ) во время беременности и в послеродовом периоде являются: возраст женщины, большое количество родов в анамнезе, избыточная масса тела и родоразрешение путем кесарева сечения. К группе риска также относятся женщины после операции по перевязке труб, и получавших эстрогены для подавления лактации.

Беременность сама по себе является состоянием, при котором риск венозных тромбозов увеличивается в 6 раз. Это связано с тенденцией к стазу в результате гормональных и механических причин, а также с состоянием физиологической гиперкоагуляции вследствие повышения уровня факторов свертывания крови. При беременности развивается гиперфибриногенемия, повышение уровня факторов II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, фактора фон Виллебранда, угнетение фибринолиза и уменьшение активности антикоагулянтной системы (развитие резистентности к активированному протеину С (APC), снижение уровня протеина S). Такие изменения в системе гемостаза призваны защитить организм матери от кровопотери при родах. При осложненном течении беременности адаптивное значение этого процесса утрачивается, что приводит к нарушению баланса в системе гемостаза, развитию прокоагулянтного состояния, и, как следствие, системной эндотелиальной дисфункции и системного воспаления. Эти универсальные механизмы лежат в основе патогенеза многих акушерских осложнений, включая тромбозы и тромботические.

Важнейшая роль в возникновении тромбозов принадлежит приобретенным и генетически обусловленным тромбофилиям. Группу высокого риска по развитию тромбозов составляют беременные с отягощенным тромботическим анамнезом, однако стоит помнить, что впервые тромботический эпизод может манифестировать именно во время беременности, когда физиологическая гиперкоагуляция приводит к декомпенсации существовавших бессимптомно дефектов системы гемостаза. Риск развития венозного тромбоза (ВТЭ) зависит от типа тромбофилии и наличия

других факторов риска. Наибольший риск тромботических осложнений связан с дефицитом АТ III. При этом дефекте системы гемостаза риск ВТЭ у беременных при отсутствии лечения составляет 50%. У пациенток с дефицитом протеина С риск ВТЭ при беременности составляет 3–10%, а при дефиците протеина S – до 6%. По данным Hallack et al. резистентность к активированному протеину С выявляется у 78% пациентов, перенесших венозный тромбоз. Основной причиной резистентности к APC является мутация FV Leiden. По данным Gerhard et al. у женщин с эпизодами ВТЭ во время беременности мутация FV Leiden была выявлена в 43,7% случаев. Помимо мутации FV Leiden, важнейшей причиной резистентности к APC является циркуляция АФА. Мутация Pt G20210A выявляется у 16,9% женщин с ВТЭ по сравнению с 1,3% в контрольной группе. При наличии одновременно мутации FV Leiden и Pt G20210A риск развития ВТЭ повышается более чем в 100 раз.

Кроме того, риск ВТЭ значительно увеличивается при сочетании генетических тромбофилий с приобретенными факторами риска венозных тромбозов при беременности (оперативное вмешательство, развитие осложнений беременности, сопровождающихся ДВС-синдромом, ожирение, возраст старше 35 лет, подавление лактации с применением эстрогенов, длительная иммобилизация).

Анализ причин рецидивирующих тромбозов в анамнезе при обследовании беременных женщин (n=29) показал преобладание генетических и комбинированных форм тромбофилии: мутация FV Leiden – у 41% пациенток, АФА – у 14% комбинированные дефекты – в 27% случаев (Макацария А. Д., Бицадзе В. О., 2003) (Рисунок 1).

### **Роль синдрома системного воспалительного ответа, ДВС-синдрома, метаболического синдрома и эндотелиопатии в патогенезе акушерских осложнений**

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) или systemic inflammation response syndrome (SIRS) определяют как неспецифический системный ответ организма на инфекционные агенты и различные неинфекционные экстремальные воздействия: травму, ожоги, ишемию, радиационные повреждения, шоки, цирроз печени, панкреатит, онкологические заболевания, иммунодефициты.

