

Л.А. Озолия, С.Б. Керчелаева,  
И.А. Лапина, О.В. Макаров

# ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ



20 лет с Вами  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

Л.А. Озолия, С.Б. Керчелаева,  
И.А. Лапина, О.В. Макаров

# **ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ**



**Москва**  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
2015

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений .....	6
Введение .....	8
<b>Глава 1. Причины внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования .....</b>	<b>11</b>
Классификация факторов эндотелиальной дисфункции .....	13
Генетические причины тромбофилии .....	19
Тромбофилии, вызванные комбинированными аномалиями генов .....	37
Антифосфолипидный синдром .....	64
Приобретенные нарушения функционального состояния гемостаза .....	81
<b>Глава 2. Современные методы диагностики предтромботических состояний и венозных тромбозов .....</b>	<b>96</b>
Современные методы диагностики предтромботических состояний .....	96
Диагностика венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии при беременности .....	120
<b>Глава 3. Ведение беременности, родов, послеродового периода при венозных тромбоэмболических осложнениях .....</b>	<b>135</b>
Варикозная болезнь нижних конечностей .....	136
Тромбофлебит поверхностных вен .....	139
Тромбоз глубоких вен .....	145
Тромбоэмболия легочной артерии .....	155
<b>Глава 4. Особенности гистологического исследования и электронной микроскопии плаценты у пациенток с венозными тромбоэмболическими осложнениями .....</b>	<b>165</b>
<b>Глава 5. Клиническая характеристика новорожденных от матерей с венозными тромбоэмболическими осложнениями .....</b>	<b>176</b>
Новорожденные от матерей с тромбофлебитом поверхностных вен .....	176
Новорожденные от матерей с тромбозом глубоких вен .....	177

Новорожденные от матерей с тромбоэмболией легочных артерий . . . . .	179
Новорожденные от матерей с наследственными и приобретенными формами тромбофилии . . . . .	180
<b>Глава 6. Профилактика тромбозов в акушерстве . . . . .</b>	<b>186</b>
Выделение группы риска . . . . .	188
Исследование состояния свертывающей системы крови . . . . .	191
Выявление генетической патологии системы гемостаза . . . . .	192
Выявление антител к фосфолипидам . . . . .	192
Неспецифическая профилактика . . . . .	194
Специфическая профилактика . . . . .	196
Профилактика тромбозов с использованием дезагрегантов и симптоматических средств . . . . .	202
Профилактика тромбозов низкомолекулярным гепарином . . . . .	204
Профилактика тромбозов с применением ингаляций нефракционированного гепарина . . . . .	208
Профилактика тромбозов у пациенток с наличием антител к фосфолипидам . . . . .	209
Профилактика тромбозов при генетической патологии системы гемостаза . . . . .	210
<b>Глава 7. Профилактика венозных тромбозов в гинекологии . . . . .</b>	<b>213</b>
Выделение группы риска . . . . .	215
Исследование состояния системы гемостаза . . . . .	217
Выявление генетической патологии системы гемостаза . . . . .	218
Определение антител к фосфолипидам . . . . .	219
Определение адекватности венозного кровотока . . . . .	219
Методы профилактики тромбозов в гинекологии . . . . .	221
Профилактика низкомолекулярным гепарином . . . . .	228
Профилактика тромбозов нефракционированным гепарином . . . . .	230
Применение ингаляций гепарина . . . . .	232
Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме . . . . .	237
Профилактика тромбозов при генетической патологии системы гемостаза . . . . .	238

---

Профилактика тромбозов при гипергомоцистеинемии .....	239
<b>Заключение</b> .....	241
<b>Список литературы</b> .....	246
<b>Предметный указатель</b> .....	254

akusher-lib.ru

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♦	— обозначение торговых наименований лекарственных средств
АВР	— активированное время рекальцификации
АДФ	— аденозиндифосфат
АКЛ	— антитела к кардиолипинам
АКЛ-IgG	— антитела к кардиолипину-иммуноглобулин G
АКЛ-IgM	— антитела к кардиолипину-иммуноглобулин M
АМА	— антимитохондриальные антитела
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АТ-III	— антитромбин III
АФС	— антифосфолипидный синдром
АФА	— антифосфолипидные антитела
АФЛ	— антитела к фосфолипидам
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
БЛПРВ	— биологическая ложноположительная реакция Вассермана
ВА	— волчаночный антикоагулянт
ВТЭО	— венозные тромбоэмболические осложнения
ГГЦ	— гипергомоцистеинемия
ГПЭ	— гиперплазия эндометрия
ГЦ	— гомоцистеин
ДВС	— синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
ЗГТ	— заместительная гормонотерапия
ИТ	— индекс тромбофилии
ИЧГ	— индекс чувствительности крови к гепарину
ИТП	— индекс тромбодинамического потенциала
ИФМ	— иммуноферментный метод
ИФА	— иммуноферментный анализ
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
МНО	— международное нормализованное отношение
НМГ	— низкомолекулярный гепарин
НФГ	— нефракционированный
ПДФ	— продукты деградации фибрина и фибриногена
ПТИ	— протромбиновый индекс
ПН	— плацентарная недостаточность
ПЦР	— полимеразная цепная реакция

РКМФ	— растворимые комплексы мономеров фибрина
РИКГ	— ретроградная илеокавография
РКМФ	— растворимые комплексы мономеров фибрина
СЗРП	— синдром задержки роста плода
СКВ	— системная красная волчанка
ТАТ	— тромбин-анти тромбин
ТГВ	— тромбоз глубоких вен
ТМ	— тромбомодулин
ТЦС	— тромбоз церебральных синусов
ТЭГ	— тромбоэластограмма
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ТЭО	— тромбоэмболические осложнения
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФАТ	— фактор активации тромбоцитов
ФЭ	— фосфотидилэтаноламин
ЭхоКГ	— эхокардиография
АРС	— активированный протеин С
АРС-R	— резистентность к активированному протеину С
$\alpha\beta_2$ -ГП1	— антитела к $\beta_2$ -гликопротеину 1
$\alpha\beta_2$ -ГП1-IgG	— антитела к $\beta_2$ -гликопротеину 1 иммуноглобулину G
$\alpha\beta_2$ -ГП1-IgM	— антитела к $\beta_2$ -гликопротеину 1 иммуноглобулину M
Factor Leiden	— мутация фактора V
HELLP-синдром	— Hemolysis (гемолиз), Elevated Liver (повышение печеночных ферментов), Low Platelet (тромбоцитопения)
HPLC	— высокоэффективная жидкостная хроматография
k	— тромбоэластографическая константа
ma	— максимальная амплитуда (показатель ТЭГ)
MTNFR	— метилентетрагидрофолатредуктаза

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы венозных тромбозов и тромбоемболий в практическом здравоохранении обусловлена их значимостью как осложнения, которое может стать непосредственной причиной смерти. В здоровом организме при активации свертывающей системы крови одновременно активируется антикоагулянтная и фибринолитическая системы, что препятствует закупорке сосуда кровяными сгустками. Причины тромбоза были описаны немецким патологом Р. Вирховым уже полтора столетия назад. За прошедшие годы раскрыты основы составляющих компонентов предложенной им триады и установлено, что при дисбалансе в системе гемостаза и снижении активности фибринолитической системы образующийся в кровяном русле фибрин не лизируется, что приводит к росту кровяного сгустка, образованию тромба, нарушению кровообращения. Эмболия — это отрыв тромба или его части от места образования и перенос током крови с последующей закупоркой другого, меньшего по диаметру, сосуда. Эмболами могут стать не только тромб или его часть, но и фрагменты атероматозных бляшек, капли жира (желтого костного мозга при переломе костей), частички опухолей. Описаны также воздушная эмболия и эмболия околоплодными водами. Наиболее часто в практическом здравоохранении приходится встречаться с тромбоемболией. В зависимости от места образования тромбозы подразделяют на артериальные, венозные и сердечные. В зависимости от места фиксации эмбола различают эмболию большого и малого круга кровообращения, а также сердечные эмболии. Тромбоз сопровождает и осложняет многие заболевания и патологические состояния: онкологические заболевания, гипертоническую болезнь, атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, варикозную болезнь нижних конечностей, ожоги, гинекологические заболевания, любые оперативные вмешательства, акушерские осложнения, ряд инфекционных заболеваний. Вариантом артериального тромбоза является инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга и других жизненно важных органов. Установлено, что причиной смерти 1 из 1000 человек на Земле является тот или иной вариант тромбоза.

Повышенная склонность организма к тромбогенезу (тромботическая болезнь, или тромбофилия) может возникать на фоне интенсивного курения, при длительном применении гормональной контрацепции и некоторых других лекарственных препаратов. Однако в связи с отсутствием ярких клинических проявлений тромботическая болезнь все еще редко диагностируется до возникновения локальных



тромбов в артериальном или венозном русле, не всегда врач имеет тромботическую настороженность и проводит профилактические мероприятия для предотвращения возникновения данных осложнений. Следовательно, повышение тромботической настороженности врача может способствовать профилактике тромбоза магистральных сосудов, инфаркта миокарда, инсульта головного мозга, нарушений функции других жизненно важных органов, обусловленных тромботическими процессами и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови. Своевременная диагностика тромботической болезни и выявление клинических факторов риска для возникновения тромбоза на всех этапах ведения больных является основой целенаправленной профилактики возникновения тромбозов и тромбоемболий различной локализации.

В последние годы во многих странах отмечен рост венозных тромбоемболических осложнений при различных заболеваниях, в том числе при патологическом течении беременности, родов, послеродового периода, а также у гинекологических больных. В европейских странах удельный вес тромбозов и эмболий в структуре материнской смертности составляет от 8% (Германия), 15% (Швеция) до 26,3% (Швейцария). И, несмотря на высокий уровень развития здравоохранения, тромбоемболические осложнения являются одной из наиболее частых причин материнской смертности в таких странах, как Япония (1 место), Франция, Турция (2 место), США (3 место). В России смертность от тромбоемболических осложнений колеблется от 1,5 до 2,7 на 10 000 родов, и в структуре материнской смертности тромбоемболические осложнения варьируют от 2,8 до 18,3%. В начале XXI в. значительного снижения венозных тромбоемболических осложнений пока не наблюдается.

Высокий процент венозных тромбозов характерен для операций на органах брюшной полости вообще, особенно высок процент данных осложнений среди онкологических больных. Частота послеоперационных тромбозов в отсутствие применения специфической профилактики, выявляемых методами радиоиндикации и флебографии, достигает, по данным различных авторов, 20–50% и более. Нередко тромбофлебиты и флеботромбозы являются первыми симптомами скрыто протекающего и невыявленного роста злокачественной опухоли, на многие месяцы опережающими клинические проявления новообразования. Течение венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) в таких случаях имеет ряд особенностей: процесс склонен к мигрированию и рецидивированию, эффект от применения антикоагулянтов невелик, часты эмболии.

Тромбоз коронарных и церебральных артерий — одна из ведущих причин смертности в Европе и США. Многие исследователи отмечают, что смертность от ишемической болезни сердца и патологии сосудов головного мозга, при которых посмертные тромбы обнаруживают в 80–90% случаев, в промышленно развитых странах составляет 40–45% от общей смертности населения.

Основная цель книги — ознакомить практических врачей с новыми теоретическими положениями, помогающими осмыслить причины возникновения венозных тромбозов в акушерстве и у гинекологических больных, находящихся под амбулаторным наблюдением или получающих лечение в стационаре, представить современные методы диагностики предтромботических состояний и уже развившихся тромбозов, осветить особенности ведения больных при возникновении данных осложнений, а также возможности прогнозирования тромбозов и их профилактики.

# Глава 1

---

## Причины внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования

Изучение проблемы повышенного тромбообразования остается одной из актуальнейших тем современной медицины. Развитие фундаментальной науки, совершенствование методов диагностики и лечения открывают перед нами новые возможности для оказания своевременной высокотехнологичной помощи нашим пациентам.

Работа Р. Вирхова в 1856 г. положила начало изучению проблемы тромбоза и впервые обосновала этиопатогенез его развития: замедление скорости кровотока, изменение состава крови, повреждение сосудистой стенки любой этиологии. Дальнейшее развитие учения о тромбозе показало, что компоненты триады Вирхова отнюдь не равнозначны и значение каждого перечисленного фактора до сих пор является предметом дискуссии.

**Повреждения стенки сосудов** могут быть структурными [травматическими, воздействия провоспалительных цитокинов, эндотоксинов, компонентов клеточной стенки бактерий, иммунных комплексов, атерогенных стимулов, таких как липопротеины низкой плотности (ЛПНП), холестерин, гомоцистеин (ГЦ)], и функциональными, обусловленными нарушением клеточного метаболизма, истоще-

нием энергетических запасов, ингибированием отдельных функциональных систем сосудистой стенки, в частности ее антитромбогенной активности. Повреждение стенок сосудов неизбежно во время операций, в процессе родов. Вместе с тем венозные тромбозы, как впервые отметили М. Ферстрате и Ж. Фермилен (1986), могут возникать и в сосудах с анатомически неизменной стенкой при замедлении в них кровотока, с чем приходится сталкиваться при беременности, а также при росте опухоли, что подтверждается многочисленными современными исследованиями в данной области (Zwicker J.I. et al., 2010; Jain S., Harris J. et al., 2010). Под функциональным повреждением стенки сосудов понимают снижение ее антитромбогенной активности: антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической. Антитромбогенная активность стенки сосудов снижена у больных сахарным диабетом, гипертонической болезнью, злокачественными новообразованиями, при действии на организм экстремальных факторов (Panza J.A., 1993; Calles-Escandon J., Cipolla M., 2001).

Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферацию, миграцию клеток крови в сосудистую стенку и, наконец, сосудистый тонус.

В связи с этим был введен термин эндотелиальной дисфункции как нарушение баланса между медиаторами, способствующими нормальному функционированию эндотелия и обеспечивающими оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов (Айлмазян Э.К., Баранов В.С., 2002).

Кроме того, в течение последних 30 лет функции эндотелия придается значение нейроэндокринного органа, диффузно рассеянного по всем тканям (Furchgott R.F., Zawadzki J.V., 1980).

После открытия простаглицина (Monocada S., 1977) — мощного сосудорасширяющего и антиагрегационного агента, синтезируемого в эндотелии, стало понятно, что при помощи различных веществ эндотелий может изменять тонус подлежащей гладкой мускулатуры. Однако подлинная революция произошла в 1980 г., когда R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki опубликовали в журнале «*Nature*» статью о факторе релаксации эндотелия, и данное открытие впоследствии было удостоено Нобелевской премии (1998 г.). В 1987 г. S. Monocada блестяще доказал природу данного фактора. Это оказался неорганический нитрат, который вызывает не только релаксацию гладкой мускулатуры сосудов, но и угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов и макрофагальную активность. С этих открытий началась эра учения об эндотелиальной дисфункции.

По данным О.В. Гамзакова (2003), основными функциями эндотелия являются:

- регуляция проницаемости сосудов и сосудистого тонуса;
- ремоделирование сосудов и контроль реакций неспецифического воспаления, иммунная и ферментативная активность;
- контроль всей системы кровообращения, рост гладкомышечных клеток, тромбообразование, фибринолиз;
- участие в регуляции гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществление барьерных функций.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Выделяют несколько групп факторов и маркеров дисфункции эндотелия.

- **1 группа** — факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простациклин).
- **2 группа** — факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции, активации и повреждении [фактор Виллебранда (ФВ), Р-селектин, тканевой активатор плазминогена (t-PA)].
- **3 группа** — факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1, E-селектин, ингибитор активатора плазминогена 1 и 2 типов (PAI-1, -2), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ) и нейроспецифическая енолаза (NSE)).
- **4 группа** — факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (t-PA) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина C).

К эндотелиальным факторам дилатации относятся:

- **фактор гиперполяризации эндотелия** — вызывает открытие калиевых каналов в гладкой мускулатуре, что и вызывает расслабление сосудов;
- **простациклин  $I_2$  ( $PGI_2$ )** — вызывает релаксацию сосудов и препятствует активации тромбоцитов, ингибирует агрегацию тромбоцитов;

- **оксид азота (NO)** — сильный вазодилататор, является эссенциальным агентом для связи между различными типами клеток, составляющими сердечно-сосудистую систему, регулирует почечный и кардиоваскулярный гомеостаз;
- **натрийуретический пептид типа C** — один из трех членов семейства натрийуретических пептидов. В отличие от предсердного и мозгового натрийуретических пептидов этот фактор образуется в основном в эндотелии и некоторых клетках крови и участвует в локальной регуляции сосудистого тонуса;
- **адrenomедулин** — вазоактивный пептид, впервые выделенный из клеток феохромоцитомы. Не так давно обнаружена способность эндотелиальных клеток человека секретировать этот пептид. Адrenomедулин действует как прямой вазодилататор на гладкомышечные клетки за счет увеличения продукции циклического аденозинмонофосфата (АМФ) в результате активации аденилатциклазы.

К эндотелиальным факторам констрикции относятся:

- **эндотелины** являются одними из наиболее мощных сосудосуживающих веществ. Их семейство состоит, по крайней мере, из трех сходных по структуре пептидов: эндотелина-1, эндотелина-2, эндотелина-3; при этом только первый тип синтезируется эндотелиальными клетками. В физиологических концентрациях он действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая освобождение факторов релаксации, в более высоких — активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию. Эндотелины идентифицированы в различных тканях, в том числе и в плаценте:
  - ◇ тромбоспан А2;
  - ◇ простагландин F<sub>2</sub>;
  - ◇ эндоперекиси.

Атромбогенность сосудистой стенки обеспечивают:

- оксид азота (NO);
- t-PA — тканевой активатор плазминогена — и их ингибиторы образуются и секретируются в эндотелии, при постоянной секреции выброс может резко увеличиться в случаях физической нагрузки, венозной окклюзии. Протеолитическая система плазминоген—t-PA—PAI-1 имеет значение не только для фибринолиза, она вовлечена во многие другие физиологические патологические процессы: ангиогенез, овуляцию, болезни соединительной ткани, сепсис, опухолевый рост, тромболитические и геморрагические расстройства (Гамзакова О.В., 2003);

- тромбомодулин — белок, связывающий тромбин, экспрессированный на мембранах эндотелиальных клеток. При взаимодействии с тромбином образующийся тромбомодулин-тромбиновый комплекс активирует фибринолитическое звено — протеин С. Тромбомодулин ингибирует превращение фибриногена в фибрин, ускоряет инактивацию тромбина антитромбином III (АТ-III). Связывание тромбина с тромбомодулином препятствует инактивации протеина S. Повышение концентрации данного белка в плазме говорит о повреждении сосудистого эндотелия (Omar Fagouque H.M., Meredith I.T., 2003).

Тромбогенность сосудистой стенки обеспечивают:

- Фактор Виллебранда (ФВ) — адгезивный гликопротеин, синтезируемый эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Является белком адгезии в процессах гемостаза. Повышение уровня ФВ является индикатором повреждения эндотелия при сосудистых заболеваниях и артериальной гипертензии (в том числе во время беременности). Болезнь Виллебранда связана с генетически обусловленным дефицитом ФВ, проявляющимся кровотечениями, которые могут угрожать жизни пациента, что подтверждается многочисленными современными исследованиями (Pasi K.J., Collins P.W. et al., 2004; Goodeve A.C., 2010; Prabhati G. et al., 2014);
- PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа;
- PAI-2 — ингибитор активатора плазминогена 2-го типа.

Регуляцию сосудистой стенки обеспечивают:

- P-селектин;
- E-селектин;
- ICAM-1;
- VCAM-1 и другие молекулы адгезии.

Также в аспекте эндотелиальной дисфункции необходимо упомянуть о таких маркерах, как ГЦ и фибронектин.

**Гомоцистеин (ГЦ)** — естественный метаболит незаменимой аминокислоты метионина, появляющийся в организме как побочный продукт деметилирования метионина. Данная аминокислота является одним из ведущих маркеров дисфункции эндотелия, участвует в развитии тромбоза путем изменения свойств эндотелия с антикоагуляционных на прокоагуляционные (Ефимов В.С., Озолина Л.А., 2012).

**Фибронектин** — высокомолекулярный полифункциональный гликопротеид, синтезируется гепатоцитами, фибробластами, миоцитами, клетками эндотелия и участвует в таких физиологических процессах, как коагуляция, фибринолиз, репарация тканей, регуляция

клеточных взаимодействий. Фибронектин обнаруживается в растворимой форме в крови и других внеклеточных жидкостях, в нерастворимой форме — в составе соединительной ткани, в базальной мембране и на клеточной поверхности (Златопольский А.Д., 1991). Структура плазменного фибронектина обуславливает многообразие его биологических функций: участие в реакциях гемостаза, активация тромбоцитов, элиминация из циркулирующей крови агрегатов фибрина, коллагена, бактерий и вирусов, продуктов распада клеток, организация межклеточного матрикса и базальных мембран, а также участие в воспалительных и регенераторных процессах, опухолевой трансформации. Повышение уровня фибронектина в плазме свидетельствует о повреждении сосудистой стенки. По некоторым данным отмечается значительное увеличение уровня плазменного фибронектина с увеличением срока гестации, особенно в III триместре. Полученные результаты объясняются возможным увеличением синтеза данного гликопротеина и высвобождением его в плазму, наряду с этим не исключается снижение его катаболизма у беременных. Предполагается, что синтез фибронектина повышается за счет эндотелиоцитов развивающихся сосудов плаценты (Сафина Н.А., 1993).

Рядом исследователей установлено, что уровень фибронектина тесно коррелирует со степенью тяжести преэклампсии (Bohm F., Settergren M., 2005), однако другая группа авторов (Textoris J., Ivorra D., Amara A., 2014) опубликовала данные о необязательной такой его зависимости, они считают, что концентрация данного гликопротеина не всегда связана с тяжестью акушерской патологии и для его повышения необходимо создание ряда условий. Также замечено, что при эмболии околоплодными водами происходит резкое снижение концентрации фибронектина в плазме крови, что является следствием развивающейся при данном осложнении острой формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и дыхательной недостаточности. Имеющиеся данные позволяют расценивать фибронектин как маркер дисфункции эндотелия, однако условия изменения его концентрации требуют дальнейшего изучения.

**Нарушения циркуляции крови**, особенно венозный застой, создают благоприятные условия для тромбообразования. Наряду с замедлением скорости кровотока для тромбогенеза имеет значение и характер движения крови. Неправильность кровотока, турбулентность крови в местах патологически измененных сосудов (варикозное расширение вен, аневризмы, стеноз) способствуют тромбообразованию. Заслуживает внимания тот факт, что женщины имеют генетическую



склонность к развитию варикозной болезни нижних конечностей в 2–3 раза чаще, чем мужчины (Веденский А.Н., 1983). Кроме того, у женщин существуют дополнительные факторы риска: более широкий таз с большим перегибом вен конечностей при впадении их в тазовые вены, переполнение тазовых вен кровью во время менструации. Тонкостенные вены у женщин имеют слабую опору со стороны мягких тканей (Beebe-Dimmer J.L., Smyth R., 2007). Ведущим фактором является беременность и, особенно, частые беременности с коротким интервалом. Максимальную нагрузку венозная система нижних конечностей испытывает во время беременности. Особое значение придают изменениям гормонального фона, увеличению объема циркулирующей крови, сдавлению вен малого таза увеличенной маткой, повышению массы тела. Концентрация эстриола во время беременности возрастает почти в 60 раз. Эстрогены стимулируют выработку в печени витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X), снижают количество антитромбина III, т.е. оказывают прокоагулянтное действие. Увеличивающийся во время беременности в 1,5 раза объем циркулирующей крови и нарастающий стаз в системе нижней полой и подвздошных вен приводят к повышению интравенозного давления в 1,5–2 раза (Савельев В.С., 1996; Богачев В.Ю., 2006; Krasinski Z., Sajdak S., 2006). Развивающееся одновременно снижение венозного тонуса приводит к дилатации вен, относительной несостоятельности клапанов и значительному замедлению кровотока.

Также во время беременности увеличивается содержание прогестерона, что приводит к стимуляции дегенеративно-дистрофических изменений коллагеновых и эластических волокон. Происходит снижение тонуса вен и расширение их просвета, которое усугубляет развитие артериоловеноулярного шунтирования. Кроме того, в конце послеродового периода родов происходит выброс в кровь тканевого тромбопластина. Более чем у половины женщин хроническая венозная недостаточность манифестирует во время беременности. Многие исследователи отмечают, что тромбоз чаще поражает левую нижнюю конечность, и это может быть объяснено тем, что левая бедренная вена находится в худших условиях для оттока крови. Установлено, что у 36,3% женщин клинические признаки поражения вен появляются в I триместре, у 60% — во II и только у 3,7% — в III триместре (Василюк М.Д., Шевчук М.Г., 1992).

Проведенные нами исследования выявили наличие заболеваний сосудов [варикозная болезнь, тромбофлебит поверхностных вен, тромбоз

глубоких вен (ТГВ), тромбозом легочной артерии (ТЭЛА)] в анамнезе у 41,9% беременных с развившимися венозными тромбозами с осложнениями (ВТЭО) (Макаров О.В., Озолия Л.А., 1998).

Вместе с тем мы обратили внимание на то, что более часто ( $p < 0,01$ ) заболевания сосудов в анамнезе встречались среди беременных с поверхностным тромбозом (у 86,7%), а не у беременных с ТГВ (у 25,8%). Среди гинекологических больных с развившимися ВТЭО сосудистая патология встречалась еще чаще — в 85% случаев (варикозная болезнь отмечена у 55% женщин, а тромбозы и тромбозы в анамнезе имели 30% пациенток).

Кроме того, мы считаем, что венозная застой в нижних конечностях усиливается при повышении внутрибрюшного давления, увеличивающегося с ростом беременности, перерастяжении матки за счет крупного плода, многоводия, многоплодия, опухолей больших размеров. По нашим данным, случаи перерастяжения матки за счет крупного плода, многоплодия, многоводия имели место у 11,6% пациенток с развившимися венозными тромбозами при беременности, а опухоль больших размеров (более 10 см в диаметре) констатирована у 56% гинекологических больных с развившимися венозными тромбозами (Макаров О.В., Озолия Л.А., 1998).

Замедлению кровотока в системе нижней полой вены способствуют также профессия, связанная с длительным пребыванием на ногах, и гиподинамия. Среди наших пациенток с венозными тромбозами 29% женщин имели профессию, связанную с длительным пребыванием на ногах, а гипокинезия более 2 нед была отмечена у 50% беременных (постельный режим в связи с угрозой прерывания беременности). Данный фактор риска приобретал еще более важное значение при наличии у пациенток других вышеперечисленных факторов риска, особенно в сочетании с ожирением, анемией. Однако значение стаза в возникновении тромбоза остается до сих пор неоднозначным, по-видимому, для прогрессирования тромботического процесса необходимо сочетание нескольких факторов.

**Изменение функционального состояния системы гемостаза** возникает при повреждении ее регуляторных механизмов, в результате чего появляется повышенная склонность крови к внутрисосудистому свертыванию, агрегации тромбоцитов и тромбообразованию.

Для определения состояния системы гемостаза, приводящего к развитию тромбоза, в 1995 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) был введен термин «тромбофилия», которая может быть врожденной и приобретенной.

Клиническая характеристика пациентов, к которым применим термин «тромбофилии», как правило, включает:

- возраст возникновения начала заболевания до 40—45 лет;
- частые рецидивы;
- семейный характер заболевания;
- необычную локализацию, диффузный характер и миграцию очагов тромбоза;
- случаи неонатальных тромбозов неясной этиологии;
- длительное увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) без видимых причин.

При выявлении клинических симптомов тромбофилии для подтверждения данного диагноза и установления ее характера показано проведение полного лабораторного обследования.

Согласно современным представлениям, для возникновения тромбоза необходимо взаимодействие целого ряда факторов как наследственного, так и приобретенного характера. Показано, что носительство определенных генетических дефектов в системе свертывания крови и фибринолиза является одним из неблагоприятных факторов, существенно повышающих риск развития тромбоза (Шифман Ф.Д., 2000). Скрининг таких дефектов на раннем этапе помогает выявить группу риска и внести соответствующие коррективы в тактику ведения пациента.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ТРОМБОФИЛИИ

Врожденными причинами повышенного тромбообразования могут явиться как дефицит в крови естественных антикоагулянтов, недостаточность фибринолитических факторов, так и избыточный уровень прокоагулянтных факторов.

### Дефицит антитромбина III

Впервые врожденные нарушения тромбообразования привлекли внимание исследователей в 1965 г., когда появилось описание семьи, где три поколения страдали различными проявлениями тромбогической болезни, у которых была выявлена недостаточность АТ-III (Egeberg O., 1965). Патогенетическая значимость недостаточности АТ-III очевидна, так как АТ-III является первичным естественным ингибитором свертывания крови, на долю которого приходится 75% антикоагулянтной активности. А по данным В.Л. Серебряного и соавт. (1987), АТ-III со-

вместно со своим кофактором гепарином обеспечивает в норме до 90% всего антикоагулянтного эффекта. Этот гликопротеин синтезируется в печени и способен нейтрализовать тромбин, некоторые активированные факторы свертывания крови (XII, XI, X, IX), калликреин и, в меньшей степени, плазмин. Известны варианты недостаточности АТ-III, характеризующиеся не только снижением его активности в плазме, но и нарушением взаимодействия с гепарином либо с факторами Ха и Па, либо как с гепарином, так и с активированными факторами.

Недостаточность АТ-III может быть обусловлена наличием одной из 80 известных в настоящее время мутаций в детерминирующих генах, причем данная аномалия наследуется по аутосомно-доминантному типу. В литературе описывают случаи тромбозомболических осложнений (ТЭО) у больных с диагностированным дефицитом АТ-III (Schipperg H.G. et al., 1981; Tengborn L. et al., 1985; Просвирякова Н.Г., Макацария А.Д., 1990; Baudo F. et al., 1990; Peddi V.R., Kant K.S., 1995) или врожденной его патологией (Perry D.J. et al., 1995; Okajima K. et al., 1995). Согласно классификации З.С. Баркагана, дефицит АТ-III может быть подразделен на следующие формы:

- а) крайне тяжелую (уровень АТ-III ниже 5%);
- б) тяжелую — с уровнем АТ-III менее 40%;
- в) пограничную форму — с содержанием в плазме АТ-III в пределах 41–65%;
- г) потенциальную форму — с уровнем АТ-III в пределах 66–80%.

Выявлены два основных вида наследуемого дефицита АТ-III: I вид — пониженный синтез нормального ингибитора протеаз (т.е. количественное и качественное его уменьшение); II вид — при достаточном синтезе АТ-III снижена его биологическая активность. Тип II обычно является результатом точечной мутации. Точечная мутация может характеризоваться дефектом гепарин-связывающего домена АТ-III или тромбин-связывающего домена молекулы АТ-III. Второй вид имеет три подвида, характеризующиеся различными функциональными изменениями. Для клиницистов практический интерес представляет Пс подвид, т.е. гепаринсвязанный, при котором происходит снижение активности гепаринового кофактора на 50%. У пациентов, имеющих I и II виды наследственного дефицита АТ-III, риск возникновения тромбозов составляет приблизительно 50%, в отличие от лиц, имеющих Пс подвид, который в гетерозиготном состоянии проявляется редко, однако гомозиготное состояние в несколько раз увеличивает риск патологического тромбообразования и фенотипически проявляется тяжелыми венозными и артериальными тромбозами в молодом воз-

расте (Макацария А.Д., Просвирякова И.Г., 1989; Бауэр К.А., 1997; van Boven Н.Н., Lane D.A., 1997).

В практическом здравоохранении в основном приходится сталкиваться с пациентками, имеющими пограничную или потенциальную форму дефицита АТ-III, при которых спонтанные тромбозы редки, но легко возникают при травмах, беременности, после операций, после внутривенных инъекций, при иммобилизации конечностей и гипокинезии, при приеме противозачаточных препаратов, так как вышеназванные состояния ведут к дополнительному снижению уровня АТ-III в плазме на 10–20%. Наиболее часто тромбозы возникают в глубоких венах нижних конечностей и илеофemorальном сегменте. Однако для дефицита АТ-III характерны и тромбозы мезентериальных вен, полых вен, почечных вен и вен сетчатки глаза. При дефиците АТ-III описаны также церебральный венозный тромбоз и синдром Бадда–Киари. Тем не менее наиболее характерными проявлениями являются рецидивирующие ТГВ, ТЭЛА. Артериальные тромбозы при дефиците АТ-III развиваются редко, за исключением дефицита АТ-III типа 2, характеризующегося дефектом гепарин-связывающего домена молекулы АТ-III. Установлено, что с начала III триместра беременности у здоровых беременных биологическая активность АТ-III снижается до 70–80% ее нормального уровня. Усиленное потребление АТ-III и прогрессирующее снижение его активности отмечается при осложнениях беременности, протекающих с острой и подострой формами синдрома ДВС: тяжелых формах гестоза, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, септическом шоке, эмболии околоплодными водами. Следовательно, даже физиологически протекающий гестационный процесс может стать причиной тромботических осложнений у женщин с уровнем АТ-III, не достигающим нижней границы нормы, хотя до беременности эпизодов тромбозов могло и не быть. Установлено, что дефицит АТ-III создает более высокий риск развития тромбоза во время беременности, чем дефицит протеинов С и S.

Хотя у некоторых пациентов тромбозы развиваются при уровне биологической активности АТ-III от 50% до 70%, в ряде случаев даже при меньшем уровне АТ-III тромбоз не развивается. Риск развития тромбозов увеличивается с возрастом, а также увеличивается с возрастом и риск рецидивирования тромбоза. Заслуживает внимания тот факт, что у 50% пациентов с дефицитом АТ-III первый тромботический эпизод возник в отсутствие каких-либо предрасполагающих факторов, что доказывает значимость скрининговых обследований для выявления дефицита АТ-III.

При лабораторных обследованиях пациентов могут быть выявлены истинный дефицит АТ-III (низкий иммунологический уровень), низкий уровень биологической активности, нормальный иммунологический уровень при дисфункциональной форме дефицита АТ-III. При исследовании состояния свертывающей системы крови — глобальные тесты коагуляции могут быть не изменены, тесты на фибринолиз — в пределах нормы, нормальными могут быть время кровотечения и агрегация тромбоцитов. Для дефицита АТ-III характерно отсутствие адекватного удлинения АЧТВ (т.е. отсутствие гипокоагуляции) при проведении гепаринотерапии.

