ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ПРИОБРЕТЕННЫХ ФОРМ ТРОМБОФИЛИИ НА РАННИЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПОТЕРИ И НЕОБЪЯСНИМОЕ БЕСПЛОДИЕ

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА

Рустамова Шохсанам Марат кизи

АННОТАЦИЯ

Тромбофилические состояния представляют собой неоднородную группу нарушений системы гемостаза, способных изменять процессы микроциркуляции, тромбообразования и сосудистого взаимодействия в период имплантации и раннего развития беременности. В последние годы особое внимание уделяется возможной связи наследственных и приобретенных форм тромбофилии с ранними репродуктивными потерями и случаями бесплодия, при которых после стандартного обследования не выявляется очевидная причина. Наиболее доказанная клиническая взаимосвязь существует между антифосфолипидным синдромом и патологией беременности, тогда как значение наследственных тромбофилий в развитии ранних репродуктивных потерь остается неоднозначным.

Целью настоящей работы является анализ роли генетических и приобретенных форм тромбофилии в структуре ранних репродуктивных потерь и необъяснимого бесплодия, а также определение рационального диагностического подхода к пациенткам данной группы. Рассмотрены основные механизмы влияния нарушений гемостаза на имплантацию, плацентацию и раннее развитие беременности. Особое внимание уделено антифосфолипидному синдрому, а также наследственным вариантам тромбофилии, включая фактор V

Leiden и мутацию протромбина G20210A.

Показано, что выявление тромбофилического состояния должно основываться на индивидуальной оценке клинического и семейного анамнеза, характера репродуктивных потерь и наличия дополнительных факторов риска тромбозов. Рутинное обследование всех женщин с бесплодием или повторными ранними потерями беременности на наследственную тромбофилию не имеет достаточного доказательного обоснования. Персонализированный подход позволяет избежать необоснованного назначения антикоагулянтной терапии и одновременно своевременно выявлять пациенток с клинически значимым антифосфолипидным синдромом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Тромбофилия; наследственная тромбофилия; приобретенная тромбофилия; антифосфолипидный синдром; ранние репродуктивные потери; привычное невынашивание беременности; необъяснимое бесплодие; имплантация; плацентация; гемостаз; антифосфолипидные антитела; фактор V Leiden.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ранние репродуктивные потери являются значимой проблемой современной акушерско-гинекологической практики. Повторное прерывание беременности оказывает существенное физическое и психологическое воздействие на женщину и одновременно требует поиска потенциально корригируемых причин. Одним из направлений такого поиска является оценка нарушений гемостаза.

Тромбофилия характеризуется повышенной склонностью организма к формированию тромбов. В зависимости от происхождения выделяют наследственные и приобретенные формы. К наследственным вариантам относятся генетически обусловленные изменения факторов свертывания и естественных антикоагулянтных механизмов. К приобретенным состояниям

относится прежде всего антифосфолипидный синдром, при котором аутоантитела взаимодействуют с компонентами клеточных мембран и белками плазмы, участвующими в системе гемостаза.

Репродуктивная система обладает сложной сосудистой сетью, а успешное наступление и сохранение беременности требуют адекватного кровоснабжения эндометрия и формирующейся плаценты. Теоретически нарушения коагуляции могут влиять на процессы имплантации, трофобластической инвазии и плацентации. Однако наличие биологического механизма не всегда означает доказанную причинно-следственную связь.

Именно поэтому проблема тромбофилии при бесплодии и ранних репродуктивных потерях требует дифференцированного подхода. Современные рекомендации подчеркивают необходимость отличать состояния с доказанной клинической значимостью от лабораторных находок, которые не должны автоматически рассматриваться как причина репродуктивной патологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить потенциальную роль наследственных и приобретенных форм тромбофилии в патогенезе ранних репродуктивных потерь и необъяснимого бесплодия, а также определить рациональные подходы к диагностике и ведению пациенток с учетом современных принципов доказательной репродуктивной медицины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ современных научных публикаций и клинических рекомендаций, посвященных взаимосвязи тромбофилических состояний с ранними репродуктивными потерями, повторным невынашиванием беременности и нарушениями имплантации.

При формировании диагностического подхода учитывались репродуктивный и акушерский анамнез, наличие эпизодов венозных или

артериальных тромбозов, семейная история тромботических заболеваний, характер предыдущих беременностей, возраст пациентки и сопутствующие факторы риска.

Особое внимание уделялось диагностике антифосфолипидного синдрома посредством определения волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и антител к β2-гликопротеину I. При наличии клинических показаний вопрос об исследовании наследственных форм тромбофилии рассматривался индивидуально.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние тромбофилии на репродуктивную функцию может быть связано с несколькими патофизиологическими механизмами. Нарушение равновесия между прокоагулянтными и антикоагулянтными факторами потенциально может изменять локальную микроциркуляцию в эндометрии и плацентарной ткани.