Интересно, что впервые клиническая картина септического шока была описана именно в связи с акушерскими осложнениями. В 1955 г. Williams E. Studdiford (1897–1964), профессор акушерства и гинекологии медицинского университета в Нью-

Йорке, руководитель отделения акушерства и гинекологии в госпитале Bellue в Нью-Йорке, и его ученик Gordon Watkins Doudlas (1921) описали ранее неизвестный синдром, названный ими «плацентарной бактериемией». Они наблюдали 7 женщин, у которых септический аборт осложнился внезапным развитием гипотензии, резистентной к традиционной вазопрессорной терапии. Причем падение давления не было обусловлено массивной кровопотерей. При гистологическом исследовании было выявлено обсеменение плаценты грамотрицательными бактериями. Studdiford и Douglas предположили, что причиной гемодинамических нарушений является поступление эндотоксина из очага инфекции – плаценты – в системный кровоток женщины.

В 1992 г. Чикагская Международная согласительная конференция Американской ассоциации торакальных врачей и общества по лечению больных, находящихся в критическом состоянии (American college of Chest Physicans (ACCP) и Society of Critical Care Medicine (SCCM)), приняла решение об унификации терминологии, касающейся сепсиса и его клинических проявлений. Одним из значимых решений конференции стало введение понятия синдрома системного воспалительного ответа – ССВО (systemic inflammatory response syndrome (SIRS)). Автором термина SIRS является Roger C. Bone.

Новая единая классификация, созданная в 1992 году, выделила следующие состояния: бактериемия, ССВО, сепсис, тяже-

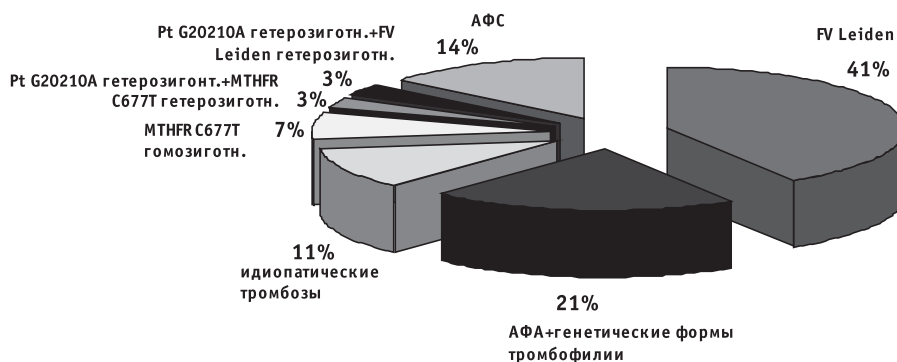


Рисунок 2. Причины рецидивирующих тромбозов во время беременности

лый сепсис, септический шок, синдром полиорганной недостаточности, и дала новый импульс к развитию представлений о генерализованном ответе организма не только как о реакции на инфекционные агенты, но и на неинфекционные повреждающие факторы (таблица 2).

Ключевым звеном развития полиорганной недостаточности при ССВО является повреждение сосудистого эндотелия. Формирование эндотелиальной дисфункции происходит под действием широкого спектра медиаторов воспаления и обуславливает активацию процессов коагуляции, системы комплемента, клеток крови, в первую очередь макрофагов и нейтрофилов. В результате массивного выброса провоспалительных цитокинов происходит непрерывная стимуляция лейкоцитов, макрофагов, их неконтролируемая активация и высвобождение широкого спектра медиаторов воспаления, включая цитокины, фактор активации

тромбоцитов (РАФ), колониестимулирующие факторы, метаболиты цикла арахидоновой кислоты, тромбоксан А2, простагландины, лейкотриены, свободные радикалы кислорода, различные протеазы, которые участвуют в повреждении тканей.

Активация экспрессии лейкоцитарных и эндотелиальных молекул адгезии, продукции хемокинов эндотелиальными клетками способствует миграции клеток крови через сосудистую стенку, что также вносит вклад в прогрессирование тканевых повреждений. Под действием цитокинов происходит избыточная продукция NO, что во многом предопределяет развитие шока. Сочетание повышенной проницаемости сосудистой стенки с практически полным отсутствием тонуса гладкой мускулатуры приводит к развитию рефрактерной гипотензии при септическом шоке.