## Дефицит протеинов С и S

Большое число публикаций посвящено описанию случаев дефицита протеинов С и/или S, которые стали причиной возникновения тромбозов (Demarmels-Biasiutti F., Lammler B., 1992; Баркаган З.С. и соавт., 1993; Fan S.Z. et al., 1995; Weir N.U. et al., 1995; Haverkate F., Samama M., 1995; Formstone C.J. et al., 1996). Протеины С и S являются витамин К-зависимыми гликопротеинами плазмы. Протеин С является предшественником активированного протеина С (APC), который инактивирует кофакторы Va и VIIa. Для инактивации APC необходимо сформировать комплекс с протеином S. Недостаточность протеинов С и S наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Отмечено, что наследственный дефицит протеина С является причиной тромбозов чаще, чем дефицит АТ-III. Так, у пациентов с ТГВ дефицит АТ-III обнаруживается в 3–8% случаев, а дефицит протеина С — более чем в 10% наблюдений.

Известно более 100 специфических генетических мутаций, которые ведут к недостаточности протеина С. Гомозиготное состояние дефицита протеина С проявляется у новорожденных молниеносной пурпурой и синдромом ДВС крови. Недостаточность протеина С также ассоциируется с тромбозом мелких сосудов. Гетерозиготное состояние дефицита протеина С в условиях терапии непрямыми антикоагулянтами (антивитаминами К) может проявиться тромбозом мелких сосудов кожи и некрозом отдельных ее участков, чаще возникающими в области молочных желез и боковых поверхностей живота. Появление болезненных красных очагов на коже у пациентов, получающих антикоагулянты непрямого действия, позволяет заподозрить дефицит протеина С и является сигналом к срочному прекращению назначения данных препаратов.

Уровень протеина С у различных людей неодинаков. Установлено, что у мужчин концентрация протеина С колеблется от 0,37 до 2,11 мкмоль/л (в среднем 1,07 мкмоль/л), а у женщин — от 0,59 до 1,61 мкмоль/л (в среднем 1,01 мкмоль/л), а с возрастом увеличивается и у мужчин, и у женщин (Fowkes F.G., 1996; Dilley A. et al., 2000).

Уровень протеина С у гетерозиготных пациентов составляет 30–60% от нормы. Рецидивирующие тромбозы и тромбоэмболии обычно возникают у пациентов с дефицитом протеина С в возрасте 20–30 лет, причем у 75% из них в дальнейшем отмечаются повторные тромботические осложнения. Тромбозы могут возникать у данных пациентов спонтанно, но у 30% больных они ассоциируются с предрасполагающими факторами.

Степень риска развития тромбозов одинакова у пациентов с разными типами недостаточности протеина С. При недостаточности протеина С I типа у больных отмечается низкий уровень данного белка в плазме крови, а при II типе — низкая его активность (Гинтер Е.К., 1997; Бауэр К.А., 1997; Маннучи П.М., 1997; Милетич Д.П., 1997). Тромбозы, вызванные недостаточностью протеина С, — это ТГВ (63%), ТЭЛА (40%), нередко у данных больных возникает выраженный посттромботический синдром, сопровождающийся трофическими язвами кожи нижних конечностей, которые локализуются в нижней трети голени. Рецидивирующие поверхностные тромбофлебиты также характерны для врожденного дефицита протеина С, а вот артериальные тромбозы у таких пациентов встречаются реже (Simkova M. et al., 2001).

Риск венозных тромбозов у гетерозигот по дефициту протеина С повышается в среднем в 7 раз. Проведенные исследования установили наличие гетерозиготного дефицита протеина С у 0,3% здоровых лиц, 3% пациентов после первого ТГВ и примерно у 6% отобранных пациентов с тромбофилией (Rosen S.B., 1997; Rai R. et al., 2001).

Подобные тромботические осложнения отмечаются и при недостаточности протеина S, которую могут вызывать 70 мутаций генов, исследованных к настоящему времени. Протеин S существует в двух формах: свободный протеин S, который активен как кофактор APC, составляет около 40% от общего протеина S, а 60% представляют собой комплекс с С4-связывающим протеином, который не имеет кофакторной активности. Описано 3 типа недостаточности протеина S: I тип — низкая концентрация общего и свободного протеина S; II тип — функциональная недостаточность данного антикоагулянта; III тип — низкая концентрация свободного протеина S. Во время беременности, по данным

Comp P.C. (1997), происходит физиологическое снижение уровня протеина S приблизительно на 70% от исходного. В литературе имеются данные, что среди женщин, имевших при беременности такие осложнения, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелую преэклампсию (гестоз), внутриутробную гибель плода, замершую беременность, частота дефицита протеина S достигала 26% случаев (de Vries J.I.P. et al., 1997).

По данным L. Chrobak и соавт. (1998), N. Chopra и соавт. (2002), 40% семей с подтвержденным дефицитом протеина S также имеют мутацию в факторе V свертывания крови.

## Полиморфизм G1691A (FV Leiden) в гене F5

Фактор V свертывания крови является белковым кофактором при образовании тромбина из протромбина. Полиморфизм *G1691A* (FV Leiden) (аминокислотная замена *Arg* (R) > *Gln* (Q) в позиции 506, известная также как лейденская мутация) является показателем риска развития венозных тромбозов. Это точечная (однонуклеотидная) мутация в гене, кодирующем фактор V свертывания крови, придает устойчивость активной форме фактора V к расщепляющему действию специализированного регуляторного фермента, протеина C, что приводит к гиперкоагуляции. Соответственно, риск образования тромбов повышается (Шиффман Ф.Д., 2000).

Мутация FV Leiden распространена среди европейских популяций. Резистентность к активированному протеину C вследствие мутации FV Leiden является в настоящее время наиболее частой причиной наследственной тромбофилии (Патрушев Л.И., 1998). Частота мутации FV Leiden составляет 2–15% в разных популяциях (Huber S., McMaster K.J., Voelkerding K.V., 2000) и обнаруживается у 2–6% европейцев. Следует отметить, что риск развития венозных тромбозов значительно увеличивается (8-кратное увеличение), если пациент, кроме мутации Leiden, также имеет аллель T полиморфизма C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*).

Повышенная склонность к тромбообразованию может приводить к артериальным тромбозам, инфаркту миокарда и инсульту. Наличие лейденской мутации повышает риск первичных и рецидивирующих венозных тромбозов по крайней мере в 3–6 раз. Приводимые ниже примеры иллюстрируют связь мутации с различными видами тромбозов и другими кардиоваскулярными заболеваниями (Huber S., McMaster K.J., Voelkerding K.V., 2000).



Мутация FV Leiden приводит к 4-кратному увеличению риска повторной венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Для пациентов с ВТЭ, имеющими лейденскую мутацию, рекомендована более длительная антикоагулянтная терапия, по сравнению с пациентами с нормальным фактором (Campost M., Morais S., 2000).

Одним из самых опасных осложнений гормональной контрацепции являются тромбозы и тромбоэмболии. Многие женщины с такими осложнениями являются гетерозиготными носителями лейденской мутации (генотип G/A). На фоне приема гормональных контрацептивов риск тромбозов у них повышен в 6–9 раз. У женщин, использующих гормональные противозачаточные средства и имеющих гомозиготную мутацию FV (генотип A/A), риск развития тромбоза церебральных синусов (ТЦС) повышен более чем в 30 раз, по сравнению с пациентками, не имеющими этой мутации (Caberio J., Alberca I., 2000).

Не так давно были обобщены конечные данные исследования Women's Health Initiative Estrogen Plus Progestin о частоте венозных тромбозов на фоне заместительной гормонотерапии (ЗГТ). В исследовании приняли участие 16 608 женщин в постменопаузе в возрасте от 50 до 79 лет, наблюдавшихся с 1993 по 1998 г., в течение 5 лет. Наличие лейденской мутации усиливало риск тромбозов при эстроген-гестагенной ЗГТ почти в 7 раз по сравнению с женщинами без этой мутации. Присутствие других генетических мутаций (протромбин 20210A, MTHFR, C677T, фактор XIII Val34Leu, PAI-1 4G/5G, фактор V HR2) не повышали риск венозных тромбозов при ЗГТ (Campost M., Morais S., 2000).

Объектом исследования сотрудников кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (зав. кафедрой — профессор О.В. Макаров) стало изучение полиморфизма G1691A в гене фактора V у пациенток с гиперплазией эндометрия (ГПЭ), аденокарциномой эндометрия, венозными тромбозами и здоровых женщин.

Как следует из представленных данных (рис. 1.1, см. цв. вклейку), и в общей популяции нормальный аллельный вариант G/G является благоприятным и не оказывает вредного воздействия на систему гемостаза. В проведенном исследовании он был выявлен у пациенток с ГПЭ в 96,84% случаев ( $n=92$ ), у пациенток с аденокарциномой эндометрия встречался в 100,0% ( $n=44$ ), в группе венозных тромбозов — в 94,12% ( $n=48$ ), в контрольной группе здоровых женщин данный показатель составил 98,36% ( $n=60$ ), достоверных различий между по-

казателями во всех исследуемых группах не выявлено (Озолина Л.А., Болдина Е.Б., 2013).

Данная мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу и проявляется как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии. Наличие патологического А-аллеля (GA, AA-генотипы) ассоциируется с повышенным риском ТЭО в 3–6 раз. Частота встречаемости гетерозиготы G/A в европейской популяции составляет 2–15%. В нашем исследовании данный вариант генотипа встречался достаточно редко, что не отличалось от общепопуляционных показателей и составило 3,16% ( $n=3$ ) наблюдений в основной группе, а в группе пациенток с аденокарциномой эндометрия этот вариант генотипа отсутствовал. У пациенток с тромбозами частота встречаемости данного генотипа составила 5,88% ( $n=3$ ), а в контрольной группе — в 1,64% ( $n=1$ ) наблюдений. При проверке критерия значимости эти показатели не имели достоверных различий.

Вариант минорной гомозиготы A/A, самой неблагоприятной в данном полиморфизме, среди обследованных пациенток не встречался, что обусловлено, вероятно, недостаточно большой выборкой или, возможно, из-за многофакторности такой патологии, как тромбозы, для развития тромбоза необходимо сочетание полиморфизма с другими факторами.

## Полиморфизм G20210A в гене протромбина (F2)

Протромбин (коагуляционный фактор II, или F2) является одним из главных компонентов системы свертываемости крови (Leroyer С., Mercier В., 1999). В ходе ферментативного расщепления протромбина образуется тромбин. Данная реакция является первой стадией образования кровяных сгустков. Мутация гена протромбина G20210A характеризуется заменой основания гуанин (G) на нуклеотид аденин (A) в позиции 20210 (Brown K., Luddington R., 2000). Из-за увеличения экспрессии мутантного гена уровень протромбина может быть в 1,5–2 раза выше, чем в норме. Мутация относится к аутосомно-доминантному типу. Это означает, что тромбофилия возникает даже у гетерозиготного носителя измененного гена (G/A).

Тромбоэмболические заболевания (ТЭЗ) вызываются нарушениями в системе свертываемости крови (Kyrle P.A., Mannhalter С., 1998). Эти нарушения приводят и к сердечно-сосудистым заболеваниям. При возникновении тромбозов мутация 20210A часто встречается в сочетании с лейденской мутацией. Генотип G/A позиции

20210 гена протромбина является фактором риска тех же осложнений, которые связаны с лейденской мутацией (Leroyer C., Mercier B., 1999). Гетерозиготными носителями гена являются 2–3% представителей европейской расы.

При исследовании пациентов с семейным анамнезом венозного тромбоза и здоровых пациентов обнаружено, что мутация 20210A гена протромбина приводит к трехкратному увеличению риска венозного тромбоза. Риск тромбоза увеличивается для всех возрастов и для обоих полов. Также подтверждена прямая связь между наличием мутации 20210A и повышенным уровнем протромбина в крови (Rosendaal F.R., Doggen C.J.M., 1998).

В плазме крови носителей мутации G20210A в гене F2 протромбина может быть на 30% больше, чем у лиц с нормальным генотипом. Вероятной причиной этого является более стабильное состояние мутантной мРНК (Wildemeersch D., Dhont M., 2003). Данная мутация встречается у 2–6%, причем ее частота в Южной Европе приблизительно в 2 раза выше, чем в Северной. Риск возникновения венозных тромбозов и тромбоэмболий у носителей мутации G20210A в 2–4 раза выше, чем у лиц без мутации (Poort S.R., Rosendaal F.R., 2006).

Мутация в гене протромбина также является одной из возможных причин врожденных тромбофилий, но функциональные тесты на протромбин [протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО)] не могут быть использованы в качестве полноценных скрининговых тестов. Необходимо проводить молекулярно-генетическую диагностику с целью выявления возможного дефекта гена протромбина (Rosendaal F.R., Doggen C.J.M., 1998).

Вариант полиморфизма G/G гена протромбина является вариантом нормы и не оказывает патологического воздействия на систему гемостаза. Частота встречаемости в общей популяции составляет 96–99%.

Объектом исследования сотрудников кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (зав. кафедрой — профессор О.В. Макаров) стало изучение полиморфизма G20210A в гене протромбина (F2) у пациенток с ГПЭ (основная группа), аденокарциномой эндометрия (1-я группа сравнения), венозными тромбозами (2-я группа сравнения) и здоровых женщин.

При анализе полученных результатов (рис. 1.2, см. цв. вклейку) установлено, что частота генотипа G/G у женщин основной группы составила 95,79% (n=91) наблюдений, в обеих группах сравнения —

97,73% ( $n=43$ ) и в 100,0% ( $n=51$ ) случаев соответственно, а в контрольной — в 93,44% ( $n=57$ ) наблюдений. Полученные данные полностью отражают общепопуляционную тенденцию.

При наличии в генотипе мутантного А-аллеля происходит замена гуанина на аденин в позиции 20210, что значительно увеличивает уровень протромбина в крови и вызывает гиперкоагуляцию. Ввиду аутомно-доминантного типа наследования ассоциированным с патологией оказывается не только гомозиготный вариант генотипа, но и гетерозиготный. Частота встречаемости патологического А-аллеля в общей популяции составляет 1–4%. Частота варианта генотипа G/A в проведенном исследовании составила у женщин с ГПЭ — 4,21% ( $n=4$ ), у пациенток с аденокарциномой эндометрия он был выявлен в 2,27% ( $n=1$ ) случаев, и как ни странно, у женщин с тромбозами данный гетерозиготный вариант вовсе отсутствовал, а в контрольной группе он встречался в 6,56% ( $n=4$ ) наблюдений. При проверке критерия значимости достоверных различий не получено, а данные не отличаются от общепопуляционных.

Вариант минорной гомозиготы A/A, в наибольшей степени ответственный за развитие венозных тромбозов, у пациенток выявлен не был. Так же, как и с вариантом полиморфизма A/A гена FV Leiden, это можно объяснить либо недостаточно большой выборкой, либо мультифакториальным характером такой патологии, как тромбозы, наличием у обследованных нами пациенток других причин для возникновения тромботических осложнений.

## **Полиморфизм C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)**

Исследование полиморфизма гена *MTHFR*, или МТГФР, имеет прогностическое значение и позволяет определить риск развития онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, а также дефектов внутриутробного развития во время беременности из-за нарушения обмена фолиевой кислоты и при гипергомоцистеинемии (ГГЦ), оценить вероятность патологии у потомства (Botta L.D., Yang Q., 2000). Материалом для исследования служит плазма крови.

Тип наследования мутации — аутомно-доминантный (встречается у мужчин и женщин с одинаковой частотой, для развития заболевания достаточно унаследовать 1 мутантный вариант гена от одного из родителей, вероятность возникновения болезни у детей составляет 50%) (Ogino S., Wilson R.B., 2003).

Полиморфизм гена связан с заменой основания цитозин (С) на тимин (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на валин, в участке молекулы фермента, ответственного за связывание фолиевой кислоты. У лиц, гомозиготных по данному варианту мутации (генотип Т/Т), фермент МТГФР проявляет чувствительность к температуре (термолабильность) и теряет свою активность примерно на 65% случаев (Shmeleva V.M., Kapustin S.I., 2003; Spiridonova M.G., Stepanov V.A., 2001). Вариант Т связан с четырьмя группами многофакторных заболеваний: сердечно-сосудистыми, дефектами развития плода, колоректальной аденомой и раком молочной железы и яичников. У носителей этого генотипа высок риск развития побочных эффектов при приеме некоторых лекарственных препаратов, используемых в химиотерапии при онкологических процессах, например, метотрексата. Неблагоприятное воздействие варианта Т-полиморфизма сильно зависит от внешних факторов — низкого содержания в пище фолатов, курения, приема алкоголя. Назначение фолиевой кислоты может значительно снизить риск последствий данного варианта полиморфизма (Ogino S., Wilson R.B., 2003).

Т-аллель — мутантный вариант полиморфизма — в гомозиготном состоянии связан с увеличением риска заболеваний. Гомозиготное состояние Т/Т в популяции встречается с частотой 10–16%, а гетерозиготная С/Т — 56%. Преобладающий генотип в популяции С/Т (Ogino S., Wilson R.B., 2003).

Объектом исследования сотрудников кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (зав. кафедрой — профессор О.В. Макаров) стало изучение значения полиморфизма *C677T* в гене *MTHFR* у пациенток с ГПЭ, основная группа, аденокарциномой эндометрия (1-я группа сравнения), венозными тромбозами (2-я группа сравнения) и здоровых женщин (Озолиня Л.А., Болдина Е.Б., 2013).

На рис. 1.3 (см. цв. вклейку) представлены результаты генотипирования обследованных пациенток. Полученные частоты полностью согласуются с общепопуляционными показателями и с законом Харди–Вайнберга.

Т-аллель — мутантный вариант полиморфизма — в гомозиготном состоянии связан с увеличением риска заболеваний. Генотип Т/Т в популяции встречается с частотой 10–16%, а С/Т — 56%. Преобладающий генотип в популяции — С/Т.

В начале работы была поставлена задача — выяснить, отличаются ли частоты встречаемости генотипов у пациенток с ГПЭ, аденокарци-

номой эндометрия и венозными тромбозами от общепопуляционных значений? Как и предполагалось, у пациенток с венозными тромбозами частота встречаемости мутантного генотипа Т/Т была достоверно выше, чем у женщин контрольной группы (13,72%), это полностью согласуется с литературными данными.

Кроме того, при сравнении всех трех групп были выявлены достоверные аддитивные эффекты, это говорит о том, что свое негативное воздействие мутантный аллель Т проявляет как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии.

При расчете отношения рисков возникновения венозных тромбозов в зависимости от наличия различных аллелей в популяции и у здоровых женщин можно заключить, что у носителей аллеля Т риск тромбозов увеличивается в 1,8 раза в популяции и в 2,1 раза при наличии ГПЭ.

Обращает на себя внимание, что самый неблагоприятный генотип Т/Т у женщин с ГПЭ отсутствовал, а у пациенток с аденокарциномой эндометрия встречался в 15,9% случаев. Это может говорить о том, что у пациенток с ГПЭ риск возможных тромбозов, обусловленных мутацией в гене *MTHFR*, ниже, чем у женщин с аденокарциномой эндометрия и венозными тромбозами, которые составляли группы сравнения. Принимая во внимание одинаковую частоту встречаемости генотипа Т/Т у пациенток с аденокарциномой эндометрия и венозными тромбозами — 15,9% и 13,8% соответственно, которая достоверно отличается от частот выявления данного генотипа в основной и контрольных группах, необходимо отметить высокий риск ВТЭО у пациенток с онкологическими процессами. Причем этот риск обусловлен не только самим онкологическим процессом, но и наличием мутантного Т-аллеля гена *MTHFR*.

## Полиморфизм в гене *SERPINE1*, кодирующем PAI-1

Ингибитор активатора плазминогена кодирует белок, который играет важнейшую роль в регуляции фибринолиза, а также является неотъемлемым компонентом в процессе имплантации плодного яйца.

Ген *PAI-1-SERPINE1* находится на длинном плече хромосомы 7 (7q21.3-q22). Исследуемый полиморфизм гена был выявлен в промоторной (регуляторной) области гена, представляет собой делецию одного остатка G в положении 675 и известен как полиморфизм 4G/5G.

В промоторной области гена *PAI-1* есть участок, который может содержать последовательность либо из 4 (4G), либо из 5 оснований гуанина (5G). В результате такой промоторной мутации повреждается сайт связывания с ингибиторами транскрипции, что приводит к повышению уровня транскрипции гена, увеличению концентрации ингибитора активатора плазминогена в плазме крови, понижению уровня пламина и, соответственно, уменьшению скорости протеолиза фибринового сгустка. Поскольку у человека имеется две копии каждого гена, в популяции возможны 3 варианта генотипа: 5G/5G, 5G/4G, 4G/4G. Таким образом, в крови людей, имеющих вариант 4G/4G, концентрация PAI-1 значительно выше, чем у людей, имеющих варианты 5G/5G и 5G/4G. Это сопровождается повышением риска тромбообразования, а во время беременности — к повышению рисков нарушения функции плаценты и невынашивания беременности (Ginsburg D., 2005).

При изучении особенностей полиморфизма в гене *SERPINE1*, кодирующем PAI-1, нами установлено, что частота выявления данного генотипа соответствовала общепопуляционной, кроме группы пациенток с венозными тромбозами, у которых обращает на себя внимание значительное повышение частоты встречаемости данного генотипа — до 47,06% ( $n=24$ ). При проверке критерия значимости выявлено, что неблагоприятный генотип 4G/4G достоверно чаще встречался у пациенток с венозными тромбозами, а не у пациенток с ГПЭ ( $\chi^2=5,71$ ,  $p=0,00168$ ).

Для определения риска возникновения тромбозов у пациенток с ГПЭ, в зависимости от наличия различных аллелей гена *PAI-1* было вычислено отношение рисков у носителей различных вариантов гена. По двустороннему точному критерию Фишера риск развития тромбозов у женщин с ГПЭ — носителями аллеля 4G в 1,56 раз выше, чем при наличии альтернативного аллеля 5G (OR=1,56, df=0,9–2,72).

Этот факт указывает на то, что минорный 5G-аллель в гомозиготном состоянии у пациенток с ГПЭ не ассоциируется с повышенным риском развития венозных тромбозов. Несмотря на то что 5G-аллель является минорным, учитывая достоверный аддитивный эффект, можно говорить о том, что в гетерозиготном состоянии 5G-аллель подавляет аллель 4G и оказывает свой протективный эффект. Поэтому данная категория женщин не входит в группу высокого риска по развитию венозных тромбозов и назначение гормональной терапии для лечения и профилактики ГПЭ им не противопоказано.

## Полиморфизм G29926C гена тромбоспондина-4 (*THBS4*)

Тромбоспондины — семейство гликопротеинов внеклеточного матрикса, синтезируемых различными типами клеток, в том числе эндотелиальными и некоторыми опухолевыми. Они играют важную роль в агрегации тромбоцитов и свертывании крови (Hegele R.A., 2002). Показано, что синтез тромбоспондинов контролируется нормальным белком p53, и часто в опухолевых клетках с мутантным p53 нарушается синтез тромбоспондинов (Taraboletti G., Roberts D., 2006). Иммуногистохимически тромбоспондины определяются в перитубулярной соединительной ткани, в базальной мембране кожи, в легком, в нормальных кровеносных сосудах, а также наблюдается сильное окрашивание базальных мембран и среднее прилежащих к строме опухолевых клеток в большинстве случаев инфильтративного рака молочной железы. Один из членов семейства — исследуемый нами тромбоспондин-4 (TSP-4) — это большой пятисубъединичный гликопротеин с внутренними дисульфидными связями (Stenina O.I., Desai S.Y., 2003). TSP-4 является внеклеточным матриксным белком, принимающим участие в формировании стенок кровеносных сосудов. Мутация 1186G >C в гене *TSP-4* человека представляет собой замену остатка гуанина в положении 1186 на остаток цитозина. Эта мутация сопровождается заменой A-387→P в полипептидной цепи TSP-4, что может приводить к повреждению сосудистой стенки, возникновению атеросклеротических изменений и повышенному тромбообразованию (Taraboletti G., Roberts D., 2006).

## Полиморфизм G10976A в гене фактора VII (F7)

Наследственные дефекты генов фактора VII и ферментов, участвующих в превращении витамина K, могут влиять не только на риск возникновения тромбозов и кровотечений, но и на формирование плаценты и плацентарного кровообращения, риск осложнений беременности.

Фактор VII в комплексе с тканевым фактором инициирует каскад реакций свертывания крови, в конечном итоге приводящих к образованию сгустка фибрина. Фактор VII является гликопротеином, относящимся к группе витамин K-зависимых сериновых протеаз. Он играет ключевую роль в свертывании крови. Другими витамин K-зависимыми факторами являются протромбин, факторы IX и X, а также протеины C и S (Cooper D.N., Krawezak M., 1997).



Повышение концентрации фактора VII в крови сопровождается повышением риска таких заболеваний, как инфаркт миокарда и гипертоническая болезнь. В случае инфаркта миокарда вероятность летального исхода значительно повышается при высоких концентрациях фактора VII в крови. Во время беременности риск осложнений, связанных с нарушением функции плаценты, бывает тем выше, чем выше концентрация фактора VII. Высокие концентрации фактора VII сопровождаются значительным повышением риска тромботических осложнений у женщин на фоне гормональной контрацепции и ЗГТ, особенно в сочетании с курением, ожирением и сахарным диабетом (Girolami A., Randi M.L., 2005).

Исследуемая мутация *G10976A* в гене фактора VII человека представляет собой замену остатка гуанина в положении 10976 на остаток аденина (*G10976A*), что сопровождается заменой Arg-353→Gln в полипептидной цепи. Наличие генотипа A/A и G/A ассоциировано с уменьшением концентрации фактора VII в крови на ~50% и ~25% соответственно по сравнению с генотипом G/G. Исследования последних лет показали, что наличие вариантов A/A и G/A значительно снижает риск возникновения и тяжелого исхода инфаркта миокарда и гипертонической болезни. Более частый вариант G/G, наоборот, является дополнительным фактором риска сосудистых осложнений (Girolami A., Randi M.L., 2005).

## Полиморфизм C807T в гене *Gplα* (*ITGA2*)

Гликопротеин Ia является субъединицей тромбоцитарного рецептора к коллагену, ФВ, фибронектину и ламинину. Взаимодействие рецепторов тромбоцита с ними приводит к прикреплению тромбоцитов к стенке поврежденного сосуда и их активации. Таким образом, гликопротеин Ia играет важную роль в первичном и во вторичном гемостазе (Патрушев Л.И., 1998).

Замена цитозина на тимин в положении 807 (C807T) в гене гликопротеина *GPIa* представляет собой замену остатка цитозина на тимин в положении 807 (кодон Phe224). Она не приводит к изменению аминокислотного остатка в полипептидной цепи гликопротеина, однако влияет на количество экспрессируемого гликопротеина *GPIa*. Наличие T-аллеля характеризуется повышенной плотностью рецептора на тромбоцитах и увеличением индуцируемой коллагеном их агрегации. Для пациентов с T/T и C/T генотипами возрастает риск развития артериального тромбоза, инфаркта миокарда и инсульта. Гомозиготный вари-

ант генотипа С/С является вариантом нормы и не оказывает патологического воздействия на гемостаз. Мутантный Т-аллель также усиливает действие других полиморфизмов, ассоциированных с предрасположенностью к тромбофилии (Weiss E.J., Bray P.F., 2005).

Далее хотелось бы остановиться на результатах, полученных на кафедре акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, при исследовании генов тромбоцитарных гликопротеинов. Замена цитозина на тимин в гене *Gpla* в 807 положении приводит к повышению его функциональной активности и играет важную роль в первичном и вторичном гемостазе.

Гомозиготный вариант Т/Т, который является самым неблагоприятным в данном полиморфизме и усиливает действие генов предрасположенности к тромбофилиям, достоверно не различался во всех изучаемых группах.

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток, имеющих венозные тромбозы, почти полностью отсутствовал неблагоприятный гомозиготный вариант полиморфизма Т/Т, а гетерозиготное состояние полиморфизма встречалось с такой же частотой, как и в других группах. Следовательно, рассматривать полиморфизм С807Т в гене *Gpla* для прогнозирования риска венозных тромботических осложнений у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в качестве прогностического критерия не представляется возможным.

## Полиморфизм Т1565С в гене *GpIIIa (ITGB3)*

Гликопротеин IIb/IIIa (интегрин  $\alpha$ IIb $\beta$ 3) — мембранный белок, димерный интегрин, состоящий из  $\alpha$ - ( $\alpha$ IIb) и  $\beta$ -цепи ( $\beta$ 3), играет важную роль в агрегации тромбоцитов, мишень антитромботических препаратов (di Castelnuovo A., de Gaetano G., 2001). Гликопротеин IIb/IIIa находится на поверхности тромбоцитов и является рецептором фибриногена. Образование комплекса между  $\alpha$ - и  $\beta$ -интегринами представляет собой кальций-зависимый процесс, это необходимый этап в агрегации тромбоцитов и их адгезии к эндотелию (Rosendaal F.R., Doggen S.J.M., 1998). Активация тромбоцитов под действием аденозиндифосфата (АДФ) сначала приводит к конформационному изменению гликопротеина, а затем к его связыванию с фибриногеном. Несколько лекарственных препаратов-деагрегантов воздействуют на этот рецептор, в чем и заключается их действие.

Нарушения гликопротеина IIb/IIIa приводят к тромбастении, так называемой болезни Гланцмана. Болезнь Гланцмана является наслед-

ственным заболеванием с аутосомно-рецессивным характером проявления, характеризуется нарушением гемостаза с тяжелыми рецидивирующими кровотечениями слизистых покровов. Тромбоциты таких больных не связываются с фибриногеном и не способны агрегировать (Weiss E.J., Bray P.F., 2000).

В случае аутоиммунного нарушения, сопровождаемого выработкой аутоантител против гликопротеина IIb/IIIa, развивается хроническая иммунопатологическая тромбоцитопеническая пурпура, или болезнь Верльгофа.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa могут использоваться для предотвращения образования в крови тромбов с целью снижения риска инфаркта миокарда или инсульта головного мозга (Weiss E.J., Bray P.F., 2000).

Исследуемый полиморфизм  $1565T \rightarrow C$  в экзоне 2 гена *ITGB3* человека приводит к замене Leu33Pro в полипептидной цепи интегрина, сопровождаемой усилением его взаимодействия с фибриногеном и агрегации тромбоцитов. Полиморфизм Leu33Pro является молекулярной основой тромбоцитарной системы аллоантигенов PI (A), формируя соответственно аллоантигены PI (A1) и PI (A2). Образование аутоантител к данным антигенам — это наиболее частая причина иммунной деструкции тромбоцитов.

## Полиморфизм G1639A гена *VKORC1*

Ген *VKORC1* кодирует субъединицу 1 комплекса эпоксидредуктазы витамина К. Это одноцепочечный мембранный протеин, состоящий из 163 аминокислотных остатков, тесно связанный с эндоплазматическим ретикуломом. Этот фермент переводит неактивную (окисленную) форму витамина К, поступающую в организм, в активную (восстановленную) форму, участвующую в посттрансляционном карбоксилировании витамин К-зависимых белков. Дефицит фермента может приводить к тотальному снижению активности всех витамин К-зависимых факторов.

Большой интерес к гену *VKORC1* возник после того, как выяснилось, что полиморфизм гена, проявляющийся в виде замены остатка гуанина (G) на остаток аденозина (A) в положении 1639, объясняет различия действия непрямых антикоагулянтов на организм. Было замечено, что существует 3 группы людей с существенными различиями в эффективной дозе непрямых антикоагулянтов. В группу А входят пациенты, требующие минимальной дозы препаратов для достижения

клинического эффекта, в группу В — пациенты, которым требуется значительно большая доза, и пациентам группы АВ требуется промежуточная доза. Долгое время было непонятно, с чем связаны такие различия. Возможным объяснением было то, что у разных людей разрушение непрямых антикоагулянтов в организме происходит с разной скоростью. И действительно, был обнаружен полиморфизм в гене фермента, участвующего в разрушении непрямых антикоагулянтов (CYP2C9), частично объясняющий такие различия, однако полностью явление разной чувствительности к непрямым антикоагулянтам оставалось неизученным. И только открытие полиморфизма *VKORC1* G1639A все расставило по местам. Мутация 1639G→A (3673G→A) в гене *VKORC1* представляет собой замену остатка гуанина на остаток аденина в его промоторной области. Эта мутация приводит к повреждению одного из сайтов связывания транскрипционных факторов с промотором, в результате чего снижается активность гена. Соответственно у людей, являющихся носителями генотипа А/А, транскрипция гена, а также скорость синтеза, а потому и концентрация фермента внутри клетки минимальная. Поэтому для блокады работы фермента требуются малые дозы препаратов. У людей, имеющих генотип G/G, скорость транскрипции гена максимальна, а потому и для блокады фермента требуются большие дозировки. Людям с генотипом G/A требуются промежуточные дозы непрямых антикоагулянтов. В целом для пациентов с генотипами А/А и G/A терапевтическая доза варфарина ниже на ~50% и ~30% соответственно, чем для пациентов с генотипом G/G.

Это открытие облегчило назначение данной группы препаратов, являющихся одними из важных в лечении и профилактике тромбозов, инфарктов и других сосудистых осложнений.

## Полиморфизм в гене *ACE*

Ген *ACE* кодирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который является важным физиологическим регулятором артериального давления и водно-солевого обмена. АПФ превращает циркулирующий в крови неактивный ангиотензин I в ангиотензин II, обладающий мощным гипертензивным действием за счет влияния на водно-солевой обмен, сердечно-сосудистую и другие системы организма. Полиморфизм *Alu* Ins/Del (I→D) в гене *ACE* имеет два варианта, отличающихся наличием (*insertion*, I) или отсутствием (*deletion*, D) *Alu*-последовательности в интроне гена *ACE*. С данным полиморфизмом связана различная сте-

пень экспрессии гена *ACE*. Наличие D-аллеля приводит к возрастанию уровня мРНК данного фермента в клетке, по сравнению с I-аллелем. Соответственно, у пациентов с D/D генотипом концентрация АПФ в плазме крови в 2 раза выше по сравнению с пациентами, имеющими генотип I/I, что коррелирует с повышенным давлением крови и риском развития атеросклероза (Sayed-Tabatabaei F.A., Oostra V.A., 2006).