В период имплантации эмбриона происходит интенсивное взаимодействие между трофобластом, эндометрием, иммунными клетками и сосудистой системой. Формирование полноценного плацентарного кровообращения требует контролируемой инвазии трофобласта и перестройки маточных сосудов. Теоретически локальные тромботические процессы могут препятствовать этим изменениям.

Однако современные данные показывают, что механизм репродуктивных потерь является значительно более сложным. Генетические аномалии эмбриона, возраст женщины, анатомические изменения матки, эндокринные нарушения, иммунологические факторы и инфекции могут иметь самостоятельное или сочетанное значение.

Поэтому выявление определенного генетического варианта, связанного с тромбофилией, не следует автоматически интерпретировать как установленную причину бесплодия или потери беременности.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ТРОМБОФИЛИИ

К наиболее известным наследственным тромбофилическим состояниям относятся мутация фактора V Leiden, мутация протромбина G20210A, дефицит антитромбина, дефицит протеина С и дефицит протеина S.

Фактор V Leiden связан с резистентностью фактора V к активированному протеину С и вследствие этого может повышать склонность к венозному тромбозу. Мутация протромбина G20210A может сопровождаться повышением уровня протромбина и увеличением тромботического риска.

С научной точки зрения эти состояния представляют интерес при изучении осложнений беременности. Однако связь наследственной тромбофилии непосредственно с повторными ранними потерями беременности остается менее убедительной, чем связь антифосфолипидного синдрома с определенными акушерскими осложнениями.

Согласно рекомендациям ESHRE, рутинное обследование женщин с повторными потерями беременности на наследственную тромбофилию не рекомендуется, за исключением ситуаций, когда имеются дополнительные факторы риска тромбоэмболии или исследование проводится в рамках научных программ.

ПРИОБРЕТЕННЫЕ ФОРМЫ ТРОМБОФИЛИИ И АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Наиболее клинически значимой приобретенной формой тромбофилии в контексте репродуктивной медицины является антифосфолипидный синдром.

Антифосфолипидный синдром представляет собой аутоиммунное состояние, характеризующееся сочетанием определенных клинических проявлений и стойкого наличия антифосфолипидных антител. Он может проявляться венозными или артериальными тромбозами и акушерскими осложнениями.

При беременности патологические процессы при антифосфолипидном синдроме могут включать нарушения функции трофобласта, активацию эндотелия, взаимодействие с системой комплемента и изменения коагуляции. В результате может нарушаться нормальное формирование плацентарного кровообращения.

Именно поэтому антифосфолипидный синдром имеет особое место в диагностическом алгоритме женщин с повторными потерями беременности.

ESHRE рекомендует после двух потерь беременности проводить обследование на антифосфолипидные антитела, прежде всего волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипину IgG/IgM; определение антител к β2-гликопротеину I также может рассматриваться.

ТРОМБОФИЛИЯ И НЕОБЪЯСНИМОЕ БЕСПЛОДИЕ

Необъяснимое бесплодие диагностируется после исключения основных известных причин нарушения фертильности. В таких случаях предполагается наличие функциональных или молекулярных нарушений, которые невозможно выявить стандартными методами обследования.

Поскольку процессы имплантации и ранней плацентации зависят от состояния сосудистой системы эндометрия, тромбофилия рассматривалась как один из возможных факторов снижения репродуктивного потенциала.

Тем не менее существующих данных недостаточно для того, чтобы считать наследственную тромбофилию самостоятельной причиной необъяснимого бесплодия у большинства пациенток. Более обоснованным является индивидуальный подход, при котором оцениваются клинические признаки тромботической предрасположенности и другие факторы риска.

Современные рекомендации по повторным имплантационным неудачам также указывают, что роль наследственной и приобретенной тромбофилии в этих состояниях остается спорной, а обследование преимущественно следует

ориентировать на женщин с соответствующим клиническим или семейным анамнезом.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Рациональное обследование пациентки должно начинаться не с широкого лабораторного скрининга, а с тщательного сбора анамнеза.

На первом этапе оцениваются количество и сроки предыдущих репродуктивных потерь, наличие тромбозов в анамнезе, семейные случаи венозной тромбоэмболии, осложнения предыдущих беременностей и другие клинические факторы.

На втором этапе исключаются наиболее частые причины ранних репродуктивных потерь. Оцениваются анатомические особенности матки, состояние эндокринной системы и другие факторы в соответствии с клинической ситуацией.

На третьем этапе при наличии показаний проводится обследование на антифосфолипидный синдром.

На четвертом этапе вопрос о тестировании на наследственную тромбофилию решается индивидуально. Такой подход позволяет уменьшить количество ненужных лабораторных исследований и избежать неправильной интерпретации генетических вариантов.

Необходимо подчеркнуть, что лабораторный результат должен интерпретироваться только в совокупности с клиническими данными. Сам факт выявления генетического варианта не всегда означает наличие клинически значимого заболевания.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Лечение должно зависеть от конкретного типа тромбофилического состояния и клинической ситуации.