Под действием провоспалительных цитокинов происходит системная активация процессов коагуляции. В результате обна-

Таблица 2.

### Классификация ССВО

ССВО	<p>Диагноз ССВО устанавливается при наличии двух и более следующих клинических признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>температура &gt; 38,0С или &lt; 36,0С</li> <li>ЧСС &gt; 90 уд./мин</li> <li>частота дыхания &gt;20/мин или PCO2&lt;32 кПа/мл (для больных на ИВЛ)</li> <li>лейкоцитоз &gt; 12*10<sup>9</sup>/л или лейкопения &lt; 4*10<sup>9</sup>/л</li> <li>&gt; 10% юных форм лейкоцитов</li> </ul>
Сепсис	Состояние, при котором наблюдается не менее двух признаков ССВО при наличии инфекционного очага, подтвержденного выделением возбудителя из крови.
Тяжелый сепсис	Сепсис, сопровождающийся появлением полиорганной недостаточности, перфузионными нарушениями (включая лактат-ацидоз, олигурию, острое нарушение психического статуса) и развитием артериальной гипотензии, корригирующихся при применении методов интенсивной терапии.
Септический шок	Тяжелый сепсис, сопровождающийся стойкой гипотензией и перфузионными нарушениями, не поддающимися коррекции путем адекватной инфузионной, инотропной и вазопрессорной терапии. Под сепсис/ССВО – индуцированной гипотензией понимают САД < 90 мм рт. ст. либо снижение САД > чем на 40 мм рт. ст. от исходных показателей в отсутствии других причин гипотензии. Пациенты, получающие инотропные или вазопрессорные препараты, могут не иметь гипотензии, тем не менее, сохраняются признаки гипоперфузионных нарушений и дисфункции органов, которые относятся к проявлениям септического шока.
Синдром полиорганной недостаточности	Нарушение функции двух или более жизненно важных органов у пациентом с тяжелым ССВО, у которых не удается поддерживать гомеостаз без специфических мероприятий интенсивной терапии.

жения прокоагулянтной поверхности субэндотелиального матрикса увеличивается экспрессия тканевого фактора. Избыточная продукция тромбина, PAI, клеточных молекул адгезии способствует вовлечению в патологический процесс тромбоцитарного звена гемостаза. Неотъемлемой частью патогенеза ССВО является ДВС-синдром, характеризующийся сменой фаз гиперкоагуляции и коагулопатии потребления и развитием геморрагических, тромботических и ишемических повреждений.

Прогрессирующие нарушения работы сердечно-сосудистой системы, увеличение проницаемости сосудистой стенки, дефицит ОЦК, неспособность поврежденного эндотелия участвовать в адекватной регуляции сосудистого тонуса, – все это приводит к развитию шока и возникновению дисфункции жизненно важных органов (развитию «шоковых органов»).

Процессы воспаления и коагуляции тесно связаны между собой и играют ключевую роль в развитии многих заболеваний. Активация свертывающей системы в ответ на воспаление служит защитным механизмом с целью ограничения участка повреждения тканей и предупреждения дальнейшего распространения патогенного фактора в организме. В случае системного воспаления этот механизм теряет свое адаптивное значение. Так, при атеросклерозе наблюдается постоянная экспрессия провоспалительных цитокинов макрофагами в составе атеросклеротической бляшки. Эти цитокины активируют коагуляционный ответ и способствуют развитию тяжелых осложнений, таких как атеротромбоз, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия. При сепсисе вследствие неконтролируемого выброса провоспалительных цитокинов происходит генерализованная активация свертывающей системы крови, развивается ДВС-синдром. ДВС-синдром является ключевым фактором, обуславливающим развитие полиорганной недостаточности и смерти при ССВО. В свою очередь, многие компоненты коагуляционного каскада способны стимулировать воспалительный ответ. Таким образом, при ССВО замыкается порочный круг процессов воспаления и коагуляции, которые, действуя в совокупности и взаимно активируя друг друга, формируют тяжелейшую клиническую картину вплоть до развития полиорганной недостаточности.