## ТРОМБОФИЛИИ, ВЫЗВАННЫЕ КОМБИНИРОВАННЫМИ АНОМАЛИЯМИ ГЕНОВ

В литературе описано большое количество примеров комбинированных врожденных дефектов, клиническое проявление которых обычно тяжелее: отличается частыми рецидивами, возможно спонтанное возникновение тромбозов, вероятно, из-за синергетического взаимодействия комбинированных аномалий друг на друга. Первый случай тромбоза у пациентов с комбинированными дефектами возникает в более раннем возрасте —  $18,4 \pm 3,6$  лет по сравнению с пациентами, имеющими одну мутацию —  $32,6 \pm 10,4$  лет (Mustafa S. et al., 1995).

V. Zoller и соавт. (1995) описывают случай сочетания у молодого пациента гомозиготного состояния по APC-резистентности и недостаточности протеина S 1-го типа, которые были унаследованы по разным семейным линиям. Авторы данным примером иллюстрируют, как множественные генетические дефекты могут провоцировать тромбозы в молодом возрасте, плохо поддающиеся лечению, и подчеркивают необходимость комплексного обследования пациентов, для того чтобы определить, существуют ли множественные наследственные факторы риска, что очень помогает в выборе тактики ведения таких больных.

R.S. Newman и соавт. (1998) описали случай спонтанной неонатальной смерти в результате обширного тромбоза в полых венах и множественных аортальных тромбозах. При исследовании было обнаружено гетерозиготное состояние мутации Leiden, которое передалось по материнской линии, и недостаточность AT-III — по отцовской линии, причем оба родителя имели посттромботическую болезнь. До настоящего времени описаны единичные исследования, посвященные пренатальной диагностике тяжелой тромбфилии. Данные исследования особенно показаны в семьях с рецидивирующими тромбозами. Обследование должно быть комплексным, и во избежание ложноположительных результатов у женщин исследование рекомендуют проводить не ранее

чем через 10 нед после родов и/или в лютеиновую фазу менструального цикла. В момент обследования пациентка не должна принимать оральные контрацептивы и витамины (de Vries J.I.P. et al., 1997).

## Гипергомоцистеинемия

Среди диспротеинемий, приводящих к развитию тромбозов, выделяют гипергомоцистеинемия (ГГЦ). ГГЦ обусловлена нарушением метаболизма метионина, вследствие чего увеличивается уровень ГЦ в плазме.

ГЦ является продуктом превращения метионина, одной из восьми незаменимых аминокислот. Из ГЦ в дальнейшем может образовываться другая аминокислота, цистеин, не входящая в число незаменимых аминокислот. Избыток накапливающегося в организме ГЦ может обратно превратиться в метионин. Кофакторами метаболических путей метионина в организме выступают витамины, самыми важными из них являются фолиевая кислота, пиридоксин (витамин  $B_6$ ), цианокобаламин (витамин  $B_{12}$ ) и рибофлавин (витамин  $B_2$ ). ГЦ не является структурным элементом белков, а потому не поступает в организм с пищей, и в физиологических условиях единственным источником ГЦ в организме является метионин.

ГЦ — представляет собой аминокислоту, содержащую сульфгидрильную группу. В организме ГЦ существует в двух формах: внутриклеточной (восстановленной) и внеклеточной (окисленной). Окисленная форма составляет 98–99% всего ГЦ плазмы. В плазме он находится в 4 формах: примерно 1% циркулирует в виде свободного тиола; 70–80% связано дисульфидными мостиками с белками плазмы, обычно с альбумином, а оставшиеся 20–30% комбинируются друг с другом, образуя димер ГЦ, или с другими тиолами, имеющими в своем составе цистеин, образуя смешанный дисульфид гомоцистеин-цистеина. Термин «общий гомоцистеин плазмы (или сыворотки)» относится к пулу всех четырех форм ГЦ (Graeme J. et al., 1999).

ГГЦ может быть как врожденной, так и приобретенной. В 1962 г. был открыт синдром гомоцистеинурии, связанный с дефицитом фермента цистатионсинтетазы. При данном заболевании отмечают умственная отсталость, деформация костей, смещение хрусталика, прогрессирующие сердечно-сосудистые заболевания и очень высокая частота тромбоэмболий. К. McCully углубленно изучал больных с высокими уровнями ГЦ в крови и обнаружил связь ГГЦ с развитием тяжелых сосудистых заболеваний. Эти исследования послужили осно-

вой предложенной им в 1975 г. гомоцистеиновой теории атеросклероза. Он был убежден, что существует связь между уровнем ГЦ, витаминной недостаточностью и заболеваниями сердца. В 1976 г. D.E.L. Wilcken и В. Wilcken первыми обнаружили, что у взрослых пациентов, страдающих заболеваниями коронарных артерий, часто встречаются нарушения обмена ГЦ. Результаты многочисленных исследований позволили установить, что наличие ГЦ повышает риск развития атеросклероза и тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий и в ряде случаев может являться прогностическим маркером летального исхода. Умеренное повышение уровня ГЦ в плазме крови приводит к раннему развитию окклюзивных заболеваний сосудов, нервно-психических заболеваний, а также осложнений беременности, возникновение дефектов нервной трубки и других врожденных аномалий у плода и новорожденного (Шевченко О.П. и соавт., 2002).

Метаболизм ГЦ обеспечивается за счет преобразования метионина пищи. ГЦ метаболизируется путем реметиляции или транссульфурации. При низком потреблении белка ГЦ первично метаболизируется с помощью одного из двух метионин-сохраняющих путей реметилования. Значительная часть ГЦ реметируется в печени с помощью бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы с бетаином в качестве донора метила. В большинстве остальных тканей реметилование катализируется посредством метионинсинтетазы с N5-метилтетрагидрофолатом в качестве донора. Образование этого метильного донора зависит от наличия N5, N10-метилентетрагидрофолата (который образуется из фолатов, получаемых с пищей) и от фермента N5, N10-MTHFR. Витамин B<sub>12</sub> (кобаламин) является эссенциальным кофактором метионинсинтетазы.

Если путь реметилования насыщен или повышена потребность в цистеине, ГЦ конвертируется до цистатионина (а потом цистеина) с помощью цистатионин-β-синтетазы (CβS) (рис. 1.4, см. цв. вклейку). Витамин B<sub>6</sub> (пиридоксин) является при этом эссенциальным кофактором. Потом цистеин может метаболизироваться до сульфата цистеина и выделяться с мочой (Graeme J. et al., 1999). ГЦ является промежуточным звеном не только в цикле метионина, но и в обмене фолатов. Реакция, катализируемая метионинсинтазой, является частью цикла, в котором синтезируются активные фолаты, необходимые для синтеза предшественников ДНК и РНК. Реакция деметилования метионина обслуживает множество обменных процессов, в частности метаболизм катехоламинов и стимуляцию белков клеточных мембран, среди которых находятся и ферменты, подавляющие перекисное окисление

липидов (супероксиддисмутаза и каталаза), которые, как известно, задерживают процесс атерогенеза (Ефимов В.С., Цакалоф А.К., 1999).

В течение жизни уровень ГЦ в крови постепенно повышается. До периода полового созревания уровни ГЦ у мальчиков и девочек примерно одинаковы (около 5 мкмоль/л). В период полового созревания уровень ГЦ повышается до 6–7 мкмоль/л, у мальчиков это повышение более выражено, чем у девочек. У взрослых уровень ГЦ колеблется в районе 4–13 мкмоль/л, у мужчин этот показатель обычно выше, чем у женщин. Вместе с тем с возрастом уровень ГЦ постепенно возрастает, причем у женщин скорость этого нарастания выше, чем у мужчин. Постепенное нарастание уровня ГЦ с возрастом объясняют снижением функции почек, а более высокие уровни ГЦ у мужчин — большей мышечной массой.

Заслуживает внимания тот факт, что во время беременности в норме уровень ГЦ имеет тенденцию к снижению. Это снижение происходит обычно на границе I и II триместров беременности, а затем уровень ГЦ остается относительно стабильным. Нормальные уровни ГЦ восстанавливаются через 2–4 дня после родов. Считается, что снижение уровня ГЦ при беременности благоприятствует плацентарному кровообращению. Уровень ГЦ в крови обратно пропорционален массе плода и новорожденного.

I. Fegtmo и соавт. (1995) считают, что при наличии ГГЦ риск возникновения ВТЭО увеличивается в 1,7 раза. Аналогичные данные получили M. den-Heijer и соавт. (1996), которые выявили ГГЦ у 10% пациентов с ВТЭО.

Известные к настоящему времени причины ГГЦ классифицируют следующим образом.

1. Генетические дефекты в метаболизме ГЦ:
  - 1) мутация в гене фермента цистатион-β-синтетазы (сβs);
  - 2) дефект фермента МТНFR;
  - 3) дефект фермента метионинсинтетазы.
2. Пищевой дефицит витаминных кофакторов:
  - 1) фолата;
  - 2) витамина В<sub>12</sub> (кобаламина);
  - 3) витамин В<sub>6</sub> (пиридоксина).
3. Наличие заболеваний:
  - 1) пернициозной анемии;
  - 2) гипотиреозидизма;
  - 3) почечной недостаточности;



- 4) злокачественных опухолей (острый лимфобластный лейкоз; рак молочной железы, яичников, поджелудочной железы);
  - 5) тяжелого псориаза.
4. Прием лекарств:
- 1) антагонистов фолиевой кислоты (метотрексат, карбамазепин);
  - 2) антагонистов витамина В<sub>6</sub> (теофиллин, азарабин, эстроген-содержащие оральные контрацептивы);
  - 3) лекарственных средств, инактивирующих В<sub>12</sub> (закись азота, антагонисты Н<sub>2</sub>-рецепторов, метформин).
5. Влияние токсинов (курение сигарет, прием алкоголя в больших количествах и т.п.).
6. Возраст/пол:
- 1) старение;
  - 2) мужской пол;
  - 3) постменопаузальный период.

#### **Повышение легкой степени (15–30 мкмоль/л):**

- несбалансированное питание, нерациональные диеты, курение, высокие дозы алкоголя;
- полиморфизм *MTHFR* в сочетании с низким фолатным статусом;
- недостаток фолиевой кислоты;
- умеренный дефицит витамина В<sub>12</sub>;
- почечная недостаточность;
- гиперпролиферативные нарушения;
- прием лекарств: метотрексат, противосудорожные препараты, закись азота, метоформин, эуфиллин, гормональные контрацептивы.

#### **Повышение средней степени тяжести (30–100 мкмоль/л):**

- полиморфизм *MTHFR* в сочетании с дефицитом фолиевой кислоты;
- умеренный дефицит витамина В<sub>12</sub>;
- тяжелая почечная недостаточность.

#### **Повышение тяжелой степени (>100 мкмоль/л):**

- тяжелый дефицит витамина В<sub>12</sub>;
- дефицит CBS (гомозиготная форма).

Наиболее частая **генетическая причина** тяжелой ГГЦ и классической гомоцистеинурии (врожденная гомоцистеинурия) — это гомозигот-

ный дефицит цистатион-β-синтетазы. Он встречается с частотой 1 на 100 000 живорождений, а результатом является повышение уровня общего ГЦ плазмы натошак вплоть до 40-кратного от нормы. Такой дефект наследуется по аутосомно-рецессивному пути. Клинические проявления включают дислокацию хрусталика и другие глазные осложнения, проблемы с интеллектом (примерно в 50% случаев), деформации скелета, ранний атеросклероз и сосудистые (атеротромботические) осложнения. Примерно у половины нелеченных гомозигот сосудистые осложнения наблюдаются до 30-летнего возраста. Гетерозиготная форма (примерно 1 случай на 150 человек в популяции) часто связана с нормальным базальным уровнем общего ГЦ плазмы, и пока не ясно, связана ли гетерозиготность с дополнительным риском сосудистых осложнений. Описано не менее 60 мутаций гена *CβS*. Самыми частыми считают *I278T* и *G307S*, хотя частота их проявления в разных странах сильно варьирует. Намного реже причинами тяжелой гипергомоцистеинемии являются гомозиготный дефицит *MTHFR*, дефицит метионинсинтетазы и нарушенная активность метионинсинтетазы из-за генетических нарушений метаболизма витамина  $B_{12}$ .

Наиболее частый ферментный дефект, связанный с умеренным повышением общего ГЦ плазмы, — это точечная мутация (замена С на Т в нуклеотиде 677) в кодирующем регионе гена *MTHFR*, что связано с термолабильным вариантом *MTHFR*, который имеет примерно половинную активность от нормы. К настоящему времени известно 9 различных мутаций данного гена. Практическое значение имеют два аллеля: термолабильный аллель *C677T* и аллель *A1298C* (иногда обозначается как *C1298A*). Аллель *C677T* является результатом точечной мутации, при которой в позиции 677 аланин заменен на валин. Это делает мутационный белок более чувствительным к температуре и снижает его удельную активность. При этом нормальный генотип обозначается как *CC* (на обеих хромосомах нормальные варианты гена), гетерозиготный — как *CT* (носительство, на одной хромосоме — нормальный ген, а на другой — мутантный), гомозиготный по мутантному гену генотип — как *TT* (на обеих хромосомах мутантный ген). В европейской популяции 10–13% населения являются гомозиготами по этой мутации (*TT*-генотип), и при субоптимальном потреблении фолата у них умеренно (примерно на 50%) повышается уровень общего ГЦ плазмы (Graeme J. et al., 1999).

О влиянии пищевых дефицитов на возникновение ГГЦ свидетельствует тот факт, что уровень фолата, витамина  $B_{12}$  и, в меньшей степени, витамина  $B_6$  обратно пропорционален уровню общего ГЦ плазмы.

Поэтому любой человек с пищевым дефицитом, ведущим к низким концентрациям в крови фолата, витамина В<sub>12</sub> или витамина В<sub>6</sub>, имеет повышенный риск развития ГЦ. Установлено, что примерно  $\frac{2}{3}$  случаев ГЦ связано с неадекватным уровнем в крови одного или более этих витаминных кофакторов.

Причиной ГЦ может быть также почечная недостаточность. При повышении сывороточного креатинина повышается уровень общего ГЦ плазмы натошак. Это происходит не из-за нарушенной почечной экскреции (которая является лишь очень небольшой частью прямого клиренса ГЦ), а из-за нарушенного метаболизма ГЦ в почках, который является основным путем очищения плазмы от ГЦ. Общий уровень ГЦ у больных с хроническими заболеваниями почек намного выше, чем даже умеренно повышенные его концентрации, свойственные для больных с атеротромботическим поражением сосудов, что может способствовать более частому развитию сосудистых осложнений у больных с хронической почечной недостаточностью.

На уровень ГЦ влияет прием целого ряда лекарственных препаратов. Механизм их действия может быть связан с влиянием на действие витаминов, на продукцию ГЦ, на функцию почек и на уровень гормонов. Эту причину можно рассматривать как самостоятельную (ятрогенную), несмотря на то что ряд заболеваний, требующих приема этих препаратов, уже самостоятельно формируют высокую концентрацию ГЦ в крови. Это определяет необходимость правильного подбора дозировки препарата, выбор другого представителя из семейства его аналогов, не увеличивающих концентрацию ГЦ в крови пациента. Лекарственными препаратами, увеличивающими уровень ГЦ в крови, являются большинство антиконвульсантов, оральные контрацептивы, иммуномодуляторы, структурные аналоги фолиевой кислоты, некоторые антибиотики. В исследованиях T. Kishi и соавт. (1997) достоверно показано, что назначение фенобарбитала и карбамазепина значительно снижает уровень фолатов в плазме крови, так как оба эти препарата оказывают на фолат блокирующее действие в связи со способностью угнетать индукцию микросомальных печеночных ферментов системы P450, разрушающих фолат и замедляющих превращение ГЦ в метионин.

ГЦ может развиваться у женщин, длительно применяющих оральные контрацептивы. J.G. Ray и соавт. (1998) считают целесообразным включение в пищу дополнительных количеств витамина В<sub>12</sub> женщинам, принимающим оральные контрацептивы. Вместе с тем заслуживают внимания данные E. Sipra и соавт. (2000) об отсутствии

ГГЦ у женщин в постменопаузальном возрасте, принимавших ЗГТ. В современной литературе к препаратам, угнетающим реметилизацию ГЦ, относят также трициклические антидепрессанты, теофиллин, гидразид изоникотиновой кислоты, иммуномодуляторы (Ubbink J.V. et al., 1996; Gonsette R.E., 1996). Имеются сообщения, что применение циклоспорина при ведении пациентов с пересаженной почкой снижает уровень фолатов и стимулирует рост концентрации ГЦ в крови и опасность тромбообразования (Arnadottir M. et al., 1996). Приводить к ГГЦ может и длительный прием никотиновой кислоты, в связи с возникающим дефицитом витамина В<sub>6</sub> (Basu T.K., Mann S., 1997). Способствует возникновению ГГЦ длительный прием метотрексата, поэтому рекомендуют дополнительно назначать фолиевую кислоту (Refsum H. et al., 1989; Broxon E.N. et al., 1989; Morgan S.L. et al., 1998; Shep G.N., 1998).

Возникновению ГГЦ способствуют интенсивное курение, а также сидячий образ жизни. Умеренные физические нагрузки способствуют снижению уровня ГЦ в крови. Потребление небольших доз алкоголя может снижать уровень ГЦ, а большие количества спиртного, наоборот, увеличивают уровень данной аминокислоты.

В эндотелиальных клетках ГГЦ не только стимулирует образование свободных радикалов и повышает концентрацию ЛПНП и ЛПОНП, но и приводит к понижению продукции релаксирующего фактора и сульфатированных глюкозаминогликанов — гепариноидов: ГГЦ понижает эластичность внутрисосудистой выстилки и синтез простаглицина. Так формируется сосудистый компонент тромбоваскулярной болезни, который полностью идентичен механизму зарождения атеросклеротического процесса.

Коагуляционный (тромботический) компонент во многом связан с нарушением функции эндотелия. Так, повышенные концентрации ГЦ приводят к угнетению синтеза тромбомодулина, без которого тромбин не образует комплекса, активирующего белковые антикоагулянты: протеин С и протеин S. Те, в свою очередь, не оказывают пресорного воздействия на активность факторов V и VIII.

Активации свертываемости крови способствует также снижение активности АТ-III и эндогенного гепарина, в результате чего происходит повышение активности тромбина. Усиливаются коагуляционные свойства крови и благодаря увеличению выработки тканевого фактора макрофагами.

Возрастающую агрегационную способность тромбоцитов при ГГЦ связывают с активацией реакций арахидонового каскада вследствие

повышения чувствительности тромбоцитов к АДФ, в результате угнетения экто-АДФазы и к тромбину вследствие ускорения мобилизации арахидоната из липидов мембраны, а повышенную адгезивность за счет увеличения на эндотелии vWF. При этом существуют сведения о том, что в крови возрастает также антигенность к активатору ингибитора плазмина-1 (Ефимов В.С., Цакалоф А.К.).

Продолжительное воздействие ГЦ на эндотелиальную выстилку сосудистой стенки может закончиться атерогенным эффектом. Воздействием открытых сульфгидрильных групп молекулы ГЦ стимулируют образование свободных радикалов в мембранных липидах эндотелиоцитов, создавая возможность к комплексованию их с различными белками.

В результате формируется основа для выработки антифосфолипидных антител (АФА), что можно рассматривать как один из механизмов развития антифосфолипидного синдрома (АФС).

Переокисление липидов ведет к накоплению в стенке сосудов ЛПНП и ЛПОНП — доказанного признака атерогенеза. Постепенно истощается и сосудистая стенка, испытывая склерозирующее воздействие, снижает синтез АТ-III и сульфатированных глюкозаминогликанов, которые активируют в норме эндотелиальную липопротеидлипазу, являющуюся эффективным дополнением к функции печеночной липопротеидлипазы для борьбы с атерогенными ЛПНП и ЛПОНП.

Совокупность описанных эффектов ГЦ на сосуды, особенно мелкие, быстро приводит к потере их естественной эластичности, чему способствует и разрастание артериальных клеток в их субэндотелиальных слоях.

### **Гипергомоцистеинемия и акушерская патология**

Одновременно с реализацией тромбофилических свойств ГЦ является гарантированным маркером тромбофилии в сосудах маточно-плацентарного кровотока, информирующем о назревающих осложнениях течения гестации на различных ее этапах, признанным фактором патологии беременности (невынашивание беременности, антенатальная смерть плода, преэклампсия и эклампсия, плацентарная недостаточность). Нарушение плацентарной функции при этом возникает в результате микротромбозов в межворсинчатом пространстве и сосудах плаценты и сопутствующего тромбофилии дисбаланса между тромбоксаном  $A_2$  и простаглицлином, приводящим к спазму спиральных артерий и резкому повышению резистентности сосудистого русла матки.

Повышение концентрации ГЦ в крови беременных представляет собой реальную угрозу серьезных осложнений на всех этапах развивающейся беременности. Если в поздние сроки беременности он может провоцировать отслойку или инфаркты в плаценте, то в ранние сроки ГЦ нарушает развитие закладочных листков эмбриона. Во II и в III триместре повышение ГЦ связано с развитием гипотрофии плода. Все эти явления относятся к способности повышенных концентраций ГЦ оказывать склерозирующее воздействие на сосуды маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока. Как установлено, у беременных с гипотрофией плода I степени, концентрация ГЦ составляет 20,38 (17,04–22,37) мг/мл; с гипотрофией II степени — 21,72 (19,23–26,14) мг/мл, а при гипотрофии III степени — 25,9 (19,99–28,35) мг/мл (*для перевода единиц измерения: мкмоль/л × 0,1352 = мг/мл*).

Отличия достоверны по отношению к значениям данных по ГЦ у беременных с нормотрофичными плодами — 10,9 (9,2–14,92) мг/л ( $n = 20$ ).

В последние годы были во многом расшифрованы механизмы развития тромбофилии при беременности. Установлено, что тромбофилия развивается на фоне повышенного титра циркулирующих антител к фосфолипидам в крови, наследственной склонности к развитию тромбозов (мутации генов *MTHFR*, фактора V, протромбина), колебаний концентраций некоторых половых гормонов и некоторых других факторов. Поэтому в настоящее время исследования, связанные с уточнением и/или пересмотром некоторых положений традиционных теорий тромбофилических осложнений беременности, особенно актуальны.

Одним из важных факторов, участвующих в запуске тромбозов, является повышение уровня общего ГЦ в крови. В основе ГГЦ лежит превалирование превращения метионина в ГЦ без адекватных компенсирующих реакций реметилирования или транссульфурирования, ГГЦ может иметь генетическую, алиментарную и медикаментозную причины возникновения. Часто наблюдается сочетание наследственных и/или приобретенных форм ГГЦ с повышением уровня АФА. В настоящее время уделяется большое внимание изучению роли ГЦ в нарушении репродуктивной функции у женщин, особенно влияния сочетания ГГЦ и АФС на степень проявления плацентарной недостаточности.

Изучена и доказана роль АФА в возникновении таких состояний, как привычное невынашивание, задержка внутриутробного роста плода вплоть до гибели эмбриона, преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, неудачи попыток экстракорпорального оплодот-

ворения. Многие авторы объясняют эти состояния развитием АФС у женщин с привычным невынашиванием, варьирующим, по данным разных авторов, от 5 до 40%, причем без лечения гибель эмбриона (плода) наблюдается у 90–95% женщин, имеющих аутоантитела к фосфолипидам.

Нередко аутоиммунные отклонения потенцируются такими факторами риска, как наследственные тромбофилии и ГЦ. По данным литературы, аутоиммунные и тромбофилические нарушения (без учета влияния ГЦ) ответственны за 80% акушерских осложнений на разных сроках беременности.

Медленно развивающиеся во время беременности микроангиопатии приводят к хроническому внутриутробному страданию плода и резкому снижению функциональных резервов новорожденного и значительно повышают риск развития заболеваний у новорожденных. Установление реальной взаимосвязи этих процессов и своевременная диагностика подобных нарушений до беременности по наличию аутоиммунных состояний у беременной (в том числе нерезко выраженных) позволит выявить группы женщин с риском развития плацентарных нарушений во время беременности, а назначение адекватной профилактики приведет к значительному снижению риска акушерских осложнений.

Такой аргумент послужил основанием для установления лабораторных признаков акушерских осложнений, обусловленных сочетанием признаков АФА (IgG и IgM) и уровня ГЦ, вероятных у женщин во время беременности с отсутствием клинических и субклинических проявлений аутоиммунных заболеваний и на этапе планирования беременности или на ранних ее сроках и назначения адекватной профилактики развития акушерских осложнений.

В качестве примера можно привести сведения о выявлении степени риска развития акушерских осложнений у женщин репродуктивного возраста в ранние сроки беременности (4–10 нед), в крови которых иммуноферментным методом определяется и в последующем оценивается негативное влияние на процессы гестации двух видов аутоиммунных факторов антител: IgG и IgM к кардиолипину (АКЛ). Результаты определения АКЛ обладают хорошей репрезентативностью по выявлению наиболее распространенных групп аутоиммунных нарушений: АФС и системных аутоиммунных нарушений.

Концентрацию ГЦ в тех же образцах крови удобно определять техникой высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC), методом электрохимической детекции с использованием стеклоугле-

родной ячейки. Такая модификация методики позволяет оценить роль этого естественного метаболита незаменимой аминокислоты метионина в создании условий для возникновения АФС.

При ретроспективной оценке совпадения значений умеренных, высоких и очень высоких значений негативного и позитивного диапазона риска в сопоставлении со значениями ГЦ в крови в группе, состоящей не менее чем из 100 беременных в возрасте 20–35 лет с осложненным течением гестации, и 100 здоровых беременных на тех же сроках беременности, а также рассмотрении варианта сочетания низких значений и концентраций ГЦ в рамках клиники осложнений раннего периода беременности, возможно, установление роли каждого из отобранных факторов по отдельности и в полном или частичном их сочетании могло бы прояснить роль ГГЦ в развитии тромбофилических состояний с многообразными последствиями развития акушерских осложнений.

Ретроспективная оценка соотношения содержания АКЛ и концентраций ГЦ показывает, что повышенные значения IgG и IgM в сочетании или порознь совпадают с повышенной концентрацией ГЦ в 70% случаев. Из них у 41% (35 пациенток) установлено повышение значений IgG и ГЦ. У беременных этой подгруппы повышенные значения IgM сочетались с ГГЦ в 29% наблюдений (у 25 беременных). Лишь в 10 случаях значения АКЛ IgG и IgM были в негативном диапазоне при нормальной концентрации ГЦ. У остальных 30 беременных ГГЦ отмечена без отклонений от исследованных иммунных показателей, но наблюдавшиеся в последних двух вариациях изменения лабораторных показателей существенно зависели от имеющихся клинических проявлений (рис. 1.5, см. цв. вклейку).

В исследовании участвовала группа пациенток из 20 человек. При обращении пациентки предъявляли жалобы на невынашивание беременности (однократные и многократные случаи прерывания беременности на разных сроках). Накануне планирования очередной беременности проводилось обследование на тромбофилические факторы невынашивания беременности: определялись титры АКЛ и уровень ГЦ в крови. У всех пациенток было выявлено сочетание патологических АКЛ и ГГЦ в крови (этап 1 на диаграмме).

Пациенткам рекомендовали терапию по снижению уровня ГЦ в крови — фолиевая кислота 3–4 мг в сутки в постоянном режиме, витамины группы В ( $B_6$  по 10–20 мг в сутки в постоянном режиме и витамин  $B_{12}$  по 200–400 мкг в сутки внутримышечно в течение 10 дней). Параллельно проводился динамический контроль уровней АКЛ и ГЦ на фоне терапии, направленной на коррекцию ГГЦ (этапы 2–6). Изме-



нение концентрации ГЦ в крови на фоне лечения (этап 2 — снижение уровня ГЦ) положительно отразилось и на титрах АКЛ.

При наступлении беременности (этап 4–6) динамическое определение уровней ГЦ и АКЛ продолжалось. К терапии витаминами с ранних сроков беременности добавили ацетилсалициловую кислоту (Тромбо Асс<sup>♦</sup>) по 50–100 мг в сутки в постоянном режиме под контролем показателей гемостазиограммы.

На фоне беременности изменение (повышение и понижение) обоих факторов в большинстве случаев происходило однонаправленно.

Во II триместре беременности на фоне длительной непрерывной терапии, корригирующей уровень ГЦ, отмечалась стойкая тенденция к снижению титров АКЛ. Все беременности протекали без существенных осложнений и закончились срочными самопроизвольными родами. Данное исследование позволило подтвердить возможность отрицательного влияния высоких уровней ГЦ на продукцию АКЛ. Особого внимания заслуживает тот факт, что терапия, направленная на активное снижение уровня ГЦ, препятствует продолжению активного синтеза АКЛ.

Конкретным клиническим примером может служить пациентка В., 35 лет. Диагноз при обращении: привычное невынашивание беременности. При обследовании было выявлено повышение уровней АКЛ и ГЦ в крови. В качестве подготовки к беременности рекомендовано: ацетилсалициловая кислота по 50 мг/сут и фолиевая кислота по 3 мг/сут в постоянном режиме; пиридоксина гидрохлорид по 20 мг/сут в течение месяца; витамин В<sub>12</sub> по 200 мкг/сут внутримышечно курсом в течение 10 дней.

На протяжении всей беременности проводилось динамическое определение уровней АКЛ и ГЦ в крови и корригирующая терапия — снижение уровня ГЦ в крови с помощью фолиевой кислоты (3–4 мг/сут), пиридоксина гидрохлорида (10–20 мг/сут), витамина В<sub>12</sub> (200–400 мкг/сут внутримышечно, через день, курсом в 10 дней) и антиагрегантная терапия — ацетилсалициловая кислота (по 50–100 мг/сут) под контролем показателей гемостазиограммы. Беременность протекала без осложнений и закончилась самопроизвольными срочными родами.

В исследование была включена также вторая группа из 20 пациенток, обратившаяся с симптомами начавшегося абортa: боли в нижних отделах живота, кровянистые выделения из половых путей, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) малого таза — гипертонус миометрия, отслойки хориона. У 50% пациенток из этой группы был отягощенный акушерский анамнез по невынашиванию беременности.

Всем женщинам проведено обследование, включающее определение уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в крови, УЗИ в динамике, а также обследование на тромбофилические факторы невынашивания беременности — определение уровня ГЦ и титров АКЛ в крови. У всех пациенток было выявлено сочетание патологических титров АКЛ и ГЦ в крови. К терапии, сохраняющей беременность (гормональная поддержка гестагенами, седативные средства), были добавлены препараты, корригирующие уровень ГЦ в крови: фолиевая кислота по 3–4 мг/сут в постоянном режиме, витамины группы В ( $V_6$  по 10–20 мг/сут в постоянном режиме и  $V_{12}$  по 200–400 мкг/сут внутримышечно в течение 10 дней). Пациенткам также был рекомендован прием антиагрегантных препаратов — ацетилсалициловая кислота по 50–100 мг/сут или аспирин-кардио<sup>♦</sup> по 50–100 мг/сут в постоянном режиме под контролем показателей гемостазиограммы. Через некоторое время после начала комплексной терапии симптомы начавшегося аборта исчезали и больше не возобновлялись до конца беременности. Определение уровня ГЦ и титров АКЛ проводилось на протяжении всей беременности. Терапия, направленная на снижение уровня ГЦ, также продолжалась до конца беременности. Антиагрегантная терапия избрана по результатам гемостазиологического исследования крови. На фоне длительной непрерывной терапии, корригирующей уровень ГЦ, отмечалась стойкая тенденция к снижению титров АКЛ (см. рис. 1.6, см. цв. вклейку).

Рис. 1.6 (см. цв. вклейку) показывает, как на фоне постоянной терапии, направленной на снижение уровня ГЦ в крови, снижаются уровни АКЛ. Беременность у всех пациенток протекала без существенных осложнений и закончилась срочными самопроизвольными родами.

Результаты исследования по данной группе пациенток подтверждают возможность отрицательного влияния высоких уровней ГЦ на продукцию АКЛ и ухудшение прогноза течения беременности. Терапия, направленная на активное снижение уровня ГЦ, препятствует продолжению активного синтеза АКЛ и прогрессированию осложненного течения беременности.

Еще одна иллюстрация важности исследования уровня ГЦ и АФА у пациенток с акушерской патологией — группа пациенток из 43 человек: у большинства пациенток (90%) — отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (бесплодие, невынашивание беременности), 38% женщин предъявляли жалобы на привычное невынашивание беременности, 45% женщин обратились после первого случая самопроизвольного прерывания беременности (на разных сроках), 7,5% паци-

енток проходили обследование по поводу первичного или вторичного бесплодия и 10% пациенток обращались с симптомами начавшегося аборта на ранних сроках. В группу обследованных пациенток включены только женщины с патологическими титрами АКЛ и ГГЦ различной степени тяжести при первичном обследовании (см. рис. 1.7, см. цв. вклейку).

Рисунок 1.7 (см. цв. вклейку) отражает значительное преобладание групп пациенток с начавшимся абортom и привычным невынашиванием беременности над остальными группами обследованных женщин. Распределение проведено по группам пациенток с патологическими титрами АКЛ и ГГЦ. Представленная диаграмма отражает значительное преобладание групп пациенток с невынашиванием беременности над остальными группами обследованных женщин. Распределение по группам пациенток с патологическими титрами АКЛ и ГГЦ представлено на рис. 1.8 (см. цв. вклейку).

Практически у половины пациенток обследованной группы (43,8%) удалось исследовать систему гемостаза при первичном обращении (накануне беременности). Диаграмма отражает преобладание группы пациенток с признаками активации системы свертывания крови (36,0%) накануне беременности над группой без признаков активации системы свертывания (7,8%).

Важно отметить, что при низких значениях негативного диапазона каждого антикардиолипина (IgG и IgM), но на фоне ГГЦ (за исключением 9 случаев нормогомоцистеинемии), клинические проявления нарушений течения гестации на ранних сроках проявлялись не менее ярко, чем при умеренных и высоких значениях тех же АКЛ.

Это наглядно показала математическая обработка значений концентраций ГЦ для установления зависимости этого показателя от степени выраженности иммунных изменений. У беременных основной группы с повышенным уровнем АКЛ-IgM и у беременных с низкими значениями АКЛ (IgG и IgM) концентрации ГЦ практически не различались между собой. Так, медиана его значений в подгруппе с повышенными значениями АКЛ-IgM составляла 20 (15,5–26) мкг/л, а в подгруппе со слабой выраженностью обоих АКЛ — 19 (15–24) мг/мл ( $p=0,45$ ).