При антифосфолипидном синдроме с акушерскими проявлениями антитромботическая терапия может иметь доказанное клиническое значение. В рекомендациях ESHRE для женщин, соответствующих лабораторным критериям антифосфолипидного синдрома и имеющих три или более потери беременности, рассматривается применение низких доз аспирина начиная с периода до зачатия в сочетании с профилактической дозой гепарина после наступления беременности.

При наследственной тромбофилии назначение антикоагулянтной терапии исключительно с целью профилактики повторных потерь беременности не должно быть автоматическим. Согласно ESHRE, профилактическое антитромботическое лечение у женщин с наследственной тромбофилией и повторными потерями беременности не рекомендуется без других показаний, например необходимости профилактики венозной тромбоэмболии, либо вне научных исследований.

При необъяснимых репродуктивных потерях применение низких доз аспирина или гепарина без подтвержденного антифосфолипидного синдрома также не имеет достаточной доказательной основы для рутинного назначения.

Таким образом, лечение должно быть направлено не на сам факт обнаружения лабораторного маркера, а на клинически значимое состояние.

ПРАКТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ

Для пациенток с ранними репродуктивными потерями и подозрением на тромбофилию целесообразно использовать следующий алгоритм:

1. Сбор подробного акушерского и тромботического анамнеза.
2. Оценка семейной истории венозных и артериальных тромбозов.
3. Анализ количества и сроков предыдущих беременностей и репродуктивных потерь.

4. Исключение анатомических, эндокринных и других распространенных причин репродуктивных потерь.

5. Исследование на антифосфолипидные антитела при наличии показаний.

6. Индивидуальное решение вопроса о диагностике наследственной тромбофилии.

7. Генетическое консультирование при выявлении клинически значимых наследственных вариантов.

8. Оценка индивидуального риска венозной тромбоэмболии.

9. Назначение антитромботической терапии только при наличии соответствующих клинических показаний.

10. Динамическое наблюдение пациентки при планировании беременности и в период гестации.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Практическая значимость комплексного подхода заключается в возможности дифференцировать пациенток с действительно клинически значимыми тромбофилическими состояниями и женщин, у которых выявление отдельного лабораторного маркера не имеет самостоятельного диагностического значения.

Особое значение имеет профилактика необоснованной антикоагулянтной терапии. Применение антикоагулянтов связано с риском кровотечений и требует четкого определения показаний.

В то же время своевременное выявление антифосфолипидного синдрома имеет принципиальное значение, поскольку данное состояние связано с акушерскими осложнениями и требует специализированного ведения беременности.

Таким образом, современная стратегия должна основываться на принципах персонализированной медицины и доказательного подхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетические и приобретенные формы тромбофилии представляют собой неоднородную группу состояний, потенциально способных влиять на репродуктивные процессы. Наиболее убедительная клиническая связь с акушерской патологией установлена для антифосфолипидного синдрома, тогда как роль наследственной тромбофилии в развитии ранних репродуктивных потерь и необъяснимого бесплодия остается неоднозначной.

Тромбофилию не следует рассматривать как универсальное объяснение бесплодия или повторного невынашивания беременности. Диагностика должна основываться на клинической ситуации, анамнезе и наличии факторов риска.

У женщин с повторными репродуктивными потерями особое внимание необходимо уделять исключению антифосфолипидного синдрома. Рутинное обследование всех пациенток на наследственные формы тромбофилии не имеет достаточного доказательного обоснования.

Рациональная диагностика позволяет избежать гипердиагностики и необоснованного применения антикоагулянтов, одновременно обеспечивая своевременное выявление пациенток, которым действительно требуется специализированная профилактика и лечение.

Таким образом, дальнейшее изучение взаимодействия системы гемостаза, эндометрия, трофобласта и иммунных механизмов является перспективным направлением репродуктивной медицины. Необходимы дополнительные проспективные исследования для уточнения роли отдельных генетических вариантов тромбофилии в патогенезе бесплодия и ранних репродуктивных потерь.

ЛИТЕРАТУРА

1. ESHRE Guideline Group on Recurrent Pregnancy Loss. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Human Reproduction Open. 2018;2018(2):hoy004.

2. ESHRE Guideline Group on Recurrent Pregnancy Loss. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Human Reproduction Open. 2023;2023(1):hoad002.

3. ESHRE Guideline Group. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. Human Reproduction Open. 2023;2023(3):hoad023.

4. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2006;4(2):295–306.

5. American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertility and Sterility.

6. Skeith L., Carrier M., Kaaja R., et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with thrombophilia. Blood.

7. Middeldorp S. Thrombophilia and pregnancy complications: cause or association? Journal of Thrombosis and Haemostasis.

8. American Society of Hematology. Guidelines for management of venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood Advances.

9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Recurrent miscarriage, investigation and treatment. Green-top Guideline.

10. ESHRE. Recurrent Pregnancy Loss: evidence-based recommendations for investigation and management.