Исследователем, впервые заявившим о роли ДВС-синдрома в акушерской практике, был американский ученый Donald G. McCaу. В 1953 году он опубликовал работу, в которой впервые предположил о существовании общих этиологических и патофизиологических

механизмов, лежащих в основе развития таких состояний, как эклампсия, билатеральный некроз коркового слоя почек, некроз гипофиза и других остро возникающих осложнений беременности. До этого вышеуказанные осложнения рассматривались по отдельности, вне связи друг с другом. Целью исследования, проведенного McCaу, являлось доказательство того, что в основе нарушений, приводящих к развитию осложнений беременности, лежит внутрисосудистое свертывание и отложение фибриновых депозитов.

Интересно, что ДВС-синдром был описан McCaу в 1965 году у 38-летней женщины с СКВ. Данные анамнеза этой женщины (наличие хореи, поражение митрального клапана, привычное невынашивание беременности) свидетельствуют в пользу вторичного АФС. Через несколько дней после холецистэктомии у данной пациентки развились признаки мультиорганной недостаточности (почечная, сердечная недостаточность, ОРДС, лихорадка) в сочетании с низким уровнем фибриногена, тромбоцитопенией и увеличением протромбинового времени по лабораторным данным. Полиорганная недостаточность стала причиной летального исхода через неделю после оперативного вмешательства. При патологоанатомическом исследовании обнаружили типичные для КАФС проявления тромбоза микрососудистого русла. Таким образом, McCaу наблюдал развитие КАФС и одновременно синдром ДВС, однако в то время о существовании катастрофического АФС известно не было.

В связи с развитием представлений о механизмах воспаления и коагуляции, в последние годы получили широкое распространение взгляды на такие акушерские осложнения, как гестоз, тромбоэмболии, сепсис, как на проявление системного ответа на воспаление и ДВС-синдром.

Так, гестоз в настоящее время рассматривают как системное мультифакториальное заболевание, характеризующееся эндотелиальной дисфункцией, вазоспазмом, активацией окислительных и дефицитом антиоксидантных механизмов, гиперлипидемией и гиперкоагуляцией. По современным представлениям, ключевую роль в патогенезе гестоза играет обусловленная ССВО эндотелиальная дисфункция, которая клинически проявляется классической триадой симптомов: гипертензией, протеинурией и отеками.

Степень активации системного воспалительного ответа определяет выраженность клинической картины: от бессимптомного

становления патологического процесса при сохранении баланса между про- и противовоспалительными медиаторами, формирования тотальной эндотелиальной дисфункции и выраженных клинических проявлений гестоза, вплоть до развития синдрома ДВС и полиорганной недостаточности.

Становление гестоза происходит на ранних сроках беременности: ряд предрасполагающих факторов приводят к нарушению инвазии трофобласта, развитию недостаточности маточно-плацентарного кровотока и ишемии плаценты.

Таким образом, патогенез гестоза включает три основные составляющие:

- 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, еще не до конца изучено. Предполагается, что оксидативный стресс плаценты приводит к активации системного воспаления в организме матери за счет нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов, активации лейкоцитов. Ишемия плаценты, активированные лейкоциты, изменения липидного спектра, гипергомоцистеинемия, характерные для беременных с гестозом, приводят к развитию оксидативного стресса в организме матери, который не отделим от процессов воспаления.

Прогноз при гестозах значительно усугубляется при наличии фоновых нарушений гемостаза, обусловленных генетическими тромбофилиями и антифосфолипидным синдромом. При этом тяжелые формы гестоза нередко представляют собой не что иное как катастрофический антифосфолипидный синдром. Таким образом, связь системных синдромов и их взаимное усиливающее влияние очевидно.

При гестозе происходит постоянная активация тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев системы гемостаза с развитием хронического текущего синдрома ДВС, который является одной из главных причин интравиллезного тромбоза, нарушения маточно-плацентарного кровотока, возникновения фетоплацентарной недостаточности и нарушения функций различных органов. В результате генерализованного спазма ар-

териол и образования тромбоцитарно-фибриновых микротромбов происходит блокада микроциркуляторного русла и нарушение транскапиллярного обмена, развивается гипоксия. Эти процессы приводят к формированию мультиорганных повреждений. Таким образом, диагностика гестоза не отделима от диагностики патологии системы гемостаза. Необходимо проводить развернутое исследование крови (включая определение D-димера, фрагментов протромбина F1+2, комплексов ТАТ, фибринопептида А, В).