Аналогичная картина наблюдалась после обработки значений концентраций ГЦ в подгруппе с незначительно повышенными значениями АКЛ-IgG и в подгруппе с высокими значениями АКЛ-IgG. Его медиана и ближние квартили в первой подгруппе были такими же, как и в предыдущем сравнении, а значения ГЦ с АКЛ-IgG были мало отличимы

от них — 17 (15,5–23,0),  $p=0,21$ . И даже сопоставление значений ГЦ в двух подгруппах, объединявших только низкий и только высокий уровни обоих АКЛ, был даже теоретически выше (медианы равны 19,0;  $p=0,22$ ).

При подборке сочетание высоких значений АКЛ ( $n=30$ ) и циркулирующего ГЦ не отличалось от установленного при всех вариациях АКЛ, хотя в 3 наблюдениях оно находилось в пределах принятой нормы (8–10 мг/мл). Таким образом, очевидно, что при различных уровнях АКЛ наиболее существенную роль в формировании тромбофилических осложнений течения беременности на ранних сроках играет повышенная концентрация ГЦ. Его допустимо рассматривать как вспомогательный (при высоких значениях АКЛ-IgG и IgM), так и основной (при низком уровне тех же АКЛ) инструмент тромбофилического действия, что подтверждается схожестью клинических признаков патологии на ранних сроках беременности. Из 50 клинико-лабораторных наблюдений у 41 беременной отмечено сочетание низких значений АКЛ классов IgG и IgM и ГГЦ, и только у 9 беременных значение ГЦ было нормальное.

АФА, к которым относят и АКЛ, и волчаночный антикоагулянт (ВА), представляют собой семейство иммуноглобулинов IgG, IgM и IgA, формирующих протеофосфолипидные комплексы, к которым вырабатываются антитела. Помимо АКЛ и ВА в настоящее время известны и другие АФА: антитела к анионным фосфолипидам (антифосфатидилсерин, антитела к фосфатидной кислоте, антифосфатидилинозитол), антитела к нейтральным фосфолипидам (антифосфоэтаноламин). Однако во многих исследованиях показано, что наибольшую значимость имеет определение АКЛ и ВА, а определение вышеуказанных АФА перед определением АКЛ и ВА не имеет. Гиперпродукция АКЛ, главным образом изотипа IgG, ассоциируется с наличием симптомокомплекса, получившего название АФС. Основными клиническими признаками АФС являются венозный и артериальный периферические тромбозы (особенно мелких сосудов), спонтанные аборт, внутриутробная гибель плода и тромбоцитопения в акушерстве. Различают две формы АФС: первичный, который развивается при отсутствии достаточных клинических и серологических признаков системной красной волчанки (СКВ) и других аутоиммунных заболеваний, и вторичный, связанный с аутоиммунными заболеваниями, главным образом с СКВ и волчаночноподобным синдромом. Кроме того, выделяют катастрофический АФС, сопровождающийся высокой летальностью (доходящей до 90% случаев). Обычно катастрофический АФС проявляется острой

рецидивирующей коагулопатией, часто в сочетании с васкулопатией, затрагивающей многие жизненно важные органы и системы. Многие авторы предлагали разные названия для определения этого симптомо-комплекса, так например S.B. Ingram, S.H. Goodnight, R.M. Bennet в 1987 г. предложили название «разрушительная невоспалительная васкулопатия», а E. Harris, K. Bos в 1991 г. предложили назвать «острая диссеминированная коагулопатия-васкулопатия». В настоящее время было решено называть катастрофический АФС по имени исследователя, впервые описавшего эту клиническую форму АФС, — синдромом Asherson. Было установлено, что основными факторами, связанными с развитием катастрофического АФС, являются инфекция, хирургические операции. Реже развитие катастрофического АФС было связано с отменой антикоагулянтов или приемом некоторых лекарственных препаратов.

При беременности возникает уникальная, комплексно функционирующая система трех эндотелиальных поверхностей: фетоплацентарного эндотелия, эндотелия сосудов матки и эндотелия трофобласта. Таким образом, создается достаточно большой спектр направлений действия АФА.

Факторы, обеспечивающие инвазию трофобласта и нормальное развитие плаценты на ранних стадиях, очень многообразны: факторы роста, цитокины. АФА многосторонне, напрямую или опосредованно влияют на процесс имплантации и ранние эмбрионические стадии.

Последние исследования с использованием моноклональных АФА показали, что АФА напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом, что угнетает межклеточное слияние клеток трофобласта. Повреждающее действие может осуществляться АФА несколькими путями: изменяются адгезивные характеристики предимплантационного эмбриона; нарушается слияние синцития; снижается глубина инвазии трофобласта; подавляется продукция ХГЧ; усиливаются тенденции за счет предоставления матриц для реакции свертывания. Последний момент объясняет положительный эффект от антикоагулянтной терапии с самых ранних сроков.

Эти механизмы во многом также объясняют неудачные попытки искусственного оплодотворения и пересадки эмбриона у женщин с АФС. По мере прогрессирования беременности тромбообразование в сосудах плаценты становится более очевидным.

Тромбирование сосудов плаценты и, как следствие, прерывание беременности возможно на различных сроках. В условиях циркуляции АФА в кровотоке матери иммуноглобулины класса IgG свободно

проникают в кровоток плода через поры трофобласта после 15 нед беременности и могут оказывать прямое повреждающее действие на плод. Этот факт неоднократно подтвержден исследованиями плацент в случаях потери плода.

Возможно также прямое повреждающее действие АФА на ткани плода. Описаны поражения сердечно-сосудистой системы в виде блокады проводящих путей, а также другие повреждения, например, глазной альбинизм, водянка плода и др.

Помимо влияния АКЛ, в последние годы появились данные о важной роли ГГЦ в патогенезе микроциркуляторных тромботических осложнений при различных заболеваниях, в том числе в акушерской практике, которые многие специалисты склонны рассматривать как мощный вспомогательный фактор для АКЛ. ГГЦ рассматривается в настоящее время как фактор повышенного риска целого ряда акушерских осложнений.

Нарушение плацентарной функции при этом возникает в результате микротромбозов в межворсинчатом пространстве и в сосудах плаценты и сопутствующего тромбофилии дисбаланса между тромбоксаном  $A_2$  и простаглицлином, который приводит к спазму спиральных артерий и резкому повышению резистентности сосудистого русла матки. Нарушение плацентации и фетоплацентарного кровообращения (изменение качества спиральных артерий и нарушение процесса их инвазии в трофобласт) могут быть причиной репродуктивной недостаточности на ранних сроках: невынашивания беременности и даже «мнимого» бесплодия, возникающего вследствие дефектов имплантации плодного яйца. На более поздних стадиях беременности ГГЦ является причиной развития хронической плацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода. Данные особенности течения беременности приводят к рождению детей с низкой массой тела и снижению функциональных резервов всех жизнеобеспечивающих систем новорожденного, развитию целого ряда осложнений периода новорожденности. ГГЦ может быть одной из причин развития генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся в виде преэклампсии (средней или тяжелой степени) или эклампсии. Для ГГЦ характерно развитие тяжелых, часто неуправляемых состояний, которые могут приводить к спонтанным выкидышам или досрочному прерыванию беременности по медицинским показаниям. Рождение незрелого недоношенного ребенка в таких случаях сопровождается высокой перинатальной смертностью и большим процентом неонатальных осложнений.

ГЦ свободно проходит через плаценту и может оказывать тератогенное и фетотоксическое действие. Было доказано, что ГЦ является одной из причин анэнцефалии, незаращения спинномозгового канала (*spina bifida*). Анэнцефалия приводит к 100-процентной летальности, а *spina bifida* — к развитию серьезных неврологических проблем у ребенка, включая моторный паралич, пожизненную инвалидность и смерть в детском или сравнительно молодом возрасте.

Нельзя исключить прямое токсическое действие избыточного уровня ГЦ на нервную систему плода. Часто наблюдается сочетание наследственных или приобретенных форм ГЦ с повышением уровня АФА.

Можно предположить, что освобождение комплексов белков с АФА, возникающее при прямом повреждении эндотелия сосудов маточно-плацентарного кровотока, становится одним из триггерных факторов образования АФА и вторичной активации системы гемостаза. В этом случае образование АФА рассматривается как вторичная аутоиммунная реакция.

В части случаев образование АФА не связано с ГЦ (заболевания соединительной ткани, прием некоторых лекарственных средств, вирусная и бактериальная инфекция, злокачественные новообразования и др.).

Как следует из предшествующего описания, присутствие АКЛ-IgG и -IgM в различных количествах приводит к патологическому течению беременности уже на ранних ее сроках. Как правило, наличие АКЛ-IgG и -IgM в основной своей массе сочетается с повышенным количеством ГЦ в крови беременных.

Критичным для возникновения отклонений от нормального течения гестации является ГЦ, имеющая как самостоятельное влияние на гемостаз, так и, безусловно, вспомогательную роль при циркуляции в крови АФА.

## **Влияние гормонального статуса на метаболизм гомоцистеина**

В некоторых работах было отмечено влияние гормонального гомеостаза организма, в частности изменений концентраций стероидных гормонов на концентрацию и активность в плазме крови ГЦ. Интересным и неожиданным оказался статистически подтвержденный факт сочетания гиперандрогении и повышенных концентраций ГЦ в крови.

По данным исследований, проведенных на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (г. Москва), отмечено, что при наличии гиперандрогении у беременных с невынашиванием в ранние сроки беременности часто выявляется ГГЦ, степень выраженности которой достоверно выше, в сравнении с беременными с невынашиванием без гиперандрогении. В данной группе беременных концентрация тестостерона и дигидроэпиандростерона сульфата, как правило, в 1,5–2 раза превышала значения нормы, а подобные изменения гормонального статуса, в сочетании с ГГЦ участвовали в формировании основных осложнений ранних сроков беременности. Так, средний уровень ГЦ плазмы крови у женщин с начавшимся выкидышем при наличии гиперандрогении составил 35,85 (27,87÷45,69) мг/мл, в то время как у пациенток без гиперандрогении — 26,25 (20,77÷29,32) мг/мл ( $p < 0,001$ ) (рис. 1.9, см. цв. вклейку).

Еще более неблагоприятный эффект подобного сочетания выявлен у беременных с прервавшейся беременностью на раннем сроке, где отмечались более высокие уровни ГЦ в крови, которые составили 41,47 (37,30÷49,22) мг/мл у пациенток с гиперандрогенией и 28,95 (22,67÷35,03) мг/мл у пациенток без гиперандрогении ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в наших исследованиях описанный неблагоприятный эффект сочетался с наличием урогенитальной инфекции. Заслуживает внимания тот факт, что из 60 обследованных пациенток с невынашиванием беременности ранних сроков только у 22 беременных при обследовании отсутствовали какие-либо урогенитальные инфекции и гормональные нарушения, что составило 36,6% от общего числа пациенток. В этой подгруппе пациенток средняя концентрация ГЦ в крови составила 24,78 (17,57÷27,78) мг/мл, что превышает среднюю концентрацию ГЦ в крови у пациенток контрольной группы (8,54 мг/мл), однако была достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже среднестатистической концентрации в этой группе — 27,7 (22,05÷40,52) мг/мл. Эти данные отражают, что отсутствие гиперандрогении значительно снижает степень выраженности ГГЦ у беременных с невынашиванием беременности на раннем сроке.

Как известно, ГГЦ является мультифакториальным процессом с вовлечением генетических и негенетических аспектов метаболизма ГЦ. Из данных наших исследований можно предположить, что урогенитальная инфекция и гиперандрогения способствуют увеличению ГГЦ у беременных на ранних сроках гестации. Несмотря на очевидность их взаимосвязи, биохимические пути этих процессов до сих пор не



изучены, что открывает широкие возможности для дальнейших исследований.

Актуальным и до конца нерешенным также является вопрос о выборе доз и курсовой продолжительности корректирующей ГГЦ терапии. При выявлении ГГЦ общепринято проведение терапии препаратами фолиевой кислоты и витаминами группы В ( $B_6$ ,  $B_{12}$ ). Вопрос о дозах фолиевой кислоты и витаминов группы В окончательно не решен. В современной литературе разброс дозировок фолиевой кислоты весьма широк — от 0,4 до 15 мг/сут, а предлагаемая продолжительность курса варьирует от 2 нед до 2 мес.

Низкие дозы фолиевой кислоты (0,4–1 мг/сут) были предложены для лечения ГГЦ у пациентов с ишемической болезнью сердца. Lobo и соавт. (1999) установили, что при применении 0,4 мг/сут фолиевой кислоты отмечается такая же эффективность снижения концентрации ГЦ в плазме крови, что и при назначении 5 мг фолиевой кислоты в сутки. Высокую эффективность низких доз фолиевой кислоты в сочетании с применением витаминов группы В ( $B_6$  и  $B_{12}$ ) показали и другие авторы, однако нет данных, насколько эффективна при этом профилактика осложнений ГГЦ такими низкодозированными схемами терапии. На этот вопрос ответа пока еще нет.

Есть данные, указывающие на высокую эффективность назначения 5 мг фолиевой кислоты в сутки и 250 мг витамина  $B_6$  для купирования ГГЦ у беременных с акушерскими осложнениями беременности (преэклампсия, эклампсия, синдром задержки роста плода). De Vries и соавт. выявили, что при такой дозировке происходит уменьшение уровня концентрации ГЦ в крови более чем на 65%. А группа других исследователей (Leeda и соавт.) при таких дозировках фолиевой кислоты и витамина  $B_6$  отметили значительное увеличение веса плода при пролонгировании беременности у пациенток с диагностированной гипотрофией плода.

Вместе с тем Quiere и соавт. (1998) указывают на необходимость применения еще более высоких доз фолиевой кислоты (до 15 мг в день) в сочетании с витамином  $B_6$  для лечения привычного невынашивания беременности, однако такие рекомендации пока основаны на единичных исследованиях.

В наших исследованиях доказана высокая эффективность применения среднетерапевтических доз фолиевой кислоты (3 мг/сут) и витаминов группы В для коррекции ГГЦ у беременных с привычным невынашиванием беременности на ранних сроках. Средняя концентрация ГЦ в плазме крови после проведенного лечения в течение 2 нед достоверно

( $p < 0,05$ ) уменьшалась (на 41,8% от первоначальной величины в 27,7 мкг/л), так что среднее ее значение составило 16,1 (10,6 ÷ 21,77) мг/мл. Колебания значений находились в пределах от 5,51 мг/мл до 5,8 мкг/л. При анализе частоты и степени тяжести ГЦ до и после проведенной терапии нами были полученные следующие данные (см. рис. 1.10, см. цв. вклейку).

После проведенной терапии в течение 2 нед нормализация уровня ГЦ наблюдалась у 18 (30%) пациенток, тогда как до лечения нормальный уровень ГЦ был лишь у 3 (5%) женщин ( $p < 0,05$ ). Несколько увеличился процент легкой степени ГЦ — у 32 (53,3%) в сравнении с 30 (50%) пациентками до начала лечения ( $p > 0,05$ ). Достоверно снизилась после лечения частота ГЦ средней степени тяжести — с 41,6% (у 25 пациенток) до 15% (у 9 пациенток) ( $p < 0,05$ ). Тяжелая степень ГЦ оставалась у 1 пациентки, у которой концентрация ГЦ в крови снизилась незначимо: с 54,18 до 51,51 мг/мл. Это может объясняться сочетанием неблагоприятных факторов (УГИ, гиперандрогения, диета, бедная фолатами, курение) и наличием гетерозиготной мутации МТГФР.

В дальнейшем через 4 нед после начала лечения количество беременных с нормальным содержанием ГЦ в крови составило 45 (75%) человек. Легкая степень ГЦ выявлена у 13 (21,1%) беременных, средняя степень ГЦ продолжала наблюдаться у 2 (3,3%) беременных. Тяжелой степени ГЦ после проведенного лечения не констатировано.

Средняя концентрация ГЦ в плазме крови после проведенного лечения в течение 4 нед достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшалась (на 62,9% от первоначальной величины — 27,7 мг/мл), так что среднее ее значение достигло 10,28 (8,63 ÷ 15,45) мг/мл.

Через 6 нед от начала лечения концентрация ГЦ в крови достигла нормальных показателей у 52 (86,7%) пациенток. У 1 (1,6%) беременной оставалась ГЦ средней степени (32,34 мкг/л), а у 7 (11,6%) беременных — легкая степень ГЦ.

Мы также проанализировали зависимость средней концентрации ГЦ в плазме крови у пациенток с невынашиванием в ранние сроки беременности в зависимости от наличия гиперандрогении до и после лечения (см. рис. 1.11, см. цв. вклейку).

Так, среднее значение ГЦ в плазме крови у пациенток 1-й группы с гиперандрогенией до лечения составило 35,85 (27,87 ÷ 45,69) мг/мл, а после витаминотерапии — 21,38 (13,83 ÷ 30,56) мг/мл, т.е. снизилось на 40,37% от первоначальной величины, и их различие было достоверным ( $p < 0,05$ ). У пациенток 1-й группы без гиперандрогении среднее

значение концентрации ГЦ до лечения составило 26,25 (20,77÷29,32) мг/мл, после витаминотерапии — 13,03 (9,45÷16,75) мг/мл, что составляет снижение на 50,37% от первоначальной величины с достоверной разницей ( $p < 0,05$ ). Из полученных данных видно, что витаминотерапия при ГГЦ более эффективна у пациенток без гиперандрогении. Это еще раз доказывает факт неблагоприятного влияния избыточной концентрации андрогенов на уровень ГЦ в крови.

## Гипергомоцистеинемия в гинекологической практике

В последнее время все больше внимания уделяется исследованию связи ГГЦ с гипоестрогенией и изменениями гормонального статуса у гинекологических больных.

I. Множество исследований было посвящено влиянию ЗГТ на уровень ГЦ плазмы крови.

Группа ученых во главе со R.G. Smolders (2003) исследовала влияние эстрогенного компонента ЗГТ при различных путях его введения (пероральном, трансдермальном), а также при его сочетании с гестагенами на изменение уровня ГЦ плазмы крови у женщин после гистерэктомии. При этом выявлено, что более всего уровень ГЦ снижается при применении пероральных эстрогенов, меньший эффект вызывает трансдермальное введение эстрогенов, и практически не оказывает влияние на уровень гомотеина сочетание эстрогенного и гестагенного компонента ЗГТ.

Другая группа ученых (Chiantera V., Sarti C.D., 2003) опубликовала результаты влияния ЗГТ на уровень ГЦ у здоровых женщин в постменопаузе, при этом полученные ими данные несколько отличаются от ранее полученных их коллегами. По их мнению, уровень ГЦ снижается почти одинаково при применении любых комбинаций ЗГТ. Снижение же ГЦ более выражено у той группы пациенток, у которых наблюдался более высокий уровень ГЦ до применения гормональной терапии.

J.S. Madsen и соавт. в 2002 г. посвятили свою работу оценке влияния ЗГТ на ГГЦ наследственного характера (при мутации гена МТГФР). Ученые пришли к следующему выводу, что снижение уровня ГЦ у женщин с мутацией по МТГФР происходит так же, как и у женщин с приобретенным характером ГГЦ. Данное заключение подтверждают и результаты, полученные Y. Somekawa (2002). По их мнению, значительное снижение уровня ГЦ происходит после 3 мес применения ЗГТ вне зависимости от полиморфизма по МТГФР. В большей степени изменение уровня ГЦ плазмы крови зависит от возраста женщины,

гормонального статуса и срока постменопаузального периода. Кроме того, группа исследователей во главе с Н. Bukowska (2005) также оценивала влияние ЗГТ на риск развития сердечно-сосудистой патологии и пришла к выводу, что применение гормональной терапии не изменяет концентрацию ГЦ и не влияет на частоту возникновения сосудистых осложнений.

II. Изучению влияния уровня пролактина на уровень ГЦ посвящены работы D. Yavuz (2003), освещающие влияние гиперпролактинемии на эндотелиальную активность у женщин пременопаузального возраста до и после лечения бромкриптином. При этом выявлено, что уровни ГЦ, С-реактивного белка и мочевых кислот были значительно выше у женщин с гиперпролактинемией и возвращались к нормальным значениям лишь после нормализации уровня пролактина более чем 2-месячным курсом приема бромкриптина. Все эти результаты еще более подтверждают теорию влияния уровня гормонов на метаболизм ГЦ.

III. Одной из заметных проблем, касающихся изучения ГГЦ, является оценка уровня ГЦ у женщин с синдромом поликистозных яичников. G. Loveggo и соавт. (2002) исследовали уровень ГЦ у пациенток, страдающих синдромом поликистозных яичников, и пришли к выводу, что средний уровень ГЦ при данной патологии значительно выше, чем у здоровых женщин данной возрастной группы. Исследования же E.S. Sills (2002) не подтверждают данную гипотезу, отмечая, что средний уровень ГЦ в данной группе не зависит от морфологии яичников. Столь противоречивые результаты дают основание к продолжению исследований в данной области.

IV. Заслуживает также внимания гипотеза влияния ГГЦ на развитие эстроген-индуцированного рака в гинекологии. Данная теория основана на двух механизмах. Один из них осуществляется путем ингибирования метаболизма метилирования 2-гидроксиэстрадиола, что ведет к снижению образования 2-метоксиэстрадиола, который является противоопухолевым метаболитом 17-бета-эстрадиола. Другим механизмом является нарушение метилирования 4-гидроксиэстрадиола, что ведет к накоплению данного гормонально активного и сильного проканцерогенного метаболита катехолэстрогенов. Данные патологические пути метаболизма приводят к развитию эстроген-индуцированного рака в органах-мишенях. Проблеме взаимосвязи онкологической патологии и ГГЦ посвящены работы Goodman J.E. (2002), касающиеся развития рака молочной железы в условиях повышенного содержания ГЦ в плазме крови. Полученные результаты отмечают связь рака молочной железы с повышением среднего уровня ГЦ плазмы крови

и снижением среднего уровня фолатов. Данный вывод дает основание предположить, что метаболизм фолатов является одним из ключевых звеньев развития гормонально-зависимой онкологической патологии.

Ряд работ посвящены исследованию уровня ГЦ как маркера цервикальной дисплазии. Однако полученные результаты являются противоречивыми и требуют продолжения работы в данном направлении.

## **Современный взгляд на взаимодействие гомоцистеина и эстрогенов**

В исследованиях M.G. Wouters и соавт. (1995) отмечалась сильная отрицательная корреляция между постметиониновым тотальным ГЦ и эстрадиолом у женщин до наступления естественной менопаузы. Уровень ГЦ понижается во время беременности, т.е. при состоянии, характеризующемся повышенными концентрациями эстрогенов, в частности эстриола.

К. Dimitrova и соавт. (2002) экспериментально установили, что в условиях ГЦ эстрогены предотвращают повреждение сосудов и уменьшают уровень ГЦ плазмы крови. Также этой группой авторов было доказано, что более низкий уровень ГЦ наблюдается у беременных и у женщин, находящихся в репродуктивном или перименопаузальном периодах, по сравнению с пациентками постменопаузального периода. В то же время у пациенток, применяющих ЗГТ, уровень ГЦ ниже, чем у женщин аналогичного возраста, не получающих ЗГТ. Данную теорию подтверждают и другие многочисленные исследования влияния применения ЗГТ на сердечно-сосудистую систему женщин в постменопаузе.

В третьем Национальном американском обзоре, посвященном оценке здоровья и питания (2000 г.), была выведена следующая формулировка: «Высокая эстрогеновая насыщенность организма приводит к более низким концентрациям ГЦ независимо от факторов питания. Данная теория может объяснить разницу в концентрации ГЦ у мужчин и женщин».

По данным Steegers-Theunissen и соавт. (1997 г.), сравнительно низкий уровень ГЦ был обнаружен в амниотической жидкости, одновременно с сопутствующей высокой концентрацией метионина в крови, что подтверждает гипотезу о том, что эстрогены влияют на соотношение метионин ГЦ начиная с внутриутробного развития человека.

Однако точный механизм данного взаимодействия до конца не ясен.

К. Dimitrova и соавт. (2001 г.) описали, что одним из возможных механизмов цитопротекторного действия эстрогенов является их вли-

вание на метаболизм ГЦ. Рядом авторов экспериментально установлено, что эстрогены увеличивают уровень глутатиона плазмы крови. Наличие достаточного количества глутатиона предотвращает образование молекулы ONOO (пероксинитрит) путем превращения NO в GSNO (s-нитрозоглутатион), который является восстановленной формой NO и обладает специфическим цитопротекторным действием. ONOO (пероксинитрит) является крайне цитотоксичной молекулой и обладает высоким повреждающим действием. Эстрогены путем увеличения уровня глутатиона ограничивают образование данной цитотоксичной молекулы и увеличивают продукцию GSNO (s-нитрозоглутатиона).

Существует теория, что эстрогены изменяют метаболизм метионина путем вмешательства в механизм транссульфурирования, они увеличивают активность фермента цистатион-В-синтетазы (рис. 1.12) и направляют метаболизм ГЦ на путь образования цистеина, тем самым уменьшая уровень ГЦ и предотвращая его накопление.

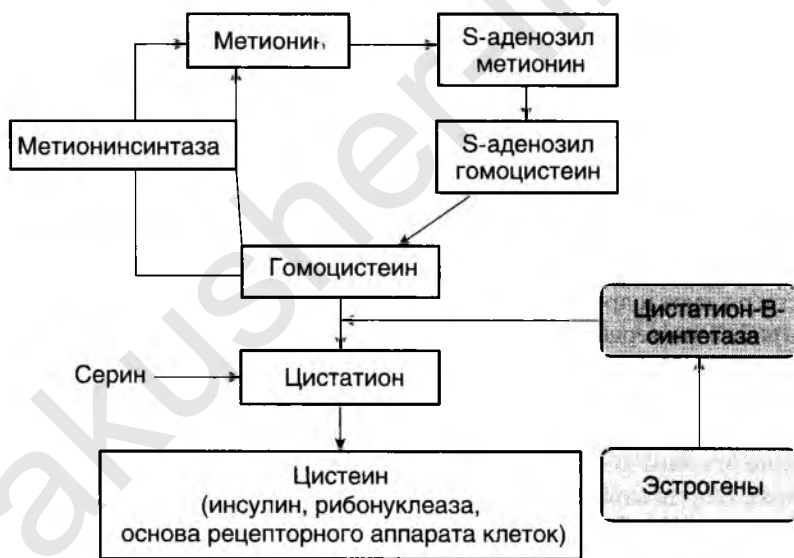


Рис. 1.12. Взаимодействие гомоцистеина и эстрогенов

Для оценки влияния эстрогенов на уровень ГЦ было проведено обследование здоровых женщин различных возрастных периодов. Предварительно все пациентки были обследованы на наличие наследственных тромбофилий. Для этого выполняли генетические исследования трех наиболее часто встречающихся мутаций, способству-

ющих тромбообразованию [лейденовская мутация, мутация в гене протромбина (*G20210A*), мутация в гене фермента МТГФР (*C677T*)]. При выявлении мутаций пациентки исключались из проводимого исследования.

В обследуемую группу вошли 20 женщин репродуктивного возраста, 32 женщины перименопаузального возраста и 20 женщин в постменопаузе (постменопауза не менее 5 лет). При этом основным критерием отбора явилось отсутствие сопутствующей патологии со стороны других органов и систем, оказывающих значительное влияние на состояние системы гемостаза.

Были получены следующие результаты: в репродуктивном периоде средний уровень ГЦ составил  $9,06 \pm 1,17$  мг/мл, уровень эстрадиола ( $E_2$ ) в I фазу цикла составил  $148,6 \pm 12,5$  пг/мл, а во II фазу —  $234,9 \pm 21,6$  пг/мл. В перименопаузальном периоде средний уровень ГЦ составил  $12,84 \pm 1,24$  мг/мл, что на 25,1% ( $p < 0,05$ ) выше, чем в младшей возрастной группе. Уровень эстрадиола в I фазу цикла составил  $106,7 \pm 11,31$  пг/мл, во II фазу —  $179,8 \pm 17,21$  пг/мл. В постменопаузе уровень ГЦ достигал  $17,83 \pm 1,41$  мг/мл — это соответствует ГЦ легкой степени тяжести, что на 49,1% и 27,98% выше ( $p < 0,05$ ), чем в репродуктивном и перименопаузальном периодах соответственно. Уровень эстрадиола в данной возрастной группе составил  $79,21 \pm 7,86$  пг/мл, что соответствует физиологической норме этого периода.

Анализируя полученные результаты (рис. 1.13 и 1.14, см. цв. вклейку), можно прийти к заключению, что уровень ГЦ достоверно увеличивается со снижением гормональной активности организма. Женщины старшей возрастной группы более подвержены риску возникновения тромботических осложнений, чем женщины репродуктивного периода, что необходимо учитывать при лечении данного контингента больных.

Таким образом, учитывая данные литературы и наших собственных исследований, можно подтвердить факт обратно пропорциональной зависимости концентрации в плазме крови ГЦ и эстрогенов.

Учитывая полученные результаты, можно сделать вывод, что ГЦ является одним из основных факторов повышенного тромбообразования и требует обязательного своевременного выявления и профилактической коррекции.

По современным представлениям, обследованию на ГЦ подлежат:

- пациенты с артериальными и венозными тромбозами в анамнезе, коронарной болезнью сердца;
- женщины, готовящиеся к беременности, у родственников которых были инсульты, инфаркты и тромбозы в возрасте до 45–50 лет;

- женщины с невынашиванием беременности, бесплодием неясного генеза;
- женщины с акушерскими осложнениями, беременные с ярко выраженной преэклампсией в анамнезе;
- лица, получающие терапию препаратами, которые могут привести к повышению уровня ГЦ в крови (гормональные, противосудорожные, цитостатики);
- пациенты, у которых обнаружены любые маркеры тромбофилии (наследственные дефекты гемостаза, лабораторные признаки активации системы гемостаза).

## АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

АФС в настоящее время признан основной причиной приобретенной тромбофилии иммунного генеза и патогенетической основой различных осложнений, в том числе таких, как тромбозы и ТЭО во время беременности, родов и в послеродовом периоде, привычное невынашивание, преэклампсия, синдром задержки роста плода, внутриутробная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и др. В основе АФС лежит развитие аутоиммунной реакции к широко распространенным в организме фосфолипидным детерминантам, присутствующим на мембранах большинства клеток (тромбоцитов, эндотелиоцитов, клеток нервной ткани и др.).

Будучи приобретенной, тромбофилия, обусловленная АФС, может существовать на протяжении длительного времени, а по клиническим эффектам АФС может приравниваться к генетической патологии гемостаза, предрасполагающей к тромбозам.

Частота обнаружения АКЛ в сыворотках здоровых людей варьирует от 0% до 14,0%, составляя в среднем 2,0–4,0% (в высоком титре — менее 0,2%). В общей популяции АФС чаще выявляется у женщин, чем у мужчин. АФА среди беременных с физиологическим течением беременности встречаются в 5,0–7,0% наблюдений. По данным А.Д. Макацария и соавт. (2005), наиболее опасным сочетанием является ассоциация АФС с одним или несколькими генетическими дефектами гемостаза, предрасполагающими к тромбозам.

По данным исследований, проведенных с 1995 г. на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова (г. Москва), было отмечено, что 50% обследованных беременных с ТЭО имели повышенный уровень АФА, в частности АКЛ-IgG — 28%,



-IgM — 16%, ВА — 6%, из них имело место сочетание АКЛ и ВА у 14% пациенток. На основании полученных результатов мы сделали вывод, что повышенный уровень АКЛ может быть причиной ТЭО (Макаров О.В., Озолия Л.А., Керчелаева С.Б., 1999).

В основе этого синдрома лежит развитие аутоиммунной реакции к широко распространенным в организме фосфолипидным детерминантом, присутствующим на мембранах большинства клеток (тромбоцитов, эндотелиоцитов, клеток нервной ткани). В настоящее время не вызывает сомнений, что АФС играет ведущую роль в структуре тромбозов, обусловленных патологией гемостаза. АФС ассоциируется с различными венозными и артериальными тромбозами. К ним относятся ТГВ конечностей, ТЭЛА, тромбозы внутривенных вен, верхней и нижней полых вен, печеночной вены, почечных и ретинальных вен.

Изучение АФА началось еще в 1907 г., с разработки А. Wassermann лабораторного метода диагностики сифилиса, когда в сыворотках больных сифилисом были обнаружены антитела, реагирующие с соевым экстрактом, полученным из печени плода с врожденным сифилисом. Выявленные антитела были названы реакинами. В ходе дальнейших исследований в 1941 г. М.С. Pangborn установил, что активным антигенным компонентом в этой тест-системе является фосфолипид, получивший название кардиолипин. В 1950-е гг. было установлено, что положительная реакция Вассермана иногда отмечается у больных СКВ при отсутствии клинических признаков сифилиса, что было расценено как биологическая ложноположительная реакция Вассермана (БЛПРВ).

В 1986 г. G. Hughes и соавт. впервые высказали мнение о существовании синдрома, в основе которого лежит развитие аутоиммунной реакции к фосфолипидам мембран тромбоцитов, эндотелиальных клеток и клеток нервной системы. Этот синдром, описанный вначале в рамках СКВ, был назван антикардиолипидным синдромом. В дальнейшем эти же авторы предложили более общий термин — АФС, так как было доказано участие в его формировании не только АКЛ, но и АФА (Harris N.N. и соавт., 1983). АФС включает основные (рецидивирующие венозные и артериальные тромбозы, привычное невынашивание беременности, тромбоцитопения) и дополнительные (сетчатое ливедо, неврологические нарушения, асептический некроз костей, хронические язвы голеней, поражение клапанов сердца) клинические признаки, а также серологические маркеры, к которым относятся АФА, такие, как АКЛ и ВА.

## Этиология и патогенез антифосфолипидного синдрома

Как и у других аутоиммунных заболеваний, этиология АФС остается до конца не изученной. Существует несколько гипотез, которые объясняют некоторые причины его возникновения (Berg T.G., 2009):

- 1) пассивный перенос антител матери запускает каскад аутоиммунных реакций у плода или новорожденного. Механизм продукции избыточного количества аутоантител и формирования иммунных комплексов до конца не ясен, хотя современные исследования в данной области сфокусированы на проблеме хронической вирусной инфекции;
- 2) подтвержден наследственный характер заболевания и ассоциация с генетическими полиморфизмами HLA-DR4, DR7, DRw53 и C4;
- 3) молекулы фосфолипидов встречаются повсеместно в организме и располагаются на внутренней поверхности клеточных мембран. Во время активации инфекционного процесса (вирусного: вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, аденовирусы; бактериального: заражения простейшими, спирохетами) повреждаются клеточные мембраны, что и стимулирует выработку АФА.

АФА представляют собой семейство аутоантител, распознающих антигенные детерминанты анионных и нейтральных фосфолипидов и комплексные соединения, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипид-связывающих белков.

Различают несколько видов антител фосфолипидов (АФЛ).

1. **Антитела**, обуславливающие БЛПРВ (реагины). АФЛ, выявляемые у больных сифилисом, отличаются от АФЛ, присутствующих в сыворотках больных аутоиммунными заболеваниями. Антиген, который используется в серологических реакциях, применяемых для диагностики сифилиса, состоит из кардиолипина, фосфатидилхолина и холестерина в объемных соотношениях 1:10:30. При изучении специфичности антител, реагирующих с VDRL (Vereneal Disease Research Laboratory) антигеном, установлено, что кардиолипин является наиболее важным антигеном, для реализации активности которого необходимы две фосфодиэфирные группы, разделенные тремя метиленовыми группами, и присутствие центральной гидроксильной группы. Холестерин в отличие от фосфатидилхолина не является обязательным компонентом «реагинового» антигена, но при этом поддерживает правильную ориентацию молекулы. Полагают, что АКЛ, присутствующие в сыворотках больных сифилисом, распознают кардиолипин-антигенные соедине-

ния, находящиеся в специфической ламеллярной конфигурации, которая обеспечивается фосфатидилхолином.

В сыворотках больных с АФС могут обнаруживаться антитела к VDRL-антигену, но, как правило, в низком титре, в то время как при использовании чистого кардиолипина выявляется очень высокий уровень антител. В свою очередь, сыворотки больных с сифилисом, имеющие высокий титр антител к VDRL-антигену, часто не реагируют с чистым кардиолипином, иммобилизованным на твердой фазе. Имеются данные, что твердофазный иммуоферментный метод, основанный на использовании VDRL-антигена, значительно более чувствителен при обнаружении АКЛ в сыворотках больных сифилисом, чем иммуоферментный метод с чистым кардиолипином.

Среди 160 пациенток с физиологическим течением беременности, которых мы обследовали на кафедре акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (г. Москва), БЛПРВ не была обнаружена, а среди 255 беременных с осложненным течением беременности у 7 (2,7%) была выявлена БЛПРВ. У всех 7 пациенток имело место сочетание повышенного уровня различных АФЛ.

Таким образом, на основании проведенного исследования мы определили, что частота выявления АКЛ при сифилисе и АФС связана не с чувствительностью самих методов, а с природой антигена, распознающегося соответствующими антителами.

VDRL-тест обладает низкой чувствительностью и специфичностью, поэтому в настоящее время широко не используется для определения АФЛ, однако при выявлении БЛПРВ необходимо обследование пациенток на АФЛ для подтверждения или исключения АФС.

2. **АКЛ.** АКЛ представлены иммунологически гетерогенной популяцией антител, которые обладают способностью связываться с иммобилизованным на твердой фазе кардиолипином и другими отрицательно заряженными фосфолипидами. АКЛ относятся к трем основным классам иммуноглобулинов (Ig): G, M, A. Этиотропная специфичность АКЛ до конца не ясна. Имеются данные о важной роли как фосфоэфирных групп и отрицательно заряженной «головной» группы, так и жирных кислот, длина и насыщение которых влияют на взаимодействие антиген-антитело. Кардиолипин является уникальным фосфолипидом, состоящим из 2 диэфирных фосфатных групп, соединенных молекулой глицерина. Кардиолипин главным образом расположен на внутренней поверхности мембран митохондрии сердечной мышцы, где он составляет не менее 20% от всех фосфолипидов. Кардиолипин не выявляется на плазматических мембранах и синтезируется только на

внутренней мембране митохондрии. АКЛ представлены иммунологически гетерогенной популяцией антител, обладающих способностью связываться с иммобилизованным на твердой фазе кардиолипином и другими отрицательно заряженными фосфолипидами. Н.Р. McNeil и соавт. (1990) обнаружили, что для связывания антител, присутствующих в сыворотках больных аутоиммунными, но не инфекционными заболеваниями, с кардиолипидами необходимо наличие плазменного компонента (кофактора), который был идентифицирован как  $\beta_2$ -гликопротеин-1. На кафедре акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (г. Москва) было проведено научное исследование по определению уровня АКЛ у пациенток с ТЭО. В группу исследования вошли 100 пациенток и 34 новорожденных от матерей с ТЭО и 20 новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности. На основании проведенных исследований мы получили следующие результаты: положительные АКЛ-IgG имели 28% пациенток, АКЛ-IgM — 16%, сочетание положительного АКЛ-IgG и IgM в 10%, сочетание положительного АКЛ и ВА — в 14% случаев. Это позволило нам сделать вывод, что пациентки с повышенным уровнем АФЛ относятся к группе высокого риска по развитию ТЭО и акушерской патологии. Необходимо тщательное наблюдение за течением беременности и терапевтическая коррекция гемостаза для профилактики ТЭО.

У новорожденных от матерей с повышенным уровнем АФЛ средний уровень АКЛ-IgG составил  $10,2 \pm 2,6$  GPL, средний уровень АКЛ-IgM —  $1,01 \pm 0,3$  MPL. У новорожденных от матерей с нормальным уровнем АКЛ средний уровень АКЛ-IgG составил  $2,1 \pm 0,5$  GPL, средний уровень АКЛ-IgM —  $1,07 \pm 0,3$  MPL. Достоверное увеличение уровня АКЛ-IgG у новорожденных от матерей с повышенным уровнем АФЛ, доказывает факт трансплацентарной передачи АКЛ, что требует дальнейшего наблюдения за этими новорожденными (Макаров О.В., Озолина Л.А., Керчелаева С.Б., 1999).

### 3. Антитела к $\beta_2$ -гликопротеину-1 ( $\beta_2$ -ГП-1).

Впервые  $\beta_2$ -ГП-1 был описан тремя независимыми группами авторов (М. Galli, Е. Matsuura, Н. McNeil) как кофактор антикардиолипидных антител. Позднее было установлено, что для выявления аутоиммунных АКЛ иммуноферментным методом требуется присутствие в тест-системе сывороточного кофактора с молекулярной массой 50 кД и обладающего аффинностью к анионным фосфолипидам, идентифицированного как  $\beta_2$ -ГП-1. Это дало основание предположить, что у больных с АФЛ может синтезироваться популяция антител,

непосредственно распознающих антигенные детерминанты  $\beta_2$ -ГП-1. Взаимодействие АФА с фосфолипидами — это сложный феномен, в реализации которого важную роль играют так называемые кофакторы. Было доказано, что необходимым условием для связывания АКЛ, выделенных из сыворотки пациентов с АФС, с кардиолипином является наличие так называемого АКЛ-кофактора, который был идентифицирован как  $\beta_2$ -ГП-1. Кроме того, было выявлено, что при АФС наряду с  $\beta_2$ -ГП-1 в качестве кофакторов могут выступать другие белки, причем многие из них принимают непосредственное участие в свертывании крови. К ним относятся протромбин (фактор II), протеин С, протеин S, аннексин V, тромбомодулин, факторы V, VII/VIIa и XII, высокомолекулярный и низкомолекулярный кининоген, гепарин и многие другие. Антитела к фосфолипидам, синтезирующиеся при АФС, распознают не сами фосфолипиды, а антигенные детерминанты фосфолипидсвязывающих белков, в первую очередь  $\beta_2$ -ГП-1. Доказано, что при инфекционных заболеваниях АФЛ взаимодействуют с отрицательно заряженными (анионными) фосфолипидами.

$\beta_2$ -ГП-1 — одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой 42 кДа. Он состоит из 326 аминокислот, его концентрация в плазме у здоровых людей составляет примерно 200 мкг/мл. По данным I.P. Giles и соавт. (2003),  $\beta_2$ -ГП-1 относится к суперсемейству белков, контролирующих комплемент, состоит из 5 характерных повторяющихся доменов, включающих примерно 60 аминокислотных остатков.  $\beta_2$ -ГП-1 связывается (*in vitro*) с различными белками плазмы или поверхностными мембранными молекулами и может влиять на их функциональную активность. Тем не менее физиологическое значение  $\beta_2$ -ГП-1 остается неясным. Существует предположение, что связывание  $\beta_2$ -ГП-1 с фосфолипидной биомембраной *in vivo* значительно слабее, чем связывание с ней классических факторов свертывания и других ФЛ-связывающих белков, которые принимают участие в регуляции гемостаза. Поэтому  $\beta_2$ -ГП-1 не может конкурировать с этими белками за мембранное связывание с фосфолипидами. В то же время имеются доказательства важной роли  $\beta_2$ -ГП-1 в индукции синтеза АФЛ, и это доказано экспериментальными исследованиями у лабораторных животных при их иммунизации чистым  $\beta_2$ -ГП-1 (Gharavi A.E., Sammaritano L.R., Bovastro J.L. и соавт., 1995). Следует подчеркнуть, что циркулирующие антитела к  $\beta_2$ -ГП-1 в большинстве случаев характеризуются низкой аффинностью, поэтому в кровяном русле они не образуют комплексов с  $\beta_2$ -ГП-1 и, следовательно, не вызывают потребления  $\beta_2$ -ГП-1 за счет клиренса комплексов  $\beta_2$ -ГП-1– $\beta_2$ -ГП-1.

Однако при иммобилизации  $\beta_2$ -ГП-1 на твердой фазе,  $\beta_2$ -ГП-1 приобретают способность к высокоаффинному мультивалентному связыванию с  $\beta_2$ -ГП-1. Такой характер взаимодействия антиген–антитело может приводить к неблагоприятным последствиям, что и определяет важное патогенетическое значение  $\beta_2$ -ГП-1-зависимых АФЛ для развития АФС.

Преимущества определения антител к  $\beta_2$ -ГП-1 перед АКЛ при АФС до конца не определены. Полагают, что первые обладают более высокой специфичностью, а вторые — чувствительностью. Данные, касающиеся клинического значения антител к  $\beta_2$ -ГП-1 у пациенток с АФС и акушерской патологией, противоречивы, что послужило основанием для проведения исследования 120 беременных на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (г. Москва). Целью исследования явилось изучения клинического значения антител к  $\beta_2$ -ГП-1 при невынашивании беременности. На основании проведенного исследования было определено, что беременные с невынашиванием и ВТЭО в анамнезе имели повышенный уровень (высоко и умеренно позитивные)  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 IgG и IgM в 28,6% случаев, а пациентки с невынашиванием и без ВТЭО в анамнезе — в 12,1% случаев соответственно, что доказывает возможность расценивать  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 в качестве лабораторного маркера АФС при невынашивании беременности. Кроме того, пациентки с невынашиванием беременности и наличием повышенного уровня  $\alpha\beta_2$ -ГП-1 IgG и IgM и АКЛ-IgG имеют высокий риск развития венозных тромбозов (Керчеласва С.Б., 2002; Макаров О.В. и соавт., 2004).

4. **Аннексин V.** Взаимодействия АФЛ с фосфолипидами — это сложный феномен, в реализации которого ключевую роль играют так называемые кофакторы. Доказано, что необходимым условием для связывания АКЛ, выделенных из сыворотки пациенток с АФС, с кардиолипином является наличие так называемого АКЛ-кофактора, который был идентифицирован как  $\beta_2$ -ГП-1. Кроме того, также было доказано, что в качестве кофакторов могут выступать и другие белки, причем многие из них принимают непосредственное участие в свертывании крови. К ним относят протромбин (фактор II), протеин С, протеин S, аннексин V, тромбомодулин, факторы V, VII/VII<sub>a</sub> и XII, высокомолекулярный и низкомолекулярный кининоген, гепарин и многие другие (Roubey R.A.S., 2001). Один из возможных механизмов прокоагулянтной активности АФЛ, который имеет особое значение для акушерской патологии, связан с аннексином V. Аннексины — это семейство белков, имеющих 4 повторяющихся гомологичных домена,

каждый из них состоит из 70 аминокислотных остатков. Аннексин V — мощный аникоагулянт, активность которого обусловлена его высокой аффинностью к анионным фосфолипидам и способностью вытеснять факторы свертывания крови с поверхности фосфолипидных мембран. Установлено, что аннексин V экспрессируется на трофобластах плаценты и эндотелиальной клетки, а антитела к аннексину V индуцируют прокоагулянтную активность эндотелиальной клетки. АФЛ обладают способностью снижать экспрессию аннексина V на поверхности мембран, причем этот эффект зависит от присутствия  $\beta_2$ -ГП-1 (Rand J., Wu X.X., Quinn A. et al., 2009). Антитромботическое действие аннексина V базируется на способности образовывать двухмерные кластеры на поверхности клеток. При этом молекулы аннексина V образуют на поверхности трофобласта межмолекулярные комплексы с множеством соединений по типу щита, формирование которого играет тромборегуляторную роль в области контакта с кровеносными сосудами. Рядом авторов доказано, что тромбоз и невынашивание беременности при АФС могут быть вызваны разрушением аннексинового щита антителами к фосфолипидам (Милованов А.П., Довженко Т.А., Давтян Е.Л., 2005; Алекберова З.С., Кошелева Н.М., Александрова Е.Н. и соавт., 2007). Нами было проведено исследование 50 беременных с физиологическим течением беременности на наличие антител к аннексину V в I, II и III триместрах беременности и было доказано, что с прогрессированием беременности титр антител к аннексину V — IgG и IgM постепенно нарастает, но остается в пределах нормальных значений. Кроме того, мы обследовали 60 пациенток с привычным невынашиванием беременности и получили следующие результаты: положительные результаты на антитела к аннексину V были обнаружены у 13 (21,6%), положительные результаты антител к  $\beta_2$ -ГП-1 — у 16 (26,6%), сочетание ВА и АКЛ — у 5 (8,3%), сочетание АКЛ, антител к  $\beta_2$ -ГП-1, антител к аннексину V — у 9 (15,0%) пациенток. Все обследованные пациентки имели 3 и более прерывания беременности в анамнезе. Также у них отмечалось отягощенное течение данной беременности: в I триместре беременность чаще осложнялась отслойкой хориона — в 29,8%, угрозой прерывания беременности — в 33,1% наблюдений. Во II триместре беременности наиболее частыми осложнениями беременности явились: угроза преждевременных родов — в 29,4%, синдром задержки роста плода (СЗРП) — в 24,5%, отслойка нормально расположенной плаценты — в 19,7% случаев. В III триместре беременность осложнилась: угрозой преждевременных родов — в 31,3%, СЗРП — в 27,1%, преэклампсией и эклампсией — в 21,9%, преждевременной отслойкой нормально распо-

ложенной плаценты — в 17,5% случаев. На основании полученных данных мы пришли к заключению, что АФЛ являются одной из главных причин, нарушающих нормальное течение беременности, начиная с I триместра беременности. Результаты наших исследований совпадают с результатами других исследователей (Макацария А.Д. и соавт., 2008; Rand J. et al., 2008).

5. **ВА. ВА** — это другая разновидность АФЛ, обнаруживаемая у больных с АФС. Определение ВА основано на способности данных антител *in vitro* удлинять фосфолипид-зависимые коагуляционные реакции. ВА часто встречается у больных СКВ, волчаночноподобным синдромом, но, как правило, не выявляется при сифилисе. Несмотря на то что ВА часто обнаруживается у больных, имеющих АКЛ, эти аутоантитела относятся к различным классам АФЛ. Для реализации своей активности АКЛ нуждаются в присутствии в плазме крови кофактора  $\beta_2$ -ГП-1, в то время как кофактором для ВА, по-видимому, является протромбин или другой белково-липидный комплекс.

ВА, являясь атипичным иммуноглобулином, взаимодействует с отрицательно заряженными фосфолипидами мембран тромбоцитов и тканевого тромбопластина, образуя комплексы антиген–антитело. В результате этого взаимодействия наблюдается угнетение фосфолипидзависимых тестов свертывания крови и развивается иммунокомплексное воспаление сосудистой стенки, что приводит к нарушению гемокоагуляции, прежде всего в микроциркуляторном русле.

Считают, что повреждающее действие ВА может быть реализовано на следующих уровнях: 1) прямое повреждение эндотелия, которое приводит к снижению выработки простациклина, что, в свою очередь, вызывает повышение эффекта тромбксана и увеличение ФВ, способствующие патологической активации тромбоцитов; 2) снижение активности эндогенных антикоагулянтов (тромбомодулина, протеина С, АТ-III; 3) антителозависимая активация тромбоцитов и других клеток крови, особенно полиморфно-ядерных лейкоцитов и лимфоцитов, в частности сенсibilизированных лимфоцитов. В процессе такой активации освобождается фермент, способный активировать фактор Хагемана в плазме крови больного и запускать сложный каскад реакций протеолитических систем плазмы крови (свертывание, фибринолиз, калликреин-кининовую, комплемент).

Все эти патогенетические варианты могут приводить к тромбозам, ассоциирующимся с разнообразными клиническими проявлениями, описанными в рамках АФС (Баркаган З.С., 1988; Кузник Б.И. и соавт., 1989; Путилова Н.В. и соавт., 1996).



По данным С.Б. Керчеловой и соавт. (2005) было доказано, что среди пациенток с привычным невынашиванием частота встречаемости ВА составляет 21,6%, среди пациенток с неразвивающейся беременностью — 20%, среди пациенток с эклампсией — 13,3% случаев, у этих же пациенток имели место выраженные изменения в системе гемостаза. Наиболее частыми осложнениями у беременных с наличием ВА были угроза прерывания беременности в I триместре в 58,4%, во II и III триместрах — хроническая гипоксия плода в 56,6%, рано развившаяся преэклампсия — в 41,5%, тромботические осложнения — в 33,6%, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — в 16,7% случаев. На основании проведенного исследования была доказана роль АФЛ в развитии акушерских осложнений.

Учитывая тот факт, что при СКВ возможно развитие вторичного АФС, становится понятно, почему при СКВ довольно часто (в 11–36% случаев) отмечаются тромботические осложнения. Установлено, что тромбозы у больных СКВ, не имеющих ВА, возникают в 8–12% случаев, а у имеющих — в 23–57% (Прудникова Л.З. и соавт., 1989). Впервые ВА был обнаружен у больных СКВ (Conley C.L., Hartmann R.C., 1952) по удлинению протромбинового времени. С тех пор ВА обнаруживают у многих больных с СКВ, а также при других системных заболеваниях. Обнаружение в крови ВА нередко лучше коррелирует с клиническими проявлениями АФС, чем уровень АКЛ, выявляемых с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), однако этот метод имеет определенные недостатки и ограничения: невозможно определить ВА у пациенток, получающих гепарин, ложноположительные и ложноотрицательные результаты, трудность стандартизации. Например, у беременных нередко получают ложноотрицательные результаты скрининговых тестов, что обусловлено увеличением концентрации циркулирующих факторов свертывания (например фактор VIII).

В общей популяции АФС чаще выявляется у женщин, чем у мужчин, но уже описан также у детей и новорожденных (Бондарь О.Е. и соавт., 1996; Насонов Е.Л., 1995). Частота обнаружения IgG-АКЛ в сыворотках здоровых людей варьирует от 0 до 14%, составляя в среднем 2–4% (в высоком титре — менее 0,2%). Частота выявления АФЛ без признаков заболевания увеличивается у лиц пожилого возраста, а также при стрессе и беременности (Manousakis M. et al., 1996). Кроме того, уровень АФЛ возрастает у больных с воспалительными процессами, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, злокачественными новообразованиями (миеломная болезнь, лимфосаркома,

меланомы, лимфогранулематоз и т.д.), на фоне приема некоторых лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, психотропные средства и др.). Транзиторное увеличение уровня АФЛ наблюдается на фоне широкого спектра бактериальных и вирусных инфекций (Vaarala O., 1991; Loizou S. et al., 1996). Однако несмотря на гиперпродукцию АФЛ тромботические осложнения у инфекционных больных развиваются редко. Это связывают с различиями в иммунологических свойствах данных аутоантител у больных АФС и инфекционными заболеваниями. Представляет интерес тот факт, что развитие венозных и артериальных тромбозов при АФС ассоциируется с синтезом АКЛ, относящихся к субклассу IgG, а именно IgG-2 (Samaritano L., 1996). К этому же субклассу относятся и антитела  $\beta_2$ -ГП-1 (Argievu J. et al., 1994). Синтез антител IgG-2 является Т-независимым и инициируется углеводсодержащими и полисахаридными антигенами (включая бактериальные капсульные и некоторые вирусные антигены). Эти данные дают основание предположить, что развитие тромботических осложнений в рамках АФС может быть связано с обострением латентной инфекции.

6. *Антимитохондриальные антитела (АМА)*. Наряду с классическими типами АФЛ, к которым относятся АКЛ и ВА, существует большая группа фосфолипид-связывающих антител с различной специфичностью и перекрестной реактивностью с анионными фосфолипидами. К ним относятся АМА, которые являются маркером аутоиммунного заболевания печени — первичного билиарного цирроза.

По данным Р. Мегони и соавт. (1987), АМА и АКЛ, обнаруживаемые в одних и тех же сыворотках, относятся к разным изотипам иммуноглобулинов. Однако поскольку кардиолипин, являясь одним из важнейших компонентов внутренней мембраны митохондрий, не способен полностью ингибировать митохондриальную иммуофлюоресценцию, предполагается, что АМА могут быть направлены к кардиолипин-белковому комплексу.

7. *Антитела к нейтральным фосфолипидам — фосфотидилэтаноламин (АФЭ)*. Фосфотидилэтаноламин присутствует как на внешней, так и на внутренней поверхностях мембран различных клеток. Клиническое значение точно не установлено. Имеются данные о том, что обнаружение АФЭ коррелирует с развитием тромбозов и/или акушерской патологии (Ichikawa K., Tsutsumi A., 1999).

8. *Антитела к фактору активации тромбоцитов*. Фактор активации тромбоцитов (ФАТ) обладает широким спектром биологической активности, в том числе принимает участие в процессе тромбообразова-

ния и синтезируется многими типами клеток, такими, как тромбоциты, эндотелий, нейтрофилы, макрофаги. Имеются сообщения о продукции антител к ФАТ у пациенток с первичным и вторичным АФС, а также при сифилисе. Предполагается, что ФАТ являются отдельным представителем семейства АФА.

## Критерии постановки диагноза антифосфолипидного синдрома

Согласно классификационным критериям, разработанным D. Alarcon-Segovia и соавт. (1992), выделяют больных с определенным, вероятным и сомнительным АФС, в зависимости от количества выявляемых клинических признаков и повышения уровня АКЛ по сравнению с нормой. Для постановки диагноза определенного АФС, согласно критериям, принятым в 1992 г., требовалось наличие двух или более клинических проявлений в сочетании с повышением уровня АКЛ. Вероятный АФС предполагал присутствие одного клинического признака и высокого уровня АКЛ либо двух признаков и умеренного увеличения титров АКЛ. Сомнительный АФС мог быть диагностирован у больных, имевших два и более клинических симптома, но отрицательных по АКЛ, при наличии одного клинического признака и низких титров АКЛ или высоких титров АКЛ в отсутствие клинических проявлений АФС.

Изменению критерии для постановки диагноза АФС подверглись в 1998 г. в Саппоро (Wilson A., 1999).

**Сосудистый тромбоз:** один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоза сосудов малого диаметра в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден картиной ультразвукового доплеровского сканирования или данными гистологического исследования, за исключением поверхностных венозных тромбозов.

**Патология беременности:**

- один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 нед гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром);
- один случай или более преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 нед гестации, осложненной преэклампсией, эклампсией или выраженной плацентарной недостаточностью;

- три и более последовательных случая спонтанных абортов до 10 нед гестации (исключение — анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения).

Лабораторные критерии:

- АКЛ класса IgM и/или IgG — представленные в средних или высоких уровнях в двух или более исследованиях, выполненных с промежутками не менее 12 нед, определяемые стандартным ИФА для антител к  $\beta_2$ -ГП-1-зависимых АКЛ;
- ВА в плазме в двух или более исследованиях, выполненных с промежутком не менее 12 нед, определяемый согласно руководству Международного общества тромбозов и гемостаза.

Определенный АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия. В дальнейшем в 2006 г. в Сиднее критерии были еще раз пересмотрены и утверждены. Наиболее значимыми для диагностики теперь считают выявление ВА, АКЛ и антител к  $\beta_2$ -ГП-1. Обнаружение других классов антител тоже учитывается, но не является решающим в постановке диагноза АФС. Вместе с тем вопрос постановки диагноза АФС остается краеугольным камнем изучения данной проблемы, поскольку все-таки существует две модификации критериев: в одной из них добавлен анти- $\beta_2$ -ГП-1 в качестве лабораторного маркера данного синдрома, а в другой — нет, и каждая из данных модификаций подвергается критике со стороны сторонников каждой классификации (Lackner K.J., 2006). Таким образом, лабораторная диагностика АФС должна основываться на определении АФЛ в сыворотке крови с обязательным использованием комплекса методов, включая АКЛ, исследование ВА, с помощью коагулологических тестов и иммуноферментный анализ  $\beta_2$ -ГП-1. АКЛ — чувствительный, но неспецифический маркер АФС, уровень его может варьировать из-за низкой межлабораторной сопоставимости результатов и различий в используемых тест-системах. Наличие у пациенток АФС связи между повышенным уровнем АКЛ и увеличением риска развития тромбозов не исключает значения низкопозитивных ложноположительных результатов тестирования АКЛ как потенциальных тромбогенных факторов. Предсказательная ценность положительных результатов исследования антител к  $\beta_2$ -ГП-1 для постановки диагноза АФС выше, чем АКЛ и ВА, однако для широкого использования антител к  $\beta_2$ -ГП-1 в качестве лабораторного критерия для диагностики АФС необходима дальнейшая стандартизация ИФМ определения данного показателя на международном уровне. Общепринятым лабораторным методом диа-

гностики АФС по-прежнему остается стандартизованный ИФМ, выявляющий  $\beta_2$ -ГП-1-зависимые АКЛ (Насонов Е.Л., 2004).

Заслуживает внимания также и тот факт, что, по мнению ряда авторов, наличие более чем одного класса антител значительно увеличивает риск тромботических осложнений (Forastiero R., 2005) и осложнений беременности.

В настоящее время известны следующие патогенетические механизмы тромбофилии при АФС, связанные с повреждением функции эндотелия:

- 1) подавление активности антикоагулянтных белков: протеина С, S, АТ-III,  $\beta_2$ -ГП-1. АТ-III является одним из важных естественных антикоагулянтов, синтезируясь в печени, он экспонируется на эндотелии, где происходит его гликозаминогликанзависимая активация. Считается, что АФЛ способны узнавать гепарин и гепарин-сульфат, или их связь с  $\beta_2$ -ГП-1, блокируя активацию АТ-III. Вторую роль по важности возникновения тромбофилии играют повреждения в системе протеина С. Основная его функция — инактивация факторов Va и VIIIa, которая осуществляется только APC, что приводит к инициации дальнейшего образования тромбина. В качестве кофактора протеина С в процессе инактивации выступает протеин S. Кроме того, этот процесс является фосфолипид-зависимым, активируется протеин С-тромбином, который образует связь с тромбомодулином. Таким образом, АФЛ ингибируют систему протеина С несколькими путями:
  - а) ингибируя формирование тромбина, активатора протеина С (тромбиновый парадокс);
  - б) ингибируя активацию протеина С через влияние на тромбомодулин;
  - в) ингибируя активность активированного протеина С;
- 2) активация и/или повреждение эндотелиальной клетки. При этом происходят усиление ее прокоагулянтной активности, экспрессии тканевого фактора, синтеза ФВ, нарушение функциональной активности тромбомодулина, индукция апоптоза эндотелиальной клетки. Кроме того, происходит подавление синтеза эндотелиальными клетками наиболее мощного естественного ингибитора агрегации тромбоцитов и вазодилататора — простаглицина, что ведет к гиперагрегации. Последние исследования ученых сконцентрированы на регуляции продукции простаглицина циклооксигеназой у больных с ВА. J. Balasch и соавт. (1999) предположили, что образование антител к клеткам эндотелия, характерное для АФС,

индуцирует синтез ТФ и, таким образом, вызывает повреждение мембран. Далее  $\beta_2$ -ГП-1 может связываться с экспонированными анионными фосфолипидами. Антитела к фосфолипидам и фосфолипидсвязывающим белкам связываются с этим комплексом, что индуцирует дальнейшее повреждение. Кроме того, активированные эндотелиоциты экспонируют в больших количествах ФВ и фибронектин, что также увеличивает свертывающий потенциал крови;

- 3) подавление фибринолиза: увеличение ингибитора активатора плазминогена, подавление фактора XII-зависимого фибринолиза;
- 4) активация тромбоцитов: усиление синтеза тромбосана, фактора активации тромбоцитов, агрегации тромбоцитов.

## Клинические проявления антифосфолипидного синдрома

- Со стороны сердца:
  - ✧ инфаркт миокарда;
  - ✧ поражение клапанов сердца;
  - ✧ нарушение сократительной способности миокарда;
  - ✧ внутрисердечный тромбоз;
  - ✧ нарушения ритма;
  - ✧ артериальная гипертензия.
- Со стороны легких:
  - ✧ ТЭЛА;
  - ✧ тромботическая легочная гипертензия;
  - ✧ капиллярит.
- Со стороны нервной системы:
  - ✧ инсульты;
  - ✧ преходящие нарушения мозгового кровообращения;
  - ✧ судорожный синдром;
  - ✧ прогрессирующее слабоумие;
  - ✧ психические нарушения;
  - ✧ мигреноподобные головные боли;
  - ✧ хорея;
  - ✧ синдром Снеддона;
  - ✧ тромбоз венозных синусов;
  - ✧ состояния, напоминающие рассеянный склероз, поперечный миелит.

- Со стороны кожи:
  - ✧ сетчатое ливедо;
  - ✧ точечные геморрагии;
  - ✧ некроз кожи дистальных отделов конечностей;
  - ✧ хронические язвы голеней;
  - ✧ кровоизлияния в подногтевое ложе;
  - ✧ подошвенная и ладонная эритема.
- Со стороны крупных сосудов:
  - ✧ синдром верхней полой вены;
  - ✧ синдром нижней полой вены;
  - ✧ синдром дуги аорты.
- Со стороны костей:
  - ✧ асептический некроз;
  - ✧ транзиторный остеопороз в отсутствие приема глюкокортикоидов (ГКС).
- Со стороны печени:
  - ✧ синдром Бадда–Киари;
  - ✧ инфаркт печени;
  - ✧ гепатомегалия;
  - ✧ увеличение концентрации печеночных ферментов.
- Со стороны почек:
  - ✧ тромбоз почечной артерии;
  - ✧ инфаркт почки;
  - ✧ внутриклубочковый микротромбоз.
- Со стороны конечностей:
  - ✧ ТГВ;
  - ✧ тромбофлебит поверхностных вен;
  - ✧ хронический артериальный тромбоз;
  - ✧ гангрена конечности.
- Акушерские осложнения:
  - ✧ привычное невынашивание;
  - ✧ антенатальная гибель плода;
  - ✧ повторные неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения;
  - ✧ идиопатические формы бесплодия;
  - ✧ тяжелые формы преэклампсии, эклампсия;
  - ✧ СЗРП;
  - ✧ тяжелые формы плацентарной недостаточности;
  - ✧ тромбоэмболические эпизоды при беременности.

Впервые возможность развития разнообразных клинических проявлений АФС при отсутствии проявления СКВ или каких-либо других ведущих заболеваний была отмечена R.A. Asherson в 1988 г. В процессе наблюдения за пациентами с предполагаемым диагнозом АФС наблюдалось, что у многих из них отсутствовало достаточное число клинических проявлений и лабораторных нарушений, необходимых для постановки достоверного диагноза СКВ. Эти больные подразделялись на 2 категории. У одних наблюдался определенный спектр системных симптомов, входящих в состав диагностических критериев СКВ. У других эти клинические проявления вообще отсутствовали. Для характеристики заболевания у этой группы пациентов был предложен термин «первичный АФС». Согласно R.A. Asherson и соавт. по клиническим проявлениям первичный АФС можно условно разделить на три основные группы.

1. Больные с идиопатическим ТГВ голени, который часто осложняется тромбозом. Известно, что ТГВ голени не является характерным признаком какой-либо формы аутоиммунной патологии, за исключением АФС, при котором рассматривается как наиболее частое проявление этого синдрома.
2. Пациентки молодого возраста (до 45 лет) с идиопатическим инсультом, транзиторными ишемическими атаками, режой окклюзий других артерий, в том числе коронарных.
3. Женщины с акушерской патологией.

Риск рецидивирования тромбозов особенно высок в следующих случаях: у больных молодого возраста с персистирующим высоким уровнем АКЛ, ВА или антител к  $\beta_2$ -ГП-1, при наличии генетической патологии системы гемостаза, при одномоментном обнаружении ВА, АКЛ и генетической патологии системы гемостаза, при наличии рецидивирующих тромбозов и/или акушерской патологии в анамнезе, при наличии других факторов риска тромботических нарушений (гиперлипидемия, курение, прием оральных контрацептивов и т.д.), активности патологического процесса, при быстрой отмене непрямых антикоагулянтов, а также при сочетании высоких титров АФЛ с другими нарушениями свертывания (например, с мутацией фактора V).

Изучая проблему наследственных и приобретенных форм тромбофилии, исследователи пришли к единому мнению, что лечение и профилактика осложнений представляют сложную проблему, это связано с выраженным полиморфизмом клинических проявлений и патогенетических механизмов, а также отсутствием четких маркеров рецидивирования тромботических нарушений.



Таким образом, своевременное установление диагноза и выявление групп риска, а также назначение им профилактической терапии позволит снизить уровень тромботических осложнений при данной патологии и уменьшить количество перинатальных потерь, что особо актуально в практике акушера-гинеколога.

## ПРИОБРЕТЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА

Установлено, что в организме здоровых людей концентрация факторов, обеспечивающих нормальный гемостаз, во много раз выше, чем это необходимо для нормального свертывания крови. Поэтому значительные колебания концентрации отдельных факторов свертывающей системы крови могут не приводить к ускорению или замедлению коагуляции крови, и надежный гемостаз сохраняется. Вместе с тем в отличие от большинства факторов свертывающей системы крови увеличение концентрации факторов VII и VIII вызывает ускорение свертывания крови. Повышение концентрации фактора VII оказывает влияние на ускорение процесса свертывания крови по внешнему механизму, а увеличение концентрации фактора VIII — по внутреннему механизму образования протромбиназы (Ферстрате М., Фермилен Ж., 1986).