Кроме того, ДВС-синдром является ключевым патогенетическим механизмом в развитии таких акушерских осложнений, как кровотечения, ПОНРП, эмболия околоплодными водами, разрыв матки. Важнейшим фактором, способствующим развитию ДВС-синдрома являются предшествующие нарушения в системе гемостаза. Так, по данным Brenner et al. (2000), которые согласуются и с полученными нами данными, ПОНРП связана с генетическими и комбинированными формами тромбофилии. При сочетании субклинических нарушений в системе гемостаза с триггерными факторами (соматические заболевания, инфекция) становится возможным превышение «тромботического порога», происходит неконтролируемая активация процессов коагуляции и воспаления с развитием клинических проявлений ДВС-синдрома тромбогеморрагических осложнений и мультиорганной недостаточности.

Предполагается, что 25–35% населения в западных странах страдают от метаболического синдрома. В возрасте старше 60 лет доля лиц с метаболическим синдромом составляет приблизительно 43%. Комплекс гормональных, метаболических и клинических нарушений, развивающийся в результате снижения чувствительности периферических тканей к инсулину, имеющих место при метаболическом синдроме, является одним из ведущих факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена, патологии репродуктивной системы.

Приоритет в описании метаболического синдрома принадлежит G.M. Reaven, который в 1988 году описал так называемый «синдром X», объединяющий по механизмам возникновения артериальную гипертензию, инсулиннезависимый сахарный диабет, дислипидемию и атеросклероз. Как полагают, именно инсулинрезистентность и компенсирующий ее гиперинсулинизм являются основным патогенетическим звеном развития метаболического синдрома.

Рабочая группа ВОЗ составляющими компонентами метаболического синдрома признала следующий симптомокомплекс (1998):

- висцеральное (абдоминальное) ожирение
- инсулинрезистентность
- гиперинсулинемия
- нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 типа
- артериальная гипертензия
- дислипидемия
- нарушения гемостаза
- гиперурикемия
- микроальбуминурия.

Но в настоящее время понятие метаболического синдрома расширяется. В него стали включать гиперандрогению у женщин, гиперлептинемия, лептинрезистентность, гипертрофию миокард, повышение уровня свободных жирных кислот в крови, синдром апноэ во сне, активизацию симпатической нервной системы, наличие оксидативного стресса, провоспалительный статус, протромботический статус: повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, повышение активности ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). В начале 80-х годов XX века появились данные о метаболических нарушениях у женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Речь идет о развитии гипергликемии, дислипидемии, гипертензии и связанных с ними таких заболеваний, как инсулиннезависимый сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Причем эти заболевания у женщин с СПКЯ манифестируют в относительно молодом возрасте – 3–4 десятилетия жизни. В частности, было показано, что СПКЯ часто сопутствует инсулинрезистентности и, как следствие – компенсаторная гиперинсулинемия независимо от массы тела.

Риск развития гестоза и тромботических осложнений существенно возрастает у женщин с ожирением и метаболическим синдромом. Жировая ткань продуцирует широкий спектр гормонов и медиаторов, участвующих в регуляции процессов коагуляции, воспаления, влияющих на состояние эндотелия. Жировая ткань является источником провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), прокоагулянтных агентов – тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена 1. При ожирении выявляется повышенный уровень С-реактивного белка, что объясняется активацией системного острофазового ответа под действием провоспалительных цитокинов. Таким образом,

при ожирении возникает прокоагулянтное состояние и повышение базальной активности процессов системного воспаления, что обуславливает благоприятный фон для развития эндотелиальной дисфункции и повышенную склонность к тромбозам. Можно утверждать, что ведущими механизмами нарушений в системе гемостаза в патогенезе тромбоэмболических осложнений является метаболический синдром и синдром системного воспалительного ответа.