Отмечено, что у лиц с группой крови А (II), В (III), АВ (IV) концентрация фактора VII выше, чем у лиц с группой крови 0(I). Кроме того, увеличение концентрации фактора VII наблюдается при приеме оральных контрацептивов. О влиянии гормональной контрацепции, а также ЗГТ на систему гемостаза сообщают Марченко Л.А., Макацария А.Д. (1986); Бреусенко В.Г. и соавт. (1986); Абдужамилова С.М. и соавт. (1987), причем нередко изменения в системе гемостаза приводят к тромбофилическим состояниям и ТЭО (Ламбрехт Р. и соавт., 1986; Марченко Л.А., 1987; Helmrich S.P. et al., 1987; Bory M. et al., 1994; Igbionia A. et al., 1995; Bloemenkamp K.W. et al., 1995; Lidegaard O., 1995).

### Гормональная терапия и гемостаз

Препараты половых стероидов снижают антитромбогенную активность стенки сосудов, концентрацию в крови АТ-III и уровень протеина S на 10–20%, кроме того, прием данных препаратов увеличивает содержание в крови фактора VII и уровень фибриногена на 10–20% (Сотр Р.С., 1997). Наличие у пациентки генетических дефектов гемо-

стаза, например, APC-резистентности, вызванной мутацией Leiden, может явиться причиной возникновения тромбоза как при приеме оральных контрацептивов, так и при ЗГТ (Vandenbroucke J.P. et al., 1994; Levesque H. et al., 1997; Vandenbroucke J.P. et al., 1997; Thorogood M., 1998; Lidegaard O. et al., 1999; Walker I.D., 1999). По данным F.M. Helmerhors и соавт. (1997) наличие мутации Leiden в 30 раз увеличивает риск тромбозов у женщин, принимающих оральные контрацептивы.

**Гемостаз и оральная контрацепция.** Одно из первых упоминаний о связи между применением оральных контрацептивов и развитием тромботических осложнений относится к 1961 г., когда медицинскому сообществу был доложен клинический случай развития ТЭЛА у пациентки после применения препарата Эновид, назначенного ей также с целью лечения эндометриоза (Jordan W.M., 1961). Данный доклад стал отправной точкой множества исследований по проблеме развития тромбозов у пациенток, применяющих оральные контрацептивы. Было доказано у них увеличение частоты сосудистых осложнений в несколько раз по сравнению с пациентками, не использующими данный вид контрацепции, при этом степень риска резко возрастает в первый год начала приема, особенно в первые 3 мес (Ledegaard O., Lokkegaard E., 2009). Снижение же степени риска происходит в течение 3 мес после отмены препаратов указанной выше группы.

Далее исследования в этом направлении пытались выявить разницу рисков в зависимости от состава компонентов, входящих в препарат. В настоящее время в арсенале акушеров-гинекологов имеются уже три поколения стероидных препаратов. Прогестагены III поколения применяют в меньшей дозе в связи с более высокой эффективностью, у них меньше андрогенное действие, они усиливают позитивный эффект этинилэстрадиола на липидный обмен, уменьшая тем самым (опосредованно) процент инфарктов миокарда, ишемических и геморрагических инсультов (Levesque H. et al., 1997; Lidegaard O. et al., 1999).

Однако комбинированные препараты, содержащие дезогестрел, гестоден (прогестагены III поколения), во много раз увеличивают риск развития венозных тромбозов в сравнении, например, с прогестагенами II поколения (Levesque H. et al., 1997; Vandenbroucke J.P. et al., 1994; Thorogood M., 1998). Исследования показали, что пациентки, принимающие контрацептивы III поколения, приобретают резистентность к антикоагулянтной системе собственной крови, подобную APC-резистентности, которую наблюдают при носительстве мутации Leiden, но отличающуюся от резистентности у женщин, использующих оральные контрацептивы II поколения, содержащие левоноргестрел

(Jespersen J., 1996; Levesque H. et al., 1997). Особенно велик риск тромбозов у женщин, начинающих принимать оральные контрацептивы сразу с препаратов III поколения, в том числе у молодых пациенток. Поэтому назначая оральные контрацептивы в первый раз, предпочтение следует отдавать препаратам II поколения (Vandenbroucke J.P. et al., 1994). Что касается эстрогенов в комбинированных оральных контрацептивах, то продолжительность приема и их свойства не способствуют возникновению APC-резистентности, по мнению одних авторов (Levesque H. et al., 1997), в то время как другие, наоборот, связывают с эстрогенным компонентом увеличение риска развития тромбоза в 4 раза, не находя при этом разницы при использовании препаратов, содержащих 30 или 50 мг этинилэстрадиола (Bloemenkamp K.W.M. et al., 1995). Убедительных данных, свидетельствующих о снижении риска тромбозов при уменьшении дозы этинилэстрадиола от 50 мг до 20 мг, до настоящего времени не получено, с другой стороны — при снижении дозы этинилэстрадиола ниже 50 мг снижается и его эффект (Rosendaal F.R., 1999).

Следует заметить, что результаты, полученные множеством авторов и касающиеся зависимости между составом оральных контрацептивов и риском развития сосудистых осложнений, носят столь разнонаправленный характер, что можно предположить, что основным предрасполагающим фактором служит не химический состав препарата, а изменения в организме самой пациентки.

**Гемостаз и заместительная гормональная терапия (ЗГТ).** С середины 1970-х гг. множество исследователей занимаются проблемой связи тромботических осложнений с эстрогенами, применяемыми для ЗГТ. Данная зависимость подтверждена многоцентровым рандомизированным исследованием, проведенным с 1998 по 2007 г. (Olie V., Sanonico M., 2010). Авторы сделали вывод, что ЗГТ в постменопаузальном периоде увеличивает риск развития тромбозов в 2,4 раза, и степень риска одинакова как при использовании чистых эстрогенов, так и комбинированных препаратов. Риск тромбозов повышен в первые 3 мес от начала приема ЗГТ и полностью исчезает только через 3 мес после ее отмены.

Заслуживают внимания данные, полученные О.С.Е. Sebara и соавт. (1995), которые, обследовав группу женщин из 1431 человек, установили, что содержание ингибитора тканевого активатора плазминогена у женщин в перименопаузальном периоде, получавших эстрогены, было ниже, чем у пациенток, не получавших данные препараты. Аналогичные данные получили М.В. Балуда и соавт. (1997), которые обследовали группу женщин, получавших ЗГТ препаратом

медроксипрогестерон+эстрадиол (Дивина<sup>▲</sup>), одновременно страдающих ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. Проведенное лечение климактерического синдрома у этих пациенток способствовало достоверному увеличению фибринолитической и антикоагулянтной активности крови, кроме того, ни у одной больной на фоне лечения препаратом медроксипрогестерон+эстрадиол не было тромботических осложнений. Однако следует учесть, что перед проведением ЗГТ больные были тщательно обследованы и лечение назначали только женщинам с минимальными изменениями плазменного звена гемостаза и антитромбогенной активности стенки сосудов.

Современные исследования, проведенные в данной области, установили, что использование трансдермальных эстрогенов изолированно или в комбинации с прогестероном безопасно даже для пациентов с высоким риском тромботических осложнений (The North American Menopause Society, 2010).

## Ожирение и гемостаз

Одной из возможных скрытых причин бесплодия, а также невынашивания при метаболическом синдроме является нарушение гемостаза. При проведении многочисленных исследований выявлена наиболее тесная корреляционная связь между агрегацией тромбоцитов и показателями углеводного и липидного обмена. Определяется повышенное содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови, что свидетельствует об активации свертывания крови и повышенном риске внутрисосудистого тромбообразования. Повышение спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, ФВ при метаболическом синдроме приводит к усилению тромбогенного потенциала плазмы.

При изучении гемостаза у пациенток с морбидным ожирением обнаружили значительное достоверное увеличение концентрации D-димера, t-PA:Ag (Michalska M., Ivan-Zietek I., 2013).

Таким образом, можно сделать вывод, что при планировании беременности у пациенток с ожирением необходимо помнить о коррекции гемостазиологических нарушений, как в рамках предгравидарной подготовки, так и при ведении беременности и родов.

## Гемостаз и инфекции

Роль инфекции как фактора риска возникновения тромбоза отмечают З.С. Баркаган (1991), В.П. Балуда и соавт. (1992), М. Rofsen и соавт. (1994), G. Lau (1995), Л.И. Мальцева (1997). М. Rofsen и соавт. (1994)

описывают случай тромбоза яичниковой вены у пациентки после кесарева сечения на фоне инфекции (*Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*). Иначе говоря, в данном случае решающую роль сыграло сочетание двух факторов: оперативное вмешательство и инфекция. О роли урогенитальной микоплазменной инфекции в развитии хронического инфекционного процесса с активацией системы гемостаза у небеременных женщин и формированием хронического синдрома ДВС крови во время беременности сообщает также Л.И. Мальцева (1997). Авторы объясняют повышенное тромбообразование действием инфекционных агентов, антигенов, реакцией антиген-антитело, возникающими при этом повреждениями эндотелия сосудов и снижением его антитромбогенных свойств. Кроме того, токсины, вырабатываемые микробами, изменяют свертываемость крови, активируя ее, а из-за интоксикации нередко замедляется циркуляция крови. Имеются доказательства, что при септических состояниях в формировании синдрома ДВС крови принимают участие цитокины, такие, как фактор некроза тканей, а также интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10), которые вызывают значительные нарушения свертывания крови и фибринолиза (Яан В. тен Кате, 1997).

G. Lau (1995), изучив причины ТЭО, приведших к гибели 116 больных, отмечает, что перед развитием данных осложнений 41,4% больных перенесли операцию, 30,2% — травму, а у 22,4% пациентов был сепсис.

По данным Л.А. Озолини (1999), острые инфекционные заболевания (острое респираторное заболевание, грипп, ангина и т.п.) в последний месяц перед развитием венозного тромбоза перенесли 25,9% беременных, а у 11,6% пациенток отмечено наличие хронической инфекции (тонзиллита, пиелонефрита, синусита и т.п.). Среди гинекологических больных с развившимися венозными тромбозами острые инфекции диагностированы в течение последнего месяца у 4% пациенток, а хронические — у 54% больных. Характер острой инфекции у гинекологических больных принципиально не отличался от такового у беременных, а спектр хронических инфекций, выявленных у гинекологических больных, был гораздо шире и охватывал как половую систему (трихомоноз, хламидиоз, кандидомикоз, бактериальный вагиноз и т.д.), так и другие органы (пиелонефрит, тонзиллит, синусит и др.).

З.С. Баркаган (1991) среди обширной группы гематогенных тромбофилий выделяет также сложные формы, обусловленные инфекционно-иммунными и обменными заболеваниями. В эту группу могут быть отнесены тромбофилии при следующих патологических состояниях:  
1) при хроническо-септических заболеваниях и бактериальном эндокарди-

те; 2) при персистирующих вирусных инфекциях и иммунодефиците (гепатиты, СПИД и др.); 3) при болезни и синдроме Бехчета; 4) при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка и др.) и первичном АФС; 4) при гомоцистеинурии.

## **Снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности**

В возникновении тромбозов определенную роль играет снижение фибринолитической активности. В здоровом организме при активации свертывающей системы крови одновременно активируется фибринолитическая система, что ведет к образованию плазмина и фибринолізу, который препятствует закупорке сосудов кровяными сгустками и тромбами. При депрессии фибринолитической системы крови образуемый в сосудистом русле фибрин не лизируется, что может привести к росту тромба. Снижение фибринолитической активности крови может быть обусловлено уменьшением концентрации в крови плазминогена, его активаторов или повышением антиплазминовой активности крови (Андреевко Г.В., 1979; Андреевко Г.В. и соавт., 1980). Эти изменения наблюдаются, в частности, у больных атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, раком, заболеваниями печени (Бергут Ф.А., 1976; Кошелева М.И., 1982; Голобородько О.П., Веремеенко К.Н., 1982).

V.L. Katz, R.C. Cefalo (1989) описывают случай тромбоза сонной артерии у больной с повышенной функцией печени, приведшей к гиперкоагуляции и тромбозу. И.М. Мазитов (1975), В.Г. Назаров (1986) описывают случаи подавления фибринолиза при гинекологических заболеваниях, доброкачественных и злокачественных опухолях внутренних половых органов.

При поступлении в сосудистое русло тканевого тромбопластина, например, во время и после операции, родов, при злокачественных новообразованиях и повреждениях стенки сосудов происходят активация свертывающей системы крови, образование протромбиназы по внешнему и внутреннему механизмам, что ведет к ускорению свертываемости крови и ее свертыванию. Универсальность ответа организма на повреждение тканей объясняется тем, что каждая ткань обладает мощной, мгновенно действующей активностью тканевого тромбопластина, а также плазмингенирующей активностью (Вдовина Г.Ф., 1979, 1988; Мачабели М.С., 1970, 1983; Скипетров В.П., 1987; Назаров В.Г., 1986). Гемокоагулирующие соединения тканей участвуют в локальном гемо-

стазе, а при попадании в общий кровоток влияют на состояние гемостаза всего организма.

Как показали проведенные исследования, в тканях и органах малого таза (матке, маточных трубах, яичниках) в больших концентрациях содержатся тромбопластические субстанции, антигепариновый фактор, а также стимуляторы и ингибиторы фибринолиза. Было отмечено, что тромбопластические субстанции выдерживают разведение в десятки и сотни тысяч раз, а активаторы фибринолиза прекращают свое действие после разведения в 10–100 раз. Интересен тот факт, что имеются некоторые отличия в коагулирующей и фибринолитической активности мио- и эндометрия.

В миометрии обнаружена тканевая фибриназа и небольшое количество гепарина. Высокий коагуляционный потенциал миометрия определяется большим содержанием тромбопластина. Тромбопластическая активность экстрактов миометрия сохраняется до разведения 1:20 000. В свою очередь, экстракты эндометрия обладают тромбопластической активностью, значительно превосходящей таковую в экстрактах миометрия. Гемокоагулирующие свойства эндометрия наиболее выражены в детородном возрасте. Тромбопластическая активность слизистой оболочки матки у женщин 20–40 лет проявляется до разведения их экстрактов в 100 000–250 000 раз, а у женщин 45–75 лет — до разведения менее чем в 100 000 раз.

О.Д. Безрукова и соавт. (1986), исследуя состояние реологических и коагуляционных свойств крови у женщин, пришли к выводу, что в постменопаузе отмечаются значительные их изменения, которые особенно усугубляются при патологии эндометрия. В связи с этим, как считают авторы, для профилактики тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде таким пациенткам необходима коррекция функционального состояния крови (Безрукова О.Д. и соавт., 1987).

Установлено, что фибринолитическая активность матки обусловлена наличием активатора плазминогена, который связан с венозной системой миометрия. Высокую концентрацию активатора плазминогена в неизменном миометрии обнаружили J. Rasmussen, T. Astrup и соавт. (1964). Отметив наличие высокой активности тканевых активаторов плазминогена в неизменном миометрии, И.М. Мазитов (1975) выявил также высокую фибринолитическую активность и в крови из маточной вены. Автор пришел к выводу, что матка является одним из основных поставщиков активаторов плазминогена в циркулирующую кровь.

Эндометрий содержит активатор плазминогена в меньшем количестве, чем миометрий. Фибринолитическая активность миометрия не зависит от возраста, в то время как фибринолитический потенциал эндометрия женщин детородного возраста в 5 раз выше, чем у женщин старше 45 лет. Ингибиторы фибринолиза в миометрии, эндометрии и шейке матки обнаружены в небольшом количестве. Как следует из работ В.П. Скипетрова (1978), эндометрий, помимо мощной тромбопластической активности, содержит также другие субстанции, способствующие гемокоагуляции: тромбино- и конвертиноподобные факторы, соединения, повышающие адгезивность и вызывающие агрегацию, метаморфоз и распад тромбоцитов. Эти же вещества способствуют свертыванию крови, изливающейся в матку при отторжении функционального слоя. Освобождение матки от свернувшейся крови происходит за счет локального фибринолиза, стимуляция которого осуществляется тканевым активатором плазминогена. Существование локальной, органной автономии фибринолитической активности подтверждается и в последующих исследованиях Г.М. Черенковой и соавт. (1979). При отторжении функционального слоя эндометрия тканевые субстанции слизистой оболочки матки, содержащие активные тромбопластические соединения, проникают через зияющие сосуды в сосудистое русло, оказывая влияние на состояние гемокоагуляции и фибринолиза в кровеносном русле.

При развитии в матке миомы тромбопластическая активность ее тканей повышается (Вдовина Г.Ф., 1979; Rasmussen J. et al., 1964). Установлено также снижение фибринолитической активности в миоматозной ткани за счет низкой концентрации активатора плазминогена, что может быть связано, по мнению авторов, с низкой васкуляризацией опухолевой ткани.

Низкую фибринолитическую активность ткани фиброматозного узла отмечал также В.Н. Беседин (1968). Автор установил незначительные колебания активности краевых и центральных зон узла и, хотя фибринолитическая активность околоузловой зоны миометрия приближалась к таковой в неизменной ткани, все же она оставалась на более низком уровне. При субмукозном расположении узлов фибринолитическая активность эндометрия, наоборот, была выше, чем в участках слизистой, расположенных вне узла. Зависимости уровня фибринолитической активности от величины узлов не выявлено. Высокой коагуляционной и низкой фибринолитической активностью системы гемостаза можно объяснить случаи возникновения тромботических осложнений у больных миомой матки (Титова Г.П., Тихомирова Н.И., 1995).



При раке матки гиперкоагуляция тем сильнее выражена, чем выше степень ракового поражения. При этом, как отмечает В.Д. Михайлов (1984), одновременно наблюдаются нарушения агрегации тромбоцитов, снижение антитромбопластиновой и общей антитромбиновой активности, падение концентрации АТ-III, увеличение уровня продуктов деградации фибрина и фибриногена, наличие положительного этанолового теста и незначительная активация фибринолиза.

S.G. Gordon и соавт. (1980), на основании физико-химических характеристик, сделали заключение о продукции бластными клетками серинпротеазы, способной активировать фактор X. Помимо этого, в большинстве публикаций, посвященных влиянию раковой опухоли на систему гемостаза, содержатся сведения о секреции в гемоциркуляцию как соединений с различным коагулоактивным действием, так и продуктов некроза тканей, а также об индуцировании прокоагулянтной активности лимфатических клеток и лейкоцитов вследствие иммунного ответа организма и изменений в сосудистой стенке из-за ее инвазии в опухолевом узле.

Согласно данным В.Д. Михайлова (1984), повышение в крови фибриногена характерно для больных раком гениталий. Вместе с тем в работе J.K. Ambus и соавт. (1978) не содержится данных, подтверждающих обязательность нарастания концентрации фибриногена при росте злокачественной опухоли.

Подобные разногласия отмечаются и в вопросе об активности прокоагулянтного звена системы гемостаза. Одни авторы указывают на значительную активацию этого компонента системы гемостаза у больных раком гениталий (Кузник Б.И., 1983; Михайлов В.Д., 1984), в то время как другие не исключают нормальной и даже пониженной прокоагулянтной активности (Бергут Ф.А., 1976; Carpinì J.A., 1982).

Особенности системы гемостаза у гинекологических больных миомой матки и раком эндометрия также были изучены сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РГМУ в 1994–2009 гг. Данные нозологии были выбраны для исследования в связи с тем, что, согласно проведенному ранее статистическому исследованию, миома матки была диагностирована у 60%, а рак эндометрия — у 36% гинекологических больных с развившимися венозными тромбозами, причем еще у 13% больных эти заболевания присутствовали одновременно.

При анализе показателей системы гемостаза авторами отмечено увеличение концентрации фибриногена: при миоме матки — на 18,4% ( $p < 0,05$ ), при раке эндометрия — на 42,1% ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует

о развитии гиперкоагуляции. В то же время у гинекологических больных установлено снижение протромбинового индекса: при наличии миомы матки — на 8,9% ( $p < 0,05$ ), при раке эндометрия — на 13,6% ( $p < 0,05$ ). Пониженный уровень протромбина может отмечаться при наличии гипокоагуляции, но в данной ситуации авторы связали снижение протромбина с его потреблением. Установлено также укорочение АЧТВ у больных миомой матки на 6,5% ( $p < 0,05$ ), а у больных раком эндометрия — на 23,4% ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об увеличении содержания факторов внутреннего прокоагулянтного звена и повышении тромбогенного потенциала.

При анализе основных параметров тромбоэластограммы было установлено увеличение максимальной амплитуды  $\alpha$ , свидетельствующее о повышении прочности фибринового сгустка: у больных миомой матки  $\alpha$  было увеличено, по сравнению с контрольной группой, на 5,3% ( $p < 0,05$ ), а у больных раком эндометрия — на 12,5% ( $p < 0,002$ ).

При использовании такого интегрального теста оценки гемокоагуляции, как время рекальцификации крови, характеризующего первую фазу свертывания крови, удалось установить, что у тромбоопасных гинекологических больных значение этого показателя значительно снижено по сравнению с контрольной группой: у больных миомой матки — на 9,1%, а у больных раком эндометрия — на 30,5% ( $p < 0,05$ ), т.е. гиперкоагуляционные сдвиги нарастают в зависимости от тяжести патологического процесса в матке.

При сравнении времени толерантности крови к гепарину выявлено, что у больных миомой матки данный показатель был снижен на 20,6% ( $p < 0,05$ ), а у больных раком эндометрия — почти в 2 раза меньше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой.

При определении индекса чувствительности крови к гепарину (ИЧГ), который рассчитывается как частное от деления времени толерантности на время рекальцификации, установлено, что в контрольной группе ИЧГ составлял 1,6, а у гинекологических больных отмечено снижение данного показателя: у больных миомой матки — до 1,4, у больных раком эндометрия — до 1,2. Такое снижение ИЧГ косвенно свидетельствует о снижении концентрации эндогенного гепарина в крови у гинекологических больных. По мнению ряда авторов (Кузник Б.И., 1983; Duff P. et al., 1985), развитие неоплазмы в организме сопровождается снижением концентрации естественного ингибитора свертывания крови — АТ-III, а также снижением его активности, что предрасполагает к патологическому тромбообразованию.

## Синдром ДВС крови и тромбозы

Разделяя мнение о депрессии звена ингибиторов свертывания крови у онкологических больных, М.С. Kies и соавт. (1980) считают, что снижение активности АТ-III чаще встречается у больных при развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови. По их данным, у 91% онкологических больных с синдромом ДВС крови активность АТ-III была ниже 80%, в то время как среди больных без синдрома ДВС — только в 25,8% случаев. Аналогичные данные получены В.Д. Михайловым (1984) при раке шейки и тела матки. Автор считает, что при этом у больных развивается хроническая форма тромбгеморрагического синдрома. А.А. Колесов (1986) также описывает ДВС крови у больных раком тела матки.

Вместе с тем, как известно, диагноз синдрома ДВС крови затруднен, поскольку имеющееся при этой форме синдрома превышение продукции над потреблением факторов системы гемостаза сопровождается нормальным или повышенным содержанием их в крови. Одним из достоверных тестов является тест на присутствие в крови растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) и продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ). ПДФ обладают мощным антикоагулянтным свойством, оказывают не прямое антитромбиновое действие, обладают антитромбопластиновой активностью, нарушают гемостатическую функцию тромбоцитов (адгезивность и агрегацию), препятствуют полимеризации мономеров фибрина, образуя с ними комплексы. Вполне закономерно, что онкологическим больным, а у многих из них имеется синдром ДВС крови, свойственно повышение ПДФ (Андреев Г.В., 1979; Павловский Д.П., 1981; Bernado A.J. et al., 1984).

В результате исследований состояния антитромбинового звена гемостаза и активности АТ-III выявлено снижение среднего значения активности АТ-III на 10,5% в группе больных миомой матки и на 15,8% у больных раком эндометрия (Озолина Л.А., 1999). Таких пациенток с наличием гиперкоагуляции на фоне снижения концентрации и активности естественных антикоагулянтов следует считать особо тромбоопасными.

Большой интерес представляют изменения тромбоцитарного звена системы гемостаза у гинекологических больных. В вопросе о численности тромбоцитов имеются две противоположные точки зрения: с одной стороны, есть данные о тромбоцитопении у больных раком гениталий, причин для которой достаточно, в том числе и коагуло-

патия потребления (Рафалович М.Б., Зильберт Н.И., 1972; Kies M.S. et al., 1980; Schwartz K. et al., 1982; Yahara Y. et al., 1983; Munoz S.A. et al., 1984); с другой стороны — есть сведения о нормальном или повышенном количестве тромбоцитов, характерных для хронической формы синдрома ДВС крови (Павловский Д.П., 1981). О влиянии повышенного количества тромбоцитов на возникновение тромботических осложнений свидетельствуют работы Р. Solal-Celigny и соавт. (1992); М. Frezzato и соавт. (1993); М. Perez-Encinas и соавт. (1994). Авторы описывают развитие тромбозов различных локализаций при имеющихся у пациентов полицитемии и/или эссенциальной тромбоцитемии (тромбоцитоза).

В исследованиях А.М. Алимирзаевой (1998), Л.А. Озолини (1999), Л.А. Филатовой (2001) при сравнении количества тромбоцитов у пациенток контрольной группы и гинекологических больных выявлено достоверное увеличение числа тромбоцитов у больных миомой матки — на 35,1%, а у больных раком эндометрия — на 33,8% ( $p < 0,002$ ). Увеличение числа тромбоцитов, как считают А.Д. Макацария и А.Л. Мищенко (1982), В.Н. Серов и А.Д. Макацария (1987), может быть связано с адекватным ускорением их выработки, в связи с потреблением, и в таком случае увеличение числа тромбоцитов можно считать суперкомпенсированной формой хронически текущего синдрома ДВС. При переходе в острую форму синдрома ДВС число тромбоцитов снижается в связи с их потреблением.

Разноречивые данные имеются и в отношении функциональной активности тромбоцитов, играющей важную роль в патогенезе тромботических осложнений. Как известно, тромбоциты содержат систему простагландинов, а также ряд факторов, индуцирующих агрегацию тромбоцитов (в частности тромбоксан  $A_2$ ), и их адгезию (ФВ), ингибирующих синтез простациклина сосудистой стенкой ( $\beta$ -тромбоглобулин), влияющих на процесс свертывания крови (тромбоцитарные факторы III, IV, тромбоцитарный фибриноген) и вызывающих вазоконстрикцию (тромбоксан  $A_2$ ) (Балуда В.П. и соавт., 1980; Aitokallio-Tallberg A., 1990).

В большинстве исследований отмечается значительное повышение способности тромбоцитов к агрегации при доброкачественных и злокачественных опухолях гениталий (Yahara Y. et al., 1983; Кудрявцева Л.И., 1984; Агабабян Л.Р., 1987; Кирсанова М.И., 1988; Rickles F.R., 1988). У больных раком матки решающим является индуцирование агрегации компонентами мембраны бластной клетки (Ambrus J.K. et al., 1978; Lerner W.A., 1983).

Наряду с этим, изучая агрегацию тромбоцитов у больных раком шейки матки, Б.И. Кузник и соавт. (1983) выявили разноплановый ответ кровяных пластинок на индукторы. У одних больных АДФ-агрегация была не изменена, у других резко снижена, в то время как коллаген-агрегация была угнетена у всех обследованных женщин. Авторы считают, что снижение агрегации тромбоцитов является вторичным и связано с появлением тромбина в циркуляции. Вероятно, подобное явление отражает фазность изменений в тромбоцитарном звене системы гемостаза по мере развития синдрома ДВС крови (Баркаган З.С., 1988).

В результате исследований, проведенных в клинике акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, при сравнении средних значений агрегационной способности тромбоцитов у больных миомой матки и пациенток контрольной группы достоверных различий не выявлено, а у больных раком эндометрия агрегационная активность тромбоцитов была повышена, о чем свидетельствовало снижение максимальной амплитуды агрегатограммы (та) на 23,6% ( $p < 0,005$ ). Вероятно, повышенная способность тромбоцитов к агрегации при их повышенном количестве является фактором, способствующим повышенному тромбообразованию.

Таким образом, проведенные исследования (Алимирзаева А.М., 1998; Озолина Л.А., 1999; Филатова Л.А., 2001) показали, что у тромбоопасных гинекологических больных существуют выраженные признаки повышенной свертываемости крови: увеличение концентрации фибриногена, снижение ПТИ, АЧТВ, увеличение показателя плотности кровяного сгустка по тромбоэластограмме (ТЭГ), значительное снижение показателей тестов рекальцификации и толерантности крови к гепарину, снижение максимальной амплитуды агрегатограммы, величины, а также снижение активности АТ-III. Анализируя вышеописанные результаты исследования, следует отметить, что система гемостаза у гинекологических больных находится в состоянии выраженного функционального напряжения, в условиях которого воздействие даже незначительного по силе повреждающего фактора может привести к необратимым расстройствам — развитию на фоне хронической формы синдрома ДВС во время или в первые сутки после операции тяжелой тромботических или геморрагических осложнений.

Исследованиями, проведенными Г.Ф. Вдовиной (1979) и В.П. Скипетровым (1978, 1987), установлено, что наиболее высокий коагуляционный потенциал тканей органов малого таза отмечается при беременности. Авторами выявлено, что тромбопластическая активность

миометрия при беременности повышается в 2,5–4 раза в сравнении с ее уровнем у небеременных женщин, достигая наивысшей концентрации к 21–25 нед беременности. В то же время с ростом беременности в миометрии отмечается снижение фибринолитической активности. К концу беременности заметно усиливается антигепариновая и фибриназная активность, а антикоагулянтная активность миометрия снижается. Аналогичные изменения происходят и в децидуальной оболочке, и в плаценте, причем ткани плаценты обладают наивысшим тромбопластическим потенциалом. Коагуляционный потенциал децидуальной оболочки в 2–5 раз выше, чем эндометрия небеременных женщин, а фибринолитическая активность в этих тканях отсутствует (Вдовина Г.Ф., 1979; Скипетров В.П., 1978, 1987).

Свертывание крови, начатое тканевым тромбопластином, всегда подкрепляется гуморальной системой гемокоагуляции, ее тромбоцитарным и плазменным звеньями. Проникновение тканевых субстанций в сосудистое русло вызывает расстройства гемокоагуляции и формирование синдрома ДВС крови. При первой фазе синдрома ДВС отмечается полимикросвертывание, которое при определенных условиях может привести к возникновению тромбозов. Вторая фаза развивается при смене гиперкоагулемии вторичной гипокоагулемией, при которой развивается реактивный фибринолиз, повышается антикоагулянтная активность, возникают геморрагии.

При исследовании системы гемостаза у тромбоопасных беременных отмечены изменения во всех звеньях, причем степень выраженности данных изменений была различной: у одних пациенток преобладали изменения в плазменном звене (наличие гиперкоагуляции), у других — гиперагрегация тромбоцитов, в то время как были и пациентки с выраженной гиперагрегацией, гиперкоагуляцией и сниженной активностью антитромбинового звена (Озолина Л.А., Керчелаева С.Б., Пархоменко Т.В., 1999). У большинства беременных изменения в системе гемостаза можно было расценить как признаки хронически текущего синдрома ДВС крови. Аналогичные изменения в системе гемостаза у пациенток, перенесших в анамнезе тромбоэмболические осложнения, были выявлены И.Г. Просвиряковой (1988). По данным исследований Л.А. Озолиной и соавт. (1999) у беременных группы риска отмечалось достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение показателей АЧТВ (на 16,1%) и ПТИ (на 15,4%), а также увеличение показателей ТЭГ: максимальной амплитуды (на 16,5%) и ИТП (на 87,8%) ( $p < 0,001$ ). При анализе показателей агрегатограммы выявлено повышение показателей агрегации при ее стимуляции АДФ, адреналином, ристомидином.

В целом, интенсивность агрегации тромбоцитов колебалась от 44% до 60% (норма 30–50%). При исследовании антитромбинового потенциала крови у тромбоопасных беременных в 23% случаев отмечено умеренное снижение активности естественного антикоагулянта — АТ-III до 53% (норма — 85–110%), что при отсутствии коррекции может стать причиной возникновения тромбоза, а также обуславливать неэффективность гепаринотерапии, вызывая гепаринорезистентность. Кроме того, важным проявлением тромбофилических тенденций явилось повышение концентрации продуктов деградации фибрина и фибриногена. Так, у беременных группы риска концентрация высокомолекулярных фрагментов ( $\alpha$ - $\gamma$ ) составила  $10\text{--}40 \times 10^{-3}$  г/л и более, т.е. увеличилась в 4 раза, по сравнению со здоровыми беременными, а концентрация низкомолекулярных фрагментов (Д-Е) увеличилась в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ).

В данной главе мы осветили основные аспекты тромбофилии, с которыми чаще всего сталкиваются в своей практике врачи акушеры-гинекологи. Несмотря на столь обширный материал, накопленный нами по данной проблеме, исследования в области тромбофилии продолжают по настоящее время.

Современное развитие науки, совершенствование лабораторных методов исследования вывели на первый план генетические аспекты возникновения тромботических осложнений как в акушерстве, так и в гинекологии, открыв новые возможности для своевременного профилактического лечения, что позволит существенно снизить заболеваемость и смертность данного контингента больных.

# Глава 2

---

## Современные методы диагностики предтромботических состояний и венозных тромбозов

### СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ПРЕДТРОМБОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Для диагностики предтромботических состояний необходимы тромботическая настороженность врача, учет факторов риска и проведение лабораторных и инструментальных методов исследования.

### Факторы риска возникновения тромбозов

Риск перехода гиперкоагуляции в тромбоз увеличивается при определенных условиях и наличии факторов, способствующих повышенному тромбообразованию, — факторов риска. Выявлена определенная зависимость



между возникновением тромбозов и варикозной болезнью, возрастом пациенток, тяжестью хронических заболеваний, осложнениями беременности, объемом операции, методом родоразрешения.

Среди женщин, страдающих варикозной болезнью, примерно 70—90% связывают появление заболевания с беременностью. Данная патология встречается в среднем у 20—40% беременных. Наиболее часто расширение вен нижних конечностей возникает в первой половине беременности, что свидетельствует в пользу гормональной теории возникновения заболевания. Отмечено, что в I триместре варикозная болезнь возникает у 29% беременных, во II триместре — у 58,4%, а в III триместре — лишь у 12,6%.