Таким образом, системные синдромы являются неспецифическими механизмами заболевания, и если генетические тромбофилии, АФС, метаболический синдром часто являются провоцирующими факторами и запускают патологический процесс, универсальными синдромами, лежащими в основе формирования любых патологических процессов, как в акушерстве, так и в общей клинической практике, является ДВС-синдром, синдром системного воспалительного ответа, эндотелиопатия (рис. 2).

### Заключение

Современные представления о механизмах процессов воспаления и коагуляции, о роли генетических форм тромбофилии и антифосфолипидного синдрома в патогенезе акушерских осложнений позволяют нам говорить о том, что акушерская патология является во многом вторичной по отношению к нарушениям в системе гемостаза. Таким образом, если ведущими прямыми причинами материнской смертности являются гестозы, тромбоэмболические осложнения, кровотечения, то истинной причиной перечисленных акушерских осложнений являются генетические и приобретенные тромбофилии. Эти данные позволили нам пересмотреть существующие взгляды на причины и структуру медицинской смертности и утверждать, что ведущими причинами медицинской смертности являются универсальные механизмы, как антифосфолипидный синдром, ДВС-синдром, метаболический синдром, синдром системного воспалительного ответа, эндотелиальная дисфункция, наличие генетических форм тромбофилии, которые лежат в основе формирования акушерской патологии. Это координально меняет не только устоявшиеся понятия о патогенезе причин материнской смертности, но и диктует иные подходы к их профилактике и лечению. Клиницистам необходимо хорошо понимать системные синдромы, механизмы их взаимодействия, однонаправленных эффектов, что определяет формирование патологии беременности. С внедрением в клиническую практику мето-

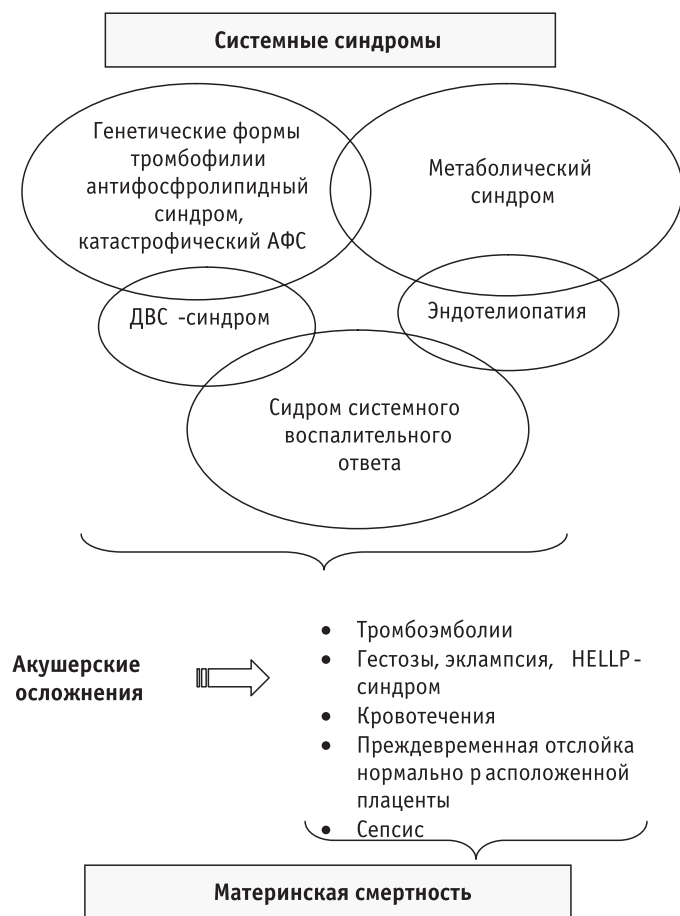


Рисунок 3. Системные синдромы и материнская смертность

дов диагностики АФС и генетических тромбофилий появилась возможность своевременной диагностики и профилактики нарушений системы гемостаза. У всех пациенток с личным и семейным тромботическим анамнезом должен проводиться скрининг на генетические формы тромбофилии и АФС желательно еще до наступления беременности. Проведение профилактики, направленной на предотвращение активации процессов коагуляции и воспаления (антикоагулянты, антиагреганты, антиоксиданты, витамины), как в фертильном цикле, так и во время гестационного процесса, позволяет предотвратить тяжелейшие осложнения беременности, включая акушерские кровотечения, ПОНРП, гестозы, тромбоэмболии, и успешно бороться с материнской и младенческой смертностью. Таким образом, знание системных синдромов позволяет по-новому подойти к патогенезу причин материнской смертности и стратегиями их профилактики, что позволяет во многом говорить о предотвратимости тех причин материнской смертности, которые ранее невозможно было предупредить.