Появление расширенных вен у беременных объясняют увеличением при беременности уровней прогестерона и релаксина, оказывающих расслабляющее действие на мышечную стенку вен. Известно, что продукция прогестерона при беременности увеличивается в 250 раз по сравнению с состоянием до беременности, и это приводит к снижению тонуса венозной стенки и повышает ее растяжимость до 150% от нормы. Восстановление тонуса венозной стенки происходит лишь через 2—3 мес после родов. Кроме того, прогестерон угнетает гормоны задней доли гипофиза, тонизирующие гладкие мышечные волокна. Следствием этого является снижение тонуса мускулатуры стенки сосудов, матки, мочевого пузыря, кишечника и других органов.

На развитие варикозной болезни при беременности могут влиять низкая локализация или предлежание плаценты. Установлено, что у 85% беременных с локализацией плаценты в нижних отделах матки развивается расширение подкожных вен, причем в большей степени поражается та нижняя конечность, со стороны которой была прикреплена плацента. У беременных с низкой локализацией плаценты на передней или задней стенке, а также при центральном ее предлежании обычно возникает расширение вен на обеих конечностях, а у 14% больных оно сочетается с расширением вен влагалища, прямой кишки и наружных половых органов.

Немаловажными в развитии варикозной болезни при беременности являются также факт увеличения массы циркулирующей крови и замедление скорости кровотока в нижних конечностях. Установлено, что при беременности приток крови к матке возрастает в 20 раз и более, это приводит к перегрузке вен малого таза. В результате, во II и в III триместрах венозное давление в нижних конечностях превышает таковое в верхних конечностях в 2—3 раза.

В возникновении варикозной болезни у беременных некоторые авторы существенное значение придают иммунологическим механизмам, играющим важную роль в развитии не только функциональных, но и структурных нарушений в сосудах. Снижение тонуса венозной стенки приводит к дилатации сосудов и клапанной недостаточности подкожных и глубоких вен нижних конечностей с развитием коллатералей в области наружных половых органов. У беременных также может развиваться варикозное расширение геморроидальных вен, особенно при хронических запорах. Изменение стенки вены при варикозной болезни приводит к нарушению венозного оттока, а венозный стаз предрасполагает к тромбообразованию.

В отношении влияния возраста пациенток на риск развития тромбозов — у беременных и родильниц старше 30 лет отмечается достоверное учащение возникновения венозных тромбозов, а у пациенток старше 40 лет данные осложнения возникают в 10 раз чаще по сравнению с 20-летними (Bonnar J., 1981; Treffers P.E. et al., 1983; Franks A.L., 1990). Установлено, что с возрастом в организме возникают инволюционные изменения гемостаза, а также общего гомеостаза, в частности иммунитета, калликреин-кининовой системы, гормональных взаимоотношений и метаболических процессов, которые могут, в свою очередь, изменить и гемостаз, предрасполагая к повышенному тромбообразованию. О влиянии возраста (старше 60 лет, а особенно больше 70 лет) и травмы (или операции) на состояние свертывающей системы крови и развитие тромботических осложнений сообщали Г.Ф. Вдовина, В.П. Скипетров (1988); J. Allal и соавт. (1989); R.J. Stiller и соавт. (1990); B.R. Boulanger и соавт. (1994); A. Igbinovia и соавт. (1995).

В результате исследований, проведенных сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, установлено, что среди пациенток, у которых развились венозные тромбозы при беременности, женщин старше 30 лет было 40,2%, а среди гинекологических больных, течение основного заболевания у которых осложнилось венозным тромбозом, 77% пациенток были старше 45 лет.

Важную роль в возникновении тромбозов как фактор риска играет избыточная масса тела. Как отмечают многие авторы, масса тела не должна превышать норму более чем на 10% (Bonnar J., 1981; Ферстрате М., Фермилен Ж., 1986; Балуда В.П. и соавт., 1992; Ковальчук Я.Н., 1996). При избыточной массе тела тромбозы возникают в послеоперационном периоде в 2 раза чаще, чем при нормальной. Повышение тромбогенного потенциала крови при этом связано

с гиперхолестеринемией, гипергликемией и гиперлипопротеинемией, особенно II типа (Добровольский В.И. и соавт., 1987; Boulanger V.R. et al., 1994; Berg K. et al., 1994), при которой тромбоциты более чувствительны к действию агрегирующих факторов и агрегация тромбоцитов наступает при более низких концентрациях индукторов, что, в свою очередь, может способствовать тромбогенезу (Балуда В.П. и соавт., 1992). По данным О.В. Макарова и Л.А. Озолини (1998), среди пациенток акушерско-гинекологического профиля с развившимися венозными тромбозами ожирением страдали 41,9% беременных и 35,0% гинекологических больных.

В механизме регуляции системы гемостаза важная роль принадлежит эндокринной системе. Установлено, что сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции вызывают адренкортикотропный гормон (АКТГ), соматотропный гормон, адреналин, кортикостероиды, тестостерон, прогестерон, экстракты задней доли гипофиза. Уменьшают свертывание крови тиреотропный гормон, тироксин, инсулин, липокаин. С другой стороны, выявлено, что соматотропный гормон гипофиза, адреналин, тироксин стимулируют фибринолиз; а АКТГ, кортизол — тормозят (Георгиева С.А. и соавт., 1977, 1983). Так, например, усиление фибринолитической активности под действием тироксина связано с увеличением в крови содержания плазминогена, его активаторов и угнетением антиплазминовой активности (Балуда В.П. и соавт., 1995). По данным О.В. Макарова и Л.А. Озолини (1998) нарушения гормонального баланса до беременности констатированы у 19,6% пациенток с возникшими венозными ТЭО при беременности, а среди гинекологических больных с развившимися тромбозами эндокринная патология выявлена у 24,0% женщин.

Факторами риска ТЭО являются также осложнения беременности: многоводие, многоплодие, крупный плод, внутриутробная гибель плода, преэклампсия. Предрасполагает к тромбообразованию и длительное соблюдение постельного режима в связи с осложнениями беременности или экстрагенитальной патологией (Кулаков В.И. и соавт., 1982; Серов В.Н., Макацария А.Д., 1987; Макацария А.Д., Просвирякова И.Г., 1987; Clarke-Pearson D.Z. et al., 1987; Балуда В.П. и соавт., 1992). Некоторые из вышеназванных факторов нарушают венозный отток (многоводие, многоплодие, крупный плод, гиподинамия), другие — гемостатический гомеостаз (анемия, эмоциональный стресс, преэклампсия, задержка мертвого плода в матке).

Заслуживает внимания установленный факт влияния раннего токсикоза на развитие тромбозов (Макаров О.В., Озолини Л.А., 1998):

данное осложнение беременности имело место у 35,7% беременных. Как известно, ведущая роль в патогенезе раннего токсикоза отводится нарушению функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС), а система гемостаза, в свою очередь, подвержена нервно-гуморальной регуляции, что впервые было доказано работами W. Cannon и M. Mendenhall (1914). Большая заслуга в изучении нервно-гуморальной регуляции гемостаза принадлежит также российским ученым: Е.С. Иваницкому-Василенко, С.А. Георгиевой, А.А. Маркосяну, Б.А. Кудряшову, которые показали, что повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы приводит к увеличению числа тромбоцитов, ускорению свертывания крови, повышению концентрации протромбина и усилению ретракции кровяного сгустка. Возбуждение парасимпатического отдела приводит к прямо противоположному эффекту. Согласно данным Б.А. Кудряшова и его учеников, в организме существует также нервно-гуморальная противосвертывающая система. Появление в кровотоке тромбина приводит к возбуждению хеморецепторов, в результате чего в кровоток выделяются гепарин, АТ-III и другие естественные антикоагулянты, а также активатор плазминогена. Гепарин вступает во взаимодействие с гормонами, биологически активными веществами и факторами свертывания, образуя с ними комплексные соединения, обладающие антикоагулянтным и фибринолитическим действием. В результате перечисленных реакций скорость свертывания крови замедляется, а образующийся в сосудистом русле нестабилизированный фибрин полностью растворяется. У беременных с выраженным ранним токсикозом отмечается дисфункция вегетативной нервной системы, в связи с чем и нарушается нормальный гемостаз, возникает склонность к повышенному тромбообразованию.

Следствием нарушения нервно-гуморальной регуляции системы гемостаза является и учащение возникновения венозных тромбозов после перенесенного эмоционального стресса. Среди пациенток, у которых развились венозные тромбозы при беременности, частый эмоциональный стресс отмечали 20,5% больных (Макаров О.В., Озолина Л.А., 1998).

О гемореологических нарушениях при осложнениях второй половины беременности свидетельствуют публикации Г.М. Савельевой (1987), С.М. Salafia и соавт. (1995), V.L. Katz, R.C. Cefalo (1989). При возникновении гестоза (преэклампсии) происходят постоянная активация тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев системы гемостаза с развитием исподволь хронически текущего синдрома ДВС (Серов В.Н.,

Макацария А.Д., 1987). Первая фаза ДВС крови (гиперкоагуляция и гиперагрегация тромбоцитов) может длиться достаточно долго (иногда несколько недель и даже месяцев) и провоцировать возникновение венозного тромбоза. По данным О.В. Макарова и Л.А. Озолина (1998), наличие гестоза (преэклампсии) констатировано у 19,6% беременных с развившимся впоследствии венозным тромбозом.

В литературе имеются данные, что после активации родовой деятельности, выполнения кесарева сечения, наложения акушерских щипцов, а также ручного отделения плаценты частота тромботических осложнений значительно возрастает. Смертельные эмболии от ТЭЛА после нормальных родов составляют всего 0,03% случаев, после применения влагалищных операций — 0,18%, после кесарева сечения — 1,3–1,7% (Балуда В.П. и соавт., 1992).

Пусковым моментом развития ТЭО в послеродовом или послеоперационном периодах может явиться острая кровопотеря. При острой кровопотере происходит внутрисосудистая активация системы гемостаза, индуцирующая внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов и диссеминированное свертывание крови. При этом чем кровопотеря больше, тем более выражены изменения в системе гемостаза (Марфин Б.И. и соавт., 1984). При патологических кровотечениях в родах тромбоз флебиты возникают в 4 раза чаще, чем при нормальной кровопотере (Кулаков В.И. и соавт., 1982). Среди гинекологических больных с развившимися венозными тромбозами, у 21% пациенток развитию тромбоза предшествовала острая кровопотеря более 200 мл (Макаров О.В., Озолина Л.А., 1998).

Благоприятным фоном для тромбогенеза является также анемия беременных, особенно если она сопровождается повышением вязкости крови. При изучении частоты встречаемости анемии среди беременных и гинекологических больных с развившимися венозными тромбозами установлено, что до возникновения тромбоза имели анемию (гемоглобин <100 г/л) 38,4% беременных и 51,0% гинекологических больных (Макаров О.В., Озолина Л.А., 1998). Более высокая частота анемии среди гинекологических больных обусловлена наличием мено- и метроррагий у пациенток с миомой матки до операции.

При лечении острой анемии нужно соблюдать осторожность, так как массивные переливания крови, содержащей активированные факторы свертывающей системы крови, а также массивные реинфузии крови, излившейся в брюшную полость, могут сопровождаться внутрисосудистой активацией системы гемостаза, ведущей к внутрисосудистой агрегации тромбоцитов и ДВС крови (Горбунова Н.А., Балакина Т.А., 1984;

1987). С целью профилактики ТЭО у тромбоопасных больных, готовящихся к операции или родам, рекомендуют использовать нормоволемическую гемодилюцию с отсроченной аутогемотрансфузией (Bouret J.M. et al., 1990; П.А. Воробьев, 1996).

По данным ретроспективного исследования, в связи с наличием анемии, 11% гинекологических больных с развившимися впоследствии венозными тромбозами до и после операции производили переливание крови (Макаров О.В., Озолиня Л.А., 1998). Учитывая, что переливание донорской крови является фактором риска повышенного тромбообразования, трансфузии эритроцитарной массы следует производить по строгим показаниям — больным, имеющим уровень гемоглобина до операции ниже 80 г/л, а после операции — ниже 70 г/л. Ограничения в переливании крови вызваны современными представлениями о том, что данная операция является трансплантацией чужеродной ткани, которая в течение непродолжительного времени все равно полностью отторгается. Кроме того, после заготовки донорская кровь претерпевает необратимые изменения с образованием устойчивых агрегатов, размеры и количество которых быстро возрастают после трехдневного хранения, достигая, как известно, к трехнедельному сроку 70 млн агрегатов из микро- и макросгустков размером от 10 до 200 микрон в 100 мл, при этом основная масса представлена микросгустками размером 40 мкм. В связи с этим переливание донорской крови, находящейся на хранении более 3 дней, приводит к повышению риска возникновения тромбоза. Следует напомнить, что в действующей Инструкции по переливанию крови (1988) сформулировано следующее: показаний к переливанию цельной крови нет, за исключением случаев, когда гемотрансфузия необходима по жизненным показаниям, а в учреждении отсутствует эритроцитарная масса. Фактически даже при переливании свежей крови нужно пользоваться микрофильтром, который осуществляет глубинную фильтрацию крови и эритроцезвеси, не оказывая повреждающего действия на кровь и ее компоненты, не пропуская макро- и микросгустки размером более 30 мкм, тем самым предупреждая тромбоэмболические поражения легких, печени, мозга и других органов (письмо МЗ и МП РФ № 10/2510-81 от 29.08.96 г.).

Говоря о крови, нельзя не отметить значимость группы крови как фактора риска возникновения тромбозов, о чем свидетельствуют исследования Г. Могос (1979), установившего, что риск возникновения тромбозов у небеременных женщин с группой крови А (II), В (III), АВ (IV), не принимающих противозачаточные гормональные препараты, в 1,7 раза больше, чем у женщин с группой крови 0 (I). У беременных

и родильниц с группами крови А (II), В (III), АВ (IV) риск тромбозов в 2,1 раза больше, чем у женщин с группой 0 (I). Риск тромботических осложнений, согласно данным автора, у женщин с группой крови А (II), В (III), АВ (IV), принимающих противозачаточные гормональные препараты, в 3,3 раза больше, чем у женщин с группой крови 0 (I), которые также принимали эти средства. Исследованиями Т.В. Meade, W.R.S. North (1977) доказано, что у людей, имеющих 0 (I) группу крови, концентрация в крови фактора VIII составляет в среднем 88,4%, у лиц с группой А (II) — 103,3%, В (III) — 110,1%, АВ (IV) — 112,5%. Увеличение концентрации этого фактора свертывания крови приводит к повышенной способности к свертыванию крови. Среди пациенток, поступивших в клинику с венозными тромбозами и находившимися под нашим наблюдением, группы крови А (II), В (III) и АВ (IV) выявлены у 84,8% беременных и 67% гинекологических больных.

Многочисленные исследования (Марченко Л.А., Макацария А.Д., 1986, 1987; Бреусенко В.Г. и соавт., 1986; Абдужамилова С.М. и соавт., 1987; Ламбрехт Р. и соавт., 1986; Helmrich S.P. et al., 1987; Bory M. et al., 1994; Igbinovia A. et al., 1995; Bloemenkamp K.W. et al., 1995; Lidegaard O., 1995) показали, что на свертываемость крови, агрегацию тромбоцитов, фибринолиз, стенку сосудов влияют гормональные препараты. Так, например, установлено, что гормональные контрацептивы снижают антитромбогенную активность стенки сосудов, концентрацию в крови АТ-III и увеличивают содержание в крови фактора VII. Риск тромбозов увеличивается в случае приема гормональных препаратов на фоне повышенного артериального давления. С другой стороны, по данным Международного многоцентрового исследования о влиянии комбинированных оральных контрацептивов на возникновение ВТЭО, проводившегося в рамках ВОЗ, установлено, что вероятность ТЭО выше при использовании оральных контрацептивов, содержащих гестагены III поколения и ниже при использовании комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, содержащих менее 50 мкг эстрогена. Иными словами, действие эстрогенов на параметры свертывания крови зависит от дозы препаратов. Более того, применение эстрогенов (эстрадиола) и прогестагенов, по мнению авторов, способствует повышению фибринолитической активности крови, и этот эффект не зависит от дозы препаратов — даже очень низкие дозы активируют фибринолиз. Причиной повышения фибринолитической активности, очевидно, является снижение содержания ингибитора тканевого активатора плазминогена (Sebara O.C.E. et al., 1995; Балуда М.В. и соавт., 1997). Риск ТЭО повышен в первые 4 мес от начала приема гормонотерапии

и полностью исчезает через 3 мес после ее отмены. По данным нашего исследования, 7,1% беременных и 16% гинекологических больных получали гормональную терапию (половые стероиды) до развития венозного тромбоза. Причем среди беременных с венозным тромбозом были пациентки, получавшие до наступления беременности комбинированные эстроген-гестагенные препараты, чистые гестагены, стимуляторы овуляции, а также были беременные, которым проводили гормональную поддержку при угрозе прерывания беременности.

В.Н. Серов, А.Д. Макацария (1987), В.П. Балуда и соавт. (1992) отмечали значение такого фактора риска, как артериальная гипертензия. Установлено, что при повышении артериального давления снижается антитромбогенная активность стенки сосудов. Это обусловлено гидродинамическим стрессом, повреждающим эндотелий сосудов, что активирует тромбоциты и тромбогенез. Среди наших больных с венозными тромбозами артериальная гипертензия диагностирована у 5,3% беременных и 58% гинекологических больных.

Заслуживает внимания также тот факт, что система гемостаза имеет свой биологический ритм функционирования: суточный, сезонный, в зависимости от солнечной активности (Балуда В.П. и соавт., 1978). Тромбозы чаще возникают в холодный период года. Наибольшая смертность от тромбоэмболий приходится на осенне-зимний период года, наименьшая — на летний. Сезонность в частоте ТЭО прослеживается по всем климатическим поясам, имеются данные наблюдений в Саудовской Аравии (Igbinovia A. et al., 1995), в Сингапуре (Lau G., 1995) и др. местностях, где также отмечено увеличение числа тромбозов в прохладные месяцы. Так, например, для Сингапура характерно увеличение тромбозов с апреля по сентябрь, с достижением пика частоты — 1,89% в сентябре ( $p < 0,03$ ).

## Оценка факторов риска

Понимая большую опасность ТЭО, многие исследователи пытались прогнозировать возможность данных осложнений. Для выявления тромбоопасных больных предложены различные формулы, индексы и схемы, среди которых могут быть отмечены как представляющие исторический интерес следующие.

**Схема Domanig (1951).** В схему включено 5 факторов риска: возраст, пол, конституция, тяжесть заболевания, зона предстоящей операции. Каждому фактору соответствует определенный условный балл (от 1 до 3). Если сумма баллов равна 11 и выше, такой больной счи-



тается тромбоопасным. Достоверность данной схемы колеблется от 50,4% (Ребеко В.Я., 1976) до 70% (Dick, 1961) (цит. По: Дедкова Е.М., Лукомский Г.И., 1969). Ценность применения данной схемы в гинекологической практике невелика, а для акушерства она не подходит совсем.

**Схема Rappert (1961).** На основании анализа 50 000 различных операций был разработан статистически достоверный индекс тромбоопасности, который определяется с учетом трех признаков: 1) пол; 2) возраст; 3) характер оперативного вмешательства. Согласно выработанным автором критериям, если индекс тромбоопасности превышает 3%, необходимо проводить специфическую антикоагулянтную профилактику возможного ТЭО (цит. по: Дедкова Е.М., Лукомский Г.И., 1969).

Данная схема, как и предыдущая, в современных условиях применяется редко.

**Формула для подсчета прогностического индекса развития тромбоэмболических осложнений.** Формула предложена группой исследователей из г. Лидс (Англия) в 1980-х гг. и содержит 5 признаков: 1) возраст; 2) процент избыточной массы тела; 3) наличие варикозной болезни нижних конечностей; 4) время лизиса эуглобулинового сгустка; 5) сывороточный уровень продуктов деградации фибриногена. С учетом этого индекса все больные, готовящиеся к гинекологическим операциям, авторами были разделены на две группы по степени тромбогенного риска: группа высокого и низкого риска. Однако данная формула может быть использована только после дополнительной коррекции, с учетом норм гемостазиологических показателей, принятых в той или иной лаборатории (цит. по Ферстрате М., Фермилен Ж., 1986). Кроме того, данная формула не учитывает целый ряд других факторов риска, имеющих у гинекологических больных.

**Схема Х.М. Исмаилова (1982)** — схема оценки тромбоопасности у родильниц, учитывает наличие некоторых факторов риска и индекс тромбофилии (ИТ). ИТ (Грицюк А.И., 1969) — это суммарный показатель, рассчитанный из величин наиболее часто применяемых тестов коагулограммы и ТЭГ, учитывающий гемокоагуляцию и фибринолиз. Используя данный ИТ, а также некоторые факторы риска (гестоз, анемия беременных, варикозная болезнь, оперативное родоразрешение, кровотечение в родах), Х.М. Исмаилов (1982) предложил разделять родильниц по степени риска возникновения тромбоза на 3 группы, чтобы ориентироваться в объеме необходимой профилактической противотромботической терапии. ИТ оценивался как нормальный, если он был равен 15–18. У родильниц с 1-й степенью тромбоопасности ИТ=19–23,

при 2-й степени — 24–29, при 3-й степени (особо тромбоопасные) ИТ >29. Однако степень тромбоопасности у беременных не оценивалась, хотя в настоящее время все чаще приходится сталкиваться с ТЭО до родов. Кроме того, в последнее время появились данные о гораздо большем количестве факторов риска, способствующих возникновению тромбозов и тромбоемболий, которые тоже необходимо учитывать.

## **Оценка вероятности возникновения тромбоза с помощью ЭВМ**

В нашей клинике произведено статистическое исследование, позволившее разработать компьютерные программы для прогнозирования ТЭО при беременности (1994 г.) и у гинекологических больных (1998 г.).

Нами были изучены факторы риска у беременных с развившимися венозными тромбозами, и после тщательного их анализа выделены 7 факторов риска, вызывающих венозный стаз, и 11 факторов риска, в основном приводящих к нарушению гемостаза. В процессе математической обработки с использованием классического дискриминантного анализа и пошагового дискриминантного анализа некоторые факторы были объединены, а некоторые, наоборот, расчленены, учитывая их вероятностную значимость. Завершающим этапом обработки было использование биномиального распределения, т.е. учет байесовских весов (по формуле Байеса) — вероятностного вклада каждого изучаемого фактора риска в развитие заболевания. В результате вероятностно-математических расчетов установлено, что наиболее значимыми для развития венозных тромбоемболических осложнений для беременных являются следующие 7 факторов риска: варикозная болезнь нижних конечностей, длительный постельный режим, возраст старше 30 лет, ожирение, нарушение гормонального баланса до беременности, анемия, ранний токсикоз. Используя метод распознавания образов с обучением, нами была создана прогнозирующая программа для IBM PC «Прогнозирование тромбоемболических осложнений при беременности» (рис. 2.1 и 2.2, см. цв. вклейку).

Проверка математической точности прогноза осуществлена методом «скользящего экзамена», предложенного Lachenbruch (1967). Точность прогноза нашей компьютерной программы оказалась достаточно высокой — более 80%.

При изучении факторов риска у гинекологических больных с развившимися венозными тромбозами нами было выделено 5 клинических признаков, вызывающих венозный стаз в нижних конечностях,

и 18 признаков, которые способствуют нарушению гемостатического гомеостаза. В результате статистической обработки редко встречающиеся признаки были исключены, и окончательно обрабатывали 18 признаков. Оказалось, что наиболее значимыми являются 8 признаков: варикозная болезнь нижних конечностей, гипокинезия, опухоль больших размеров, возраст старше 45 лет, ожирение, гормональная терапия, инвазивные методы исследования, кровопотеря более 200 мл.

На основании проведенных исследований нами создана компьютерная программа «Прогнозирование тромбоэмболических осложнений в гинекологии» с использованием современного статистического метода — Искусственных нейронных сетей (ИНС) (см. рис. 2.3 и 2.4). Метод ИНС представляет собой интеллектуальную систему, имитирующую искусственный интеллект, которая позволяет с успехом решать проблемы распознавания образов, выполнения прогнозов, ассоциативной памяти и управления.

Подобно биологической нейронной системе, ИНС является вычислительной системой с огромным числом параллельно функционирующих простых процессоров с множеством связей в некоторой степени она воспроизводит организационные принципы, свойственные мозгу человека. Тестирование программы показало, что она осуществляет прогноз с вероятностью 95%.

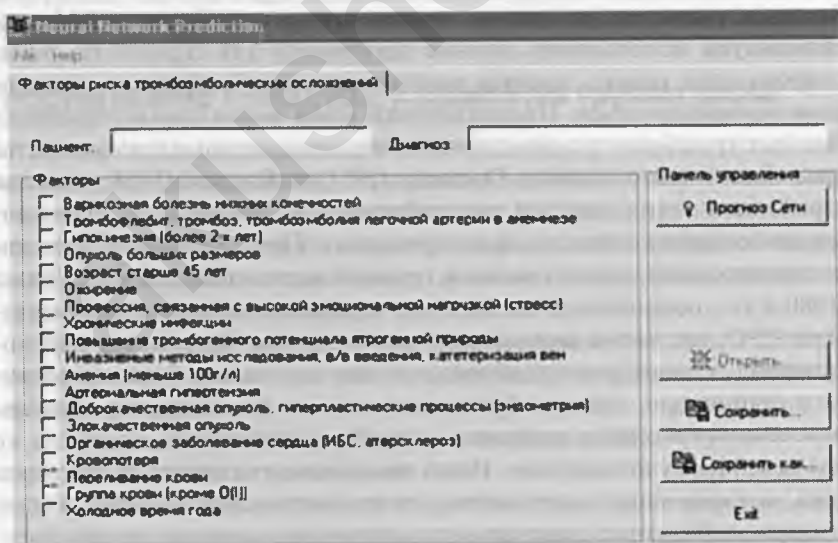


Рис. 2.3. Компьютерная программа «Прогнозирование тромбоэмболических осложнений в гинекологии» — интерфейс для ввода факторов риска

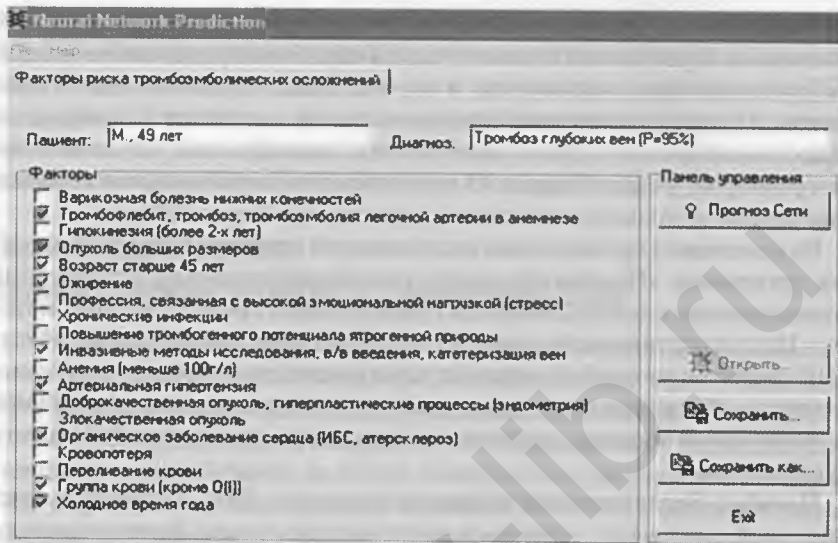


Рис. 2.4. Компьютерная программа «Прогнозирование тромбозомболических осложнений в гинекологии» — результаты прогнозирования у больной М.

Для достижения более высокой точности прогноза, видимо, необходимо учитывать и другие, не известные нам факторы. Мы же рекомендуем использовать данные программы для скрининга, после которого врач решит, какими дополнительными методами исследования воспользоваться. Предложенный нами метод прогнозирования венозных тромбозов в гинекологии имеет несомненные преимущества перед известными схемами Domanig (1951) и Rappert (1961), так как разработан специально для гинекологических больных и учитывает гораздо большее количество факторов риска. При сравнении с методом прогнозирования, предложенным группой исследователей из г. Лидса в 1980-х гг., основанным на подсчете прогностического индекса развития ТЭО, мы также видим свои преимущества. Наш метод прогнозирования в своем роде универсален, так как может быть применен как в стационаре, так и амбулаторно, еще до исследования системы гемостаза, углубленное изучение которой, к сожалению, доступно не всем лечебным учреждениям. Наша программа учитывает 18 факторов риска, которые могут иметь место у гинекологических больных. Кроме того, врач избавлен от сложных математических расчетов, которые осуществляет ЭВМ, повторять прогноз можно и в ходе лечения больной, при появлении новых факторов риска.

Таким образом, в результате нашего исследования установлено, что в целом для акушерства и гинекологии наиболее значимыми для развития венозных тромбозмболических осложнений являются такие факторы риска, как варикозная болезнь нижних конечностей, гипокинезия, увеличение возраста пациентки, эндокринная патология (включая ожирение), проведение гормональной терапии, анемия и кровопотеря.

В последние годы появились и другие компьютерные программы для прогнозирования возможных венозных ТЭО, которые также помогают определить объем необходимых профилактических мероприятий у конкретной пациентки, относящейся к группе риска по развитию венозных тромбозов (см. рис. 2.5–2.7, см. цв. вклейку).

Данная компьютерная программа основана на модели оценки риска ВТЭО Caprini, которая оценивает риски путем суммирования баллов для различных факторов риска ВТЭО. Риск ВТЭО классифицируется как очень низкий (0–1 балл), низкий (2 балла), умеренный (3–4 балла) или высокий (5 и более баллов). Оценка Caprini была валидизирована при проведении крупного ретроспективного исследования с выборкой пациентов из общей, сосудистой и урологической хирургии. Хотя оценка Caprini пока не валидизирована у гинекологических больных, считается, что эти пациентки похожи на других пациентов, чтобы позволить данное обобщение.

## Исследование гемостаза у пациенток группы риска

Следующим шагом, после компьютерной оценки степени тромбоопасности, в обследовании беременных и гинекологических больных, на наш взгляд, должно быть углубленное изучение состояния гемостаза, определение аутоантител к фосфолипидам, ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей, а также проведение по показаниям генетических исследований.

Для выявления изменений отдельных звеньев системы гемостаза, которые могут привести к тромбозу, необходимо проводить следующие группы исследований.

1. Определение антитромбогенных свойств стенки сосудов.
2. Исследование тромбоцитов.
3. Изучение коагуляционного звена системы гемостаза.
4. Исследование фибринолитического звена системы гемостаза.

**Определение антитромбогенных свойств стенки сосудов.** Антитромбогенные свойства сосудов зависят от антиагрегационной, антикоа-

гулянтной и фибринолитической активности и обусловлены уровнем вырабатываемых стенкой сосудов простациклина, АТ-III,  $\alpha_2$ -макроглобулина, сосудистого проактиватора плазминогена и некоторых других факторов. Определение отдельных антитромбогенных факторов стенки сосудов является технически сложным (биопсия сосудов, дорогостоящее оборудование, реактивы, доступные не всем лабораториям) и экономически дорогим, поэтому проще определять: 1) резистентность капилляров (проба щипка и манжеточная проба); 2) время кровотечения (метод Дьюка, проба Айви, проба Борхгревинка—Ваалера, проба толерантности к аспирину по Квику); 3) антиагрегационную активность стенки сосудов (метод Балуды В.П. и соавт., 1983); 4) содержание АТ-III и его активность.

Для определения антитромбогенных свойств стенки сосудов *ex vivo* может быть использована манжеточная проба Б.А. Кудряшова (1975). При положительной пробе опасность тромбоза отсутствует. У больных с сомнительной пробой имеется опасность развития тромбоза. При отрицательной пробе антитромбогенные свойства сосудов снижены и имеется тромбоопасность (Балуда В.П. и соавт., 1987).

**Исследование тромбоцитов.** Определение количества тромбоцитов и их функциональной активности позволяет выявлять повышенную склонность крови к тромбообразованию. Существуют методы, позволяющие исследовать форму тромбоцитов, их адгезию и агрегацию (индуцированную, спонтанную, внутрисосудистую), реакцию освобождения тромбоцитов (определение в плазме молекулярных маркеров активации тромбоцитов), определение тромбоксана  $A_2$ , прокоагулянтной активности тромбоцитов и ФВ в плазме крови. Наиболее характерными для тромбоцитов показателями, указывающими на их внутрисосудистую активацию, являются агрегация тромбоцитов и выявление в плазме крови молекулярных маркеров активации тромбоцитов. Способность тромбоцитов к агрегации проверяют на агрегометре после добавления индуктора агрегации (например, АДФ) методом фотоэлектрической регистрации динамики изменения светопропускания исследуемого образца богатой тромбоцитами плазмы при перемешивании со стимулятором агрегации (АДФ) в конечной концентрации  $1 \times 10^{-3}M$ ; при этом оценивают максимальную амплитуду агрегации (норма 30–50%).

**Исследование коагуляционного звена системы гемостаза.** Обычно исследование начинают с ориентировочных методов определения состояния коагуляционного звена системы гемостаза: определение времени свертывания крови, определение протромбинового времени (ПТВ),

определение тромбинового времени (ТВ). Исследование системы гемостаза включает:

- определение концентрации фибриногена в плазме крови гравиметрическим методом по Р.А. Рутберг (нормальное содержание фибриногена при этой методике 1,8–5,0 г/л);
- определение АЧТВ — показателя активности внутреннего пути свертывания крови (нормальные показатели варьируют от 20 до 40 с);
- определение активированного времени рекальцификации (АВР) — характеризует внутренний путь свертывания (в норме 60–80 с);
- ПТИ — отношение ПТВ контрольного образца крови к ПТВ исследуемой крови пациента, определяет внешний путь свертывания (в норме 80–110%);
- МНО, которое, в отличие от ПТИ, практически не зависит от чувствительности реактивов, используемых в лаборатории, а зависит от активности факторов свертывания крови пациента, вырабатываемых в печени при участии витамина К, являющихся мишенями для воздействия антикоагулянтов непрямого действия [варфарин, фениндион (фенилин\*) и т.п.]. МНО у здорового человека колеблется от 0,85 до 1,25; его обязательно контролируют при назначении антикоагулянтов непрямого действия.