### Литература

1. Макацария А. Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапии в акушерской практике. – М.: «Триада X», 2003. – 904 стр.
2. Макацария А. Д., Бицадзе В.О. Тромбофилитические состояния в акушерской практике. – М.: «РУССО», 2001. – 704 стр.
3. Письмо о материнской смертности в Российской федерации в 2001 году № 2510/10836–02–32// 31 октября 2002 г.
4. Amersfoort E. S., Berkel T. J., Kuiper J. Receptors, Mediators, and Mechanisms Involved in Bacterial Sepsis and Septic Shock Clinical Microbiology reviews. 2003; 16 (3): 379–401.
5. Ben-Meir A, Schenker JG, Ezra Y. Cesarean section upon request: is it appropriate for everybody? J Perinat Med. 2005; 33(2):106–11.
6. Bucala R. Series introduction: molecular and cellular basis of septic shock. Journal of Leukocyte Biology. 2004; 75: 398–402.
7. Bullough C, Meda N, Makowiecka K, Ronsmans C, Achadi EL, Hussein J. Current strategies for the reduction of maternal mortality. BJOG. 2005 Sep;112(9):1180–8.
8. Cate H.. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis. Crit Care Med.

2000, 28 (9), 9–11.

9. Chichester M. When your patient is from the obstetric department: postpartum hemorrhage and massive transfusion. J Perianesth Nurs. 2005 Jun;20(3):167–76.

10. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. Am J Surg. 2005 Sep;190(3):467–73.

11. Guise JM, Hashima J, Osterweil P. Evidence-based vaginal birth after Caesarean section. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2005 Feb;19(1):117–30.

12. Granger J. P., Alexander B. T., Llinas M. T. et al. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. Hypertension, 2001; 38 (2): 718–722.

13. Hofmeyr GJ, Say L, Gulmezoglu AM. WHO systematic review of maternal mortality and morbidity: the prevalence of uterine rupture. BJOG. 2005 Sep;112(9):1221–8.

14. Hutchins E, Grason H, Handler A. FIMR and other mortality reviews as public health tools for strengthening maternal and child health systems in communities: where do we need to go next? Matern Child Health J. 2004 Dec;8(4):259–68.

15. Lopez-Jaramillo P., Casas J.P., Serrano N. Preeclampsia: from epidemiological observations to molecular mechanisms. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2001; 34: 1227–1235.

16. Parham GP, Hicks ML. Racial disparities affecting the reproductive health of African-American women. Med Clin North Am. 2005 Sep;89(5):935–43, 941.

17. Qureshi ZP. Safe motherhood in Africa: achievable goal or a dream? East Afr Med J. 2005 Jan;82(1):1–2.

18. Redman C. W. G., Sargent I. L. Pre-eclampsia, the Placenta and the Maternal Systemic Inflammatory Response-A Review. Placenta. 2003; 24, Suppl. A, Trophoblast Research. 17: 21–27.

19. Sangala V. Safe abortion: a woman's right. Trop Doct. 2005 Jul;35(3):130–3.

20. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet. 2005 Feb 26–Mar 4;365(9461):785–99.

21. Tsu VD. Appropriate technology to prevent maternal mortality: current research requirements. BJOG. 2005 Sep;112(9):1213–8.

22. Wagner M. From caution to certainty: hazards in the formation of evidence-based practice – a case study on evidence for an association between the use of uterine stimulant drugs and amniotic fluid embolism. Paediatr Perinat Epidemiol. 2005 Mar;19(2):173–6.

23. Warnes CA. Pregnancy and pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2004 Dec;97 Suppl 1:11–3.