Хорошим методом диагностики коагуляционных свойств крови является тромбозластография (ТЭГ), которая позволяет сделать анализ в любое время суток. Принцип ТЭГ состоит в графической регистрации процессов образования фибрина, его ретракции и фибринолиза. При ТЭГ цельной крови определяют параметры хронометрической ( $r+k$ ) и структурной коагуляции ( $ma$ , индекс тромбодинамического потенциала (ИТП)):

- $r$  — время от начала коагуляции до образования первых нитей фибрина;
- $k$  — время от образования первых нитей фибрина до образования фибринового сгустка определенной условной плотности (при отклонении стрелки регистрирующего устройства до 20 мм);
- $ma$  — максимальная амплитуда, характеризует свойства фибринового сгустка.

ИТП определяют по таблице с учетом показателя  $ma$ . Нормативные показатели для  $r+k$  составляют 19–27 мм,  $ma$  — 48–52 мм, ИТП — 6–12 у.е.

После установления у больной изменений в коагуляционном звене системы гемостаза проводят дополнительные исследования, которые

могут включать определение молекулярной концентрации и функциональной активности прокоагулянтов (факторов I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII) и определение антикоагулянтов (АТ-III, протеина С, протеина S,  $\alpha_2$ -макроглобулина). Определение активности АТ-III и протеина С проводят с помощью хромогенных субстратов из набора *Berichrom* (Германия). Нормативные показатели АТ-III составляют 75–125%, для протеина С — 70–140%.

#### **Исследование фибринолитического звена системы гемостаза.**

Снижение фибринолитической активности крови также является одним из факторов риска возникновения тромбозов. Снижение фибринолитической активности крови может быть обусловлено низкой концентрацией в крови плазминогена, недостаточностью его тканевых и сосудистых активаторов и повышением уровня ингибиторов активаторов плазминогена,  $\alpha_2$ -антиплазмина,  $\alpha_1$ -антитрипсина,  $\alpha_2$ -макроглобулина. Существующие методы исследования фибринолитического звена системы гемостаза позволяют определять общую фибринолитическую активность крови, а также молекулярную концентрацию и активность плазминогена, его активаторов и ингибиторов.

**Определение маркеров внутрисосудистого свертывания крови** позволяет диагностировать тромбофилию. Для этой цели определяют концентрацию РКМФ и/или уровень D-димера. Определение РКМФ осуществляют с помощью протаминсульфатного теста и этанолового теста. Повышение концентрации РКМФ в плазме крови свидетельствует о циркуляции активного тромбина (тромбинемия свидетельствует также о наличии синдрома ДВС крови). D-димер представляет собой конечный продукт распада перекрестно-связанного фибрина. Фибрин лизируется под действием плазмина при активации фибринолиза. Степень нарастания содержания в плазме D-димера служит маркером внутрисосудистого свертывания. При увеличении срока беременности отмечается постепенное увеличение данного показателя в плазме крови, поэтому значение уровня D-димера нужно сопоставлять с клинической картиной.

В зависимости от комбинации изменений в отдельных звеньях нарушения функционального состояния системы гемостаза классифицируют следующим образом (Балуда В.П. и соавт., 1992): компенсированный тип, декомпенсированный тип I степени, декомпенсированный тип II степени.

При **компенсированном** типе способность крови к свертыванию повышена или нормальная, адгезивность и агрегация тромбоцитов повышены или в пределах нормы. Фибринолитическая активность



крови повышена. Антитромбогенная активность стенки сосудов в пределах нормы. Функциональное состояние системы гемостаза быстро нормализуется по устранению агента, влияющего на систему гемостаза.

При *декомпенсированном типе I степени* способность крови к свертыванию повышена, реже нормальная. Адгезивность и агрегация тромбоцитов повышены, дезагрегация замедлена, неполная, выявляется внутрисосудистая агрегация тромбоцитов. Антитромбогенная активность стенки сосудов, ее компонентов может быть снижена. Функциональное состояние системы гемостаза восстанавливается медленно после устранения агента, влияющего на систему гемостаза.

При *декомпенсированном типе II степени* способность крови к свертыванию, адгезивность и агрегация тромбоцитов повышены, дезагрегация отсутствует. Внутрисосудистая агрегация тромбоцитов и их реакция освобождения резко выражены. Фибринолитическая активность крови снижена. Антитромбогенная активность стенки сосудов или ее отдельных компонентов снижена или не выявляется. Восстановление функционального состояния системы гемостаза возможно только при соответствующем лечении. Декомпенсированный тип нарушений функционального состояния системы гемостаза является одним из факторов риска возникновения тромбоэмболических осложнений. Больным с подобными изменениями функции системы гемостаза необходимо проводить не только неспецифическую, но и специфическую профилактику тромбозов.

А.И. Грицюк и соавт. (1994) для диагностики тромбофилии рекомендовали использовать следующие показатели:

- 1) тромбоэластограмма;
- 2) время свертывания крови обычное и каолиновое в несиликонированных и силиконированных пробирках;
- 3) толерантность плазмы к гепарину;
- 4) адгезивную и агрегационную активность тромбоцитов (с АДФ и с коллагеном);
- 5) содержание фибриногена в плазме;
- 6) содержание фибринстабилизирующего фактора в плазме;
- 7) содержание фибрин-мономерных комплексов ( $\beta$ -нафтоловый, этаноловый и протамин-сульфатный тесты, желательно все 3 теста);
- 8) содержание продуктов деградации фибриногена-фибрина;
- 9) антикоагулянтную активность плазмы, крови (тромбиновое время, АТ-III, гепарин);

10) фибринолитическую активность крови и ее эуглобулиновой фракции.

По большему или меньшему числу показателей может быть рассчитан интегрированный показатель — ИТ с определением степеней тромбоопасности.

Ряд компонентов системы гемостаза пока определяется только иммунологически, поскольку не разработаны методы их функционального исследования. К таким компонентам относится ряд тромбоцитарных факторов, протеин С, протеин S, тромбомодулин,  $\alpha_2$ -макроглобулин, конечные продукты расщепления фибриногена плазмином (ПДФ) и тромбином (пептиды А и В), продукт ферментативного расщепления фибрина (D-димер) и т.д. D-димер может быть определен методом ELISA (более чувствительный и достоверный метод, хотя и более трудоемкий и дорогостоящий), а также латекс-методом (простой, быстро выполнимый и менее дорогостоящий метод) (ван Биик Е.Ж.Р. и соавт., 1995). Латекс-метод основан на способности склеивания частиц латекса, покрытых моноклональными антителами, специфичными к D-димеру, и низкомолекулярных фрагментов ПДФ. Присутствие D-димера в плазме или крови вызывает видимую агглютинацию латексных частиц.

Вместе с тем для практического здравоохранения необходим минимальный набор тестов, позволяющий выявить гиперкоагуляцию и тромбофилию. В такой минимальный набор необходимо включать следующие тесты:

- уровень фибриногена;
- АЧТВ;
- МНО (ПТИ);
- РКМФ (D-димер).

При анализе полученных результатов исследования следует помнить, что гиперкоагуляция у беременных является физиологическим явлением и ее выявление не является сигналом для назначения антикоагулянтов при сохранении активности функций естественных антикоагулянтов и фибринолитической системы, а вот обнаружение высоких уровней РКМФ и D-димера должно настораживать, так как может свидетельствовать о претромботическом состоянии гемостаза. При обнаружении повышенной концентрации маркеров внутрисосудистого свертывания крови следует задуматься не только о методах коррекции гемостаза, но и постараться выявить причину возникновения тромбофилии. Для выявления причины тромбофилии необходимо провести определение в крови большой АФС, а также обследовать ее на врожденную тромбофилию.

**Определение АФЛ.** В настоящее время возможно определение нескольких видов АФЛ, но наиболее значимы для установления диагноза АФС ВА, АКЛ и антитела к  $\beta_2$ -ГП-1. Обнаружение других видов АФЛ само по себе не позволяет выставить диагноз АФС, а в присутствии основных тестов (ВА, АКЛ и  $\beta_2$ -ГП-1) дополняет диагноз и свидетельствует о тяжести имеющегося АФС. Наличие ВА должно быть заподозрено во всех случаях, когда выявляется удлинение парциального тромбопластинового времени свертывания (каолинового времени) в бедной тромбоцитами плазме. ПТВ при этом может быть слегка увеличенным или нормальным. Выявление у больных СКВ ложноположительных тестов на сифилис (реакция Вассермана, тест флоккуляции с кефалином) часто сочетается с наличием в плазме волчаночного антикоагулянта, поскольку последний легко связывается с фосфолипидами клеточных мембран и создает предпосылки к положительному выпадению указанных выше тестов. Нередко в этих случаях определяется также положительный прямой тест Кумбса.

Для более четкого выявления ВА З.С. Баркаган (1988) рекомендовал следующие тесты.

1. Определение ПТВ с ослабленным тромбопластином.
2. Проба с ингибированием тканевого тромбопластина.
3. Проба со смесью взвеси тромбоцитов, кефалина или гемолизата эритроцитов (эритрофосфатида).
4. Определение каолинового времени свертывания в смеси бедной тромбоцитами плазмы больного с бедной тромбоцитами плазмой донора.
5. Определение ингибирования каолинового и ПТВ с разведенным тромбопластином в процессе инкубации.

Целесообразно также проводить исследование с ядом змей: гадюки Рассела, гюрзы или эфы, так как действие ВА в большей степени сказывается на пробе с ядом, чем на протромбиновом тесте (Баркаган З.С., 1975; Баркаган З.С. и соавт., 1994; Сердюк Г.В., Дорохов А.Е., 1991).

А.Д. Макацария и соавт. (1993) рекомендуют комплексное выполнение тестов для лабораторной диагностики ВА. Вместе с тем авторы подчеркивают, что интерпретация тестов невозможна в случае проводимой у пациентки гепаринотерапии, которая маскирует истинную картину. ВА рекомендуют определять в крови до начала гепаринотерапии.

Для определения АКЛ в настоящее время в основном применяется ИФА ELISA (Макацария А.Д. и соавт., 1993; Galli M. et al., 1995; Алекберова З.С. и соавт., 1995; Насонов Е.Л. и соавт., 1987; Прудникова Л.З., Сайковская Т.В., 1988). Используя метод ELISA,

в сыворотке крови пациентов определяют уровень антител-иммуноглобулинов IgG и IgM, а результаты ИФА определения АКЛ выражают в международных единицах GPL и MPL (Harris N.N. et al., 1983). Согласно международным рекомендациям, диагноз АФС может быть поставлен при наличии хотя бы одного лабораторного и одного клинического критерия. Лабораторное выявление АФЛ должно быть подтверждено как минимум двумя анализами, выполненными с интервалом в 12 нед. Клинические критерии АФС включают акушерскую патологию, артериальные и/или венозные тромбозы любой локализации, а также другую сосудистую патологию.

Для диагностики наследственных тромбофилий необходимо выполнение генетических исследований. Пациенток с отягощенной наследственностью по сосудистой патологии, а также имевших ранее тромбозы различной локализации в настоящее время можно обследовать на 10–12 наследственных факторов риска образования тромбов, среди которых:

- дефицит АТ-III, протеина С, протеина S;
- полиморфизм гена протромбина (замена одного нуклеотида G20210A);
- полиморфизм гена фактора V (фактор V Лейдена);
- полиморфизм рецептора тромбоцитов гликопротеина IIIa;
- молекулярные аномалии фибриногена;
- полиморфизм гена антагониста тканевого активатора плазминогена (PAI-1);
- повышение уровня липопротеинов, гомоцистеина в крови.

Для обнаружения мутаций первоначально должна быть выделена ДНК из периферической крови (методом Lindblom B., Holmlund G., 1988). Концентрация ДНК может быть определена спектрофотометрически, после чего проводят полимеразную цепную реакцию (ПЦР), продукты которой анализируют электрофорезом в 3% агарозном геле с использованием стандартного трис-ацетатного буфера (Maniatis T. et al., 1982; Патрушев Л.И. и соавт., 1993). На рис. 2.8 (см. цв. вклейку) представлены результаты определения мутаций (обозначены буквой «М» красного цвета) у больных с венозными тромбозами. Проводя вышеописанное исследование, можно выявить гомозиготные (+/+) или гетерозиготные (+/-) мутации.

В последние годы методы диагностики врожденной тромбофилии совершенствуются и удешевляются, что дает надежду на возможность в ближайшем будущем более широкого скрининга женщин для выявления претромботических состояний.

Для диагностики ГГЦ можно воспользоваться методом HPLC с последующей электрохимической детекцией. Обследуемые образцы крови подвергают химической обработке, в процессе которой происходит отделение ГЦ от белка. Полученный раствор, содержащий ГЦ, подвергают хроматографии. Концентрация ГЦ высчитывается компьютером по величине площади пика, с использованием калибровочного графика. Уровень ГЦ в плазме у небеременных женщин варьирует от 4,0 до 13,5 мкмоль/л; у беременных уровень ГЦ снижается к началу II триместра и у здоровых беременных не превышает 10 мкмоль/л.

Таким образом, прогнозирование тромбозов должно включать данные исследования свертывающей системы крови на предмет явной и скрытой тромбофилии.

## Ультразвуковая диагностика характера кровотока

Для оценки кровотока в нижних конечностях и магистральных сосудах малого таза, а также для диагностики варикозной болезни и возможно уже возникших тромбозов можно использовать комплексное ультразвуковое исследование (ангиосканирование и доплерографию).

Допплеровское исследование проводят с целью установления проходимости глубоких вен, состоятельности клапанов, локализации участков рефлюкса в перфорантах и соустьях, определения наличия и локализации тромбов. Исследование следует начинать с лоцирования бедренной артерии (чуть медиальнее середины паховой складки), в проекции которой определяется пульсирующий кровоток. Затем датчик смещают медиальнее до появления доплеровского сигнала с бедренной вены, по характеру напоминающего «вой ветра», совпадающего с дыхательными движениями.

Кровоток в норме усиливается на выдохе, когда происходит снижение давления в брюшной полости и нижней полой вене и уменьшается при вдохе, при котором давление в брюшной полости и в нижней полой вене возрастает. Амплитуда дыхательных волн увеличивается при форсированном дыхании. Проведение пробы Вальсальвы приводит к прекращению кровотока в венах, что говорит о состоятельности клапанного аппарата вен. При обследовании необходимо также проводить доплерографию подколенной и задних большеберцовых вен. Вначале лоцируют подколенную артерию, а затем чуть латеральнее находят подколенную вену. Состояние клапанного аппарата подколенной вены

оценивают во время проб с проксимальной компрессией нижней трети бедра или при дистальной декомпрессии икроножных мышц, во время которых кровоток в норме прекращается. Задние большеберцовые вены лоцируют на уровне голеностопного сустава позади медиальной лодыжки, рядом с одноименной артерией. Проба со сдавливанием икроножных мышц и декомпрессией стопы проводится для оценки клапанного аппарата глубоких вен голени.

Для оценки проходимости кровотока на уровне голени и бедра применяют компрессионные мануальные пробы. Усиление ортоградного кровотока вызывает мануальная компрессия ноги дистальнее места исследования, а также проба с проксимальной декомпрессией. При графической регистрации волн наблюдается появление А-волн (*artificial wave*). Ускорение кровотока при компрессионных пробах происходит в первом случае за счет выдавливания крови из нижележащих отделов сосудистого русла, при второй пробе — за счет создания зоны пониженного давления при декомпрессии.

Исследование А-волн особенно важно и часто является единственным тестом для диагностики проходимости глубоких вен голени, в этом случае мануальная компрессия проводится дистально на уровне стопы, проксимально на уровне икроножных мышц голени в средней трети.

Усиление кровотока в подколенной вене достигают сжатием икроножных мышц и прекращением сдавливания мышц бедра. Проходимость на уровне подвздошно-бедренного сегмента, в большинстве случаев, определяют без компрессионных проб. В сомнительных случаях возможно проведение дополнительных тестов: компрессия дистальнее точки локации и снятие давления на переднюю брюшную стенку.

Компрессионные пробы используют не только для оценки проходимости глубоких вен, но и для оценки состоятельности клапанов глубоких, подкожных и перфорантных вен. В норме во время проксимальной компрессии и при дистальной декомпрессии кровоток в венах ног прекращается.

При доплерографии в случае неокклюзивного тромбоза в свободном венозном пространстве определяется ослабленный низкоамплитудный кровоток с нарушенной фазностью, а при окклюзивном — кровоток в сосуде отсутствует.

Ангиосканирование состоит из трех последовательных этапов:

- 1-й этап — осмотр сафено-фemorального соустья;
- 2-й этап — сканирование собственно большой подкожной вены;

- 3-й этап — сканирование глубоких вен на стороне поражения и глубоких вен другой нижней конечности по общепринятой методике.

Для исследования бедренной вены и сафено-фemorального соустья датчик устанавливают в области паховой складки параллельно ей. При этом получают поперечный срез общей бедренной артерии и вены. Бедренная вена располагается медиальнее одноименной артерии. При ангиосканировании можно оценить диаметр вены, толщину стенок вены, провести компрессионную пробу. Перемещая датчик в дистальном направлении, получают ультразвуковую картину сафено-фemorального соустья, поверхностной и глубокой бедренных вен. При продольном сканировании оценивают контур стенок, просвет сосудов, работу клапанов. На протяжении всего исследования визуальные данные следует дополнять результатами диагностических проб, к которым относятся компрессионная проба и проба Вальсальвы. Первая из них заключается в легком давлении датчиком на ткани в проекции исследуемой вены и определении степени сужения ее просвета («сжимаемости» вены) на экране монитора. При выполнении пациенткой пробы Вальсальвы (задержки дыхания) отмечается степень увеличения диаметра вены на высоте пробы по отношению к ее диаметру в состоянии покоя. Клапаны визуализируются во время вдоха, при проксимальной компрессии передней брюшной стенки, при пробе Вальсальвы и перестают быть видимыми во время выдоха и при сдавлении мышц бедра.

На рис. 2.9 (см. цв. вклейку) представлена ультразвуковая картина сафено-фemorального соустья в норме. Ширина соустья составляет около 1,5 см. Стенки большой подкожной вены тонкие, на экране монитора они определяются лишь в виде границы между «серыми» (в черно-белом изображении) окружающими тканями и гомогенным эхонегативным («черным») просветом вены. В устье вены расположен двустворчатый остиальный клапан, который при УЗИ представлен в виде двух тонких белых полосок, совершающих колебательные движения в зависимости от фаз дыхания.

При исследовании подкожных вен датчик помещают в проекции этих вен. Диаметр большой подкожной вены измеряют в области нижней трети бедра. Если используется преобразователь с частотой 10 МГц, возможна визуализация вены диаметром 2 мм.

Нормальная венозная стенка видна как тонкая, гибкая, четко очерченная линия. Утолщение стенки наблюдается в варикозных подкожных венах, у спортсменов, у лиц пожилого возраста, а также при посттромботической болезни.

При современных методах исследования возможно обнаружение перфорантных вен. Ультразвуковое ангиосканирование в сочетании с доплеровскими исследованиями и кодированием доплеровского сигнала позволяет точно определить локализацию несостоятельных перфорантных вен, а также мест венозного рефлюкса. Неизменные перфорантные вены с состоятельными клапанами имеют малый диаметр, слабый кровоток и поэтому они не визуализируются.

При использовании цветного доплеровского исследования луч синхронно отображается с двухмерным сечением участка сосуда, расположенного под датчиком. Для выявления ретроградного кровотока проводят пробу Вальсальвы, проксимальную компрессию и дистальную декомпрессию. Нормальные клапаны при проведении данных тестов полностью смыкаются и препятствуют обратному току крови.

Комплексное ультразвуковое исследование обладает высокой информативностью и точностью, неинвазивно, быстро выполнимо, безвредно. У большинства пациентов это дает возможность отказаться от рентгеноконтрастных методов исследования.

## **ДИАГНОСТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ И ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

### **Варикозная болезнь нижних конечностей**

Клиническая картина варикозной болезни зависит от локализации поражения, формы и стадии заболевания. Поражены могут быть подкожные вены нижних конечностей, а также наружных половых органов, влагалища, прямой кишки, органов малого таза, кожи живота, молочных желез, ягодиц. Различают две формы варикозной болезни: неосложненную и осложненную (кровотечением, тромбофлебитом подкожных вен, острым ТГВ, аллергическим дерматитом, экземой, рожистым воспалением, варикозной язвой). В зависимости от нарушения венозного кровотока различают стадии: компенсации, субкомпенсации, декомпенсации. Обычно беременные жалуются на боль, быструю утомляемость при ходьбе, тяжесть в нижних конечностях и отеки. Возникшее в начальные сроки беременности расширение подкожных вен имеет тенденцию к прогрессированию. Подкожные вены



нижних конечностей четко контурируются, стенки их напряжены. При расширении вен в области половых губ, влагалища и паха заболевание сопровождается болью и ощущением распирания в области половых органов, а также расширением вен влагалища. Такие клинические проявления относятся к так называемому тазовому варикозу. С течением болезни жалобы на ощущения тяжести и распирания в конечности становятся постоянными, появляются судороги, особенно в ночное время, постепенно возникают трофические изменения кожи и подлежащих тканей, т.е. наступает стадия декомпенсации венозного кровотока.

Диагностика варикозной болезни обычно несложна и основывается на данных анамнеза, физикального обследования с выполнением функциональных проб и данных комплексного УЗИ, включающего ангиосканирование и доплерографию с использованием датчиков секторного сканирования с частотой ультразвука 5, 7,5 и 10 Мгц. При ультразвуковом ангиосканировании (УЗАС) производят осмотр сафено-фemorального соустья, поверхностных и глубоких вен обеих конечностей. Визуальные данные дополняют результатами диагностических проб, к которым относятся компрессионная проба и проба Вальсальвы. С помощью доплерографии оценивают характер венозного кровотока в покое и при выполнении диагностических проб.

Флебография при беременности выполняется исключительно по жизненным показаниям, учитывая вредное влияние рентгенологических методов исследования на плод.

Беременным с варикозной болезнью необходимо исследовать состояние свертывающей системы крови, чтобы своевременно выявить предтромботическое состояние. Коагулограмма должна включать, по крайней мере, следующие параметры:

- определение концентрации фибриногена (гравиметрическим методом по Рутберг);
- определение АЧТВ, показателя активности внутреннего пути свертывания;
- определение АВР, характеризует внутренний путь свертывания;
- определение РКМФ, свидетельствует о тромбинемии, т.е. о внутрисосудистом тромбообразовании;
- ПТИ, определяет внешний путь свертывания.

В стационарах, оказывающих лечебную помощь беременным с варикозной болезнью, целесообразно иметь тромбозластограф, который позволяет в любое время суток, исследуя цельную кровь, определить параметры хронометрической ( $r+k$ ) и структурной коагуляции ( $ma$ ,

ИТП) и проводить контролируемую коррекцию гемостаза, особенно в случае применения антикоагулянтов.

В последнее время в некоторых лечебных учреждениях и лабораториях появилась возможность определять уровень D-димера в плазме крови, который представляет собой продукт распада перекрестно-связанного фибрина. Увеличение в плазме крови D-димера служит маркером внутрисосудистого свертывания крови.

Агрегационную способность тромбоцитов можно оценить при помощи агрегометра, позволяющего объективно решить вопрос о целесообразности назначения дезагрегантов в каждом конкретном случае.

## **Тромбофлебит поверхностных вен**

Диагностика острого поверхностного тромбофлебита обычно не сложна. По ходу подкожной вены определяются болезненный тяж, гиперемия, локальная гипертермия. Общее состояние больных, как правило, удовлетворительное. Затруднителен диагноз бывает только у больных с выраженной подкожной жировой клетчаткой, так как в этих случаях не всегда удается пальпировать болезненный плотный тяж тромбированной вены. Вместе с тем существенные трудности могут возникнуть при восходящей форме заболевания, когда уровень тромбоза не соответствует определяемому клинически. По данным В.С. Савельева и соавт. (1972), у 30% больных протяженность клинически не определяемого бессимптомного тромбоза может составлять от 5 до 30 см. Иначе говоря, при определении уровня тромбоза большой подкожной вены в нижней трети бедра клинически на самом деле тромб может достигать уровня устья большой подкожной вены с переходом в сафено-фemorальный. Так как тромб, проникающий в бедренную вену из подкожной, имеет первоначально меньший диаметр, чем просвет вены, он не обтурирует сосуд, и тромбоз протекает бессимптомно, являясь крайне опасным из-за возможной эмболии. Кроме того, у 10–12% больных, по данным Е.Г. Яблокова и соавт. (1993), одновременно с поверхностным тромбофлебитом наблюдается ТГВ, причем в  $\frac{2}{3}$  случаев он является следствием распространения тромбоза на бедренную вену через устье большой подкожной вены бедра (сафено-фemorальный тромбоз), а в  $\frac{1}{3}$  — возникает одновременно и независимо от поверхностного тромбофлебита и может локализоваться на «здоровой» (без признаков тромбофлебита) конечности. Подобный ТГВ может стать источником эмболии легочной артерии и ее ветвей. Опасность осложнений тромбофлебита поверхностных вен при беременности зна-

чительно возрастает в связи с увеличением тромбогенного потенциала крови, обусловленного нормальным физиологическим процессом. Вот почему все беременные с тромбофлебитом поверхностных вен независимо от уровня поражения подлежат экстренной госпитализации в хирургическое (желательно, в ангиохирургическое) отделение, где им может быть оказана высококвалифицированная диагностическая и лечебная помощь в необходимом объеме.

Всем беременным с тромбофлебитом поверхностных вен с целью определения проксимального уровня распространения тромбоза большой подкожной вены, исключения бессимптомного сафено-фemorального тромбоза, а также тромбоза глубоких вен нижних конечностей, необходимо проводить комплексное ультразвуковое исследование, включающее ангиосканирование и доплерографию.

У пациенток с тромбофлебитом поверхностных вен на экране монитора видны следующие признаки: стенки большой подкожной вены более плотные, в связи с развитием флебита и перифлебита, диаметр вены увеличен по отношению к свободным от тромбов сегментам вены, в просвете вены определяются эхонегативные тромботические массы «серого» цвета. При окклюзивном тромбозе тромботические массы заполняют просвет вены, при неокклюзивном — часть просвета, оставляя свободное пристеночное пространство. Допплерография позволяет оценить характер венозного кровотока. На протяжении всего исследования данные сканирования и доплерографии следует дополнять диагностическими пробами (компрессионной и пробой Вальсальвы).

Реакция вены на проведение диагностических проб при неокклюзивном тромбозе резко снижена, а при окклюзивном — полностью отсутствует. При доплерографии в случае неокклюзивного тромбоза в свободном венозном пространстве определяется ослабленный низкоамплитудный кровоток с нарушенной фазностью, а при окклюзивном — кровоток в сосуде отсутствует.

Во всех случаях при УЗИ должна быть определена протяженность тромботического поражения и проксимальный уровень тромбоза, которые являются определяющими в выборе лечебной тактики.

На рис. 2.10 представлена ультразвуковая картина сафено-фemorального тромбоза у беременной С. с тромбофлебитом большой подкожной вены слева, на рис. 2.11 (см. цв. вклейку) — доплерография у той же больной.

При исследовании было отчетливо видно колебание верхушки тромба (его флотация) в общей бедренной вене, что является объективным



**Рис. 2.10.** Ультразвуковая картина тромбоза большой подкожной вены у больной С. Видна флотация тромба в области сафено-феморального соустья

признаком сафено-феморального тромбоза. При проведении диагностических проб обнаружена неполная «сжимаемость» общей бедренной вены, а при проведении пробы Вальсальвы — расширение свободного просвета вены, не визуализировались створки остиального клапана.

Подобная информация крайне важна, так как сафено-феморальный тромбоз, как правило, протекает бессимптомно и наиболее опасен, в связи с высоким риском развития ТЭЛА. Комплексное УЗИ обладает высокой информативностью и точностью, неинвазивно, быстро выполнимо, безвредно, что особенно важно у беременных, и поэтому мы считаем, что его нужно проводить всем беременным с тромбофлебитом поверхностных вен с целью диагностики и выбора оптимальной тактики лечения. У большинства пациенток это дает возможность отказаться от рентгеноконтрастных методов исследования.

## Тромбоз глубоких вен

Клиника тромбоза глубоких вен (ТГВ) у большинства беременных принципиально не отличается от течения заболевания у небеременных. Оклюзия берцовых вен не вызывает значительных нарушений венозного оттока, поэтому клиническая диагностика этого тромбоза наиболее сложна. У больных отмечаются субфебрильная температура, тахикардия, боли в нижней конечности. Пациенты отмечают боли в области сосудистого пучка пораженной конечности, а врач конста-

тирует увеличение объема конечности, изменение окраски кожных покровов, локальную или общую гипертермию, положительные симптомы Хоманса, Мозеса, Лувеля, Ловенберга и др. Чем выше уровень глубокого венозного тромбоза, тем более тяжелое состояние отмечается у больной. Особенно тяжелая клиническая картина наблюдается при тромбозе нижней полой вены, когда тромбоз может распространиться на инфраренальный, супраренальный (выше почечных вен) и даже печеночный ее сегмент.

Однако в ряде случаев при диагностике возникают определенные трудности, приходится проводить дифференциальный диагноз с неврологической патологией, отеками ног у беременных, лимфостазом, вызванным перенесенной ранее травмой, патологией почек и т.д., в связи с чем правильный диагноз на амбулаторном этапе может определяться несвоевременно и третья часть беременных с ТГВ госпитализируется спустя 7 и более дней с момента начала заболевания. Тромботическое поражение глубоких вен нижних конечностей и таза более опасно по возможному развитию тромбоземболии, так как в магистральных венах, имеющих более крупный диаметр, образуются более крупные тромбы, которые под действием интенсивного кровотока могут фрагментироваться и приводить к ТЭЛА.

Нечеткость клинической симптоматики, а иногда даже отсутствие клинических проявлений может быть связано с неполной окклюзией сосуда, развитием коллатерального кровообращения. В.С. Савельев и соавт. (1972) считают, что динамическое наблюдение за внешним видом конечности и ее объемом, пальпация сосудистых пучков, исследование симптома Хоманса должны быть столь же обязательными при осмотре беременных, как и выслушивание сердцебиения плода. Необходимо подчеркнуть, что отеки голеней и явления венозного стаза могут иметь место при беременности и без ТГВ. В связи с этим, правильно установленный диагноз помогает избежать ненужной антикоагулянтной терапии (Markisz J.A., 1985).

Одним из наиболее частых вариантов локализации ТГВ у беременных является тромбоз в глубоких венах голени. Его развитию способствует гиподинамия и отсутствие сокращения мышц голени, играющих важную роль в работе мышечно-венозной помпы. ТГВ голени может стать восходящим и распространиться на подколенную и бедренную вены. При окклюзии общей подвздошной вены тромбоз может распространиться как в проксимальном, так и в дистальном (нисходящий тромбоз) направлениях, поскольку клапаны в подвздошных венах, как правило, отсутствуют.

В качестве специальных методов диагностики венозных тромбозов могут быть использованы ультразвуковые и рентгеноконтрастные. Для уточнения диагноза при обследовании беременных с подозрением на ТГВ нижних конечностей в первую очередь следует применять комплексное ультразвуковое исследование.

Необходимо отметить, что у беременных, особенно в III триместре гестаций, с помощью УЗИ удастся осмотреть лишь вены нижних конечностей ниже пупартовой связки, а вены таза не визуализируются из-за увеличенной в размерах беременной матки. При поперечном сканировании ниже пупартовой связки определяется овальное сечение общей бедренной вены диаметром около 1,2 см. Продольное сканирование позволяет получить изображение бедренных вен в виде трубчатых структур, расположенных параллельно и медиальнее соответствующих артерий. В отличие от артерий стенки вен более тонкие, на них хорошо передается артериальная пульсация. В бедренной вене ниже устья при продольном сканировании хорошо виден проксимальный и наиболее постоянный клапан бедренной вены в виде 2 тонких светлых полосок — створок клапана, которые совершают колебательные движения, в зависимости от характера кровотока и фаз дыхания.

При проведении компрессионной пробы в норме отмечается адекватное сужение бедренных вен, вплоть до полного исчезновения просвета сосуда. При проведении пробы Вальсальвы в норме на высоте пробы отмечается увеличение диаметра бедренных вен более чем на 50%. При доплерографии в бедренных венах определяется отчетливый фазный кровоток. При завершении пробы Вальсальвы кровоток резко усиливается, акустический спектр его при этом напоминает шум ветра. Стимулированный кровоток отмечается также при сдавлении мышечной массы конечности дистальнее зоны исследования.

При остром тромбозе бедренных вен отмечается расширение их приблизительно на 25% от нормы. При поперечном сканировании сечение вен становится круглым. На 3–4-й день заболевания, по данным А.И. Кириенко и соавт. (1991), появляются уплотнение и утолщение стенок вен за счет флебита. Не дифференцируются створки клапанов бедренной вены, так как эхо-сигналы от тромботических масс и створок клапанов сливаются, исчезает также свойственная нормальным венам передаточная артериальная пульсация. В просвете вены определяются относительно гомогенные тромботические массы, эхоплотность которых возрастает по мере увеличения давности тромбоза. Вместе с тем свежий тромб по характеру ультразвукового сигнала иногда может не отличаться от жидкой крови. Неокклюзивный тромбоз характеризуется сохранением просвета между тромботическими массами и венозной

стенкой. Проксимальная часть тромба может свободно флотировать в просвете вены, при этом благодаря вымыванию элементов крови и ректракции сгустка она отличается от остальных отделов тромба повышенной эхоплотностью и дает более яркое ультразвуковое изображение. При неокклюзивном тромбозе бедренной вены с 5–7-го дня тромбоза компрессионная проба становится отрицательной. При выполнении пациенткой пробы Вальсальвы вена расширяется лишь на 15–30% от величины исходного диаметра. При доплерографии в свободном просвете вены определяется кровоток со сниженной амплитудой и нарушенной.

На рис. 2.12 представлена ультразвуковая картина окклюзивного тромбоза бедренной вены у беременной. При продольном сканировании было видно полное перекрытие просвета сосуда тромботическими массами, в связи с чем вена не реагировала на дыхательную пробу, а при наружной компрессии датчиком не происходило сужения просвета вены. Допплерография также подтвердила отсутствие кровотока в исследуемой вене.



Рис. 2.12. Ультразвуковая картина окклюзивного тромбоза бедренной вены

У больных с острым тромбозом глубоких вен при доплерографии отмечается исчезновение зависимости венозного кровотока от фазы дыхания, вызванное тромботической окклюзией магистральной вены, нивелируются изменения, связанные с компрессией мышц и пробой Вальсальвы, регистрируется усиление кровотока по подкожным венам, которые начинают функционировать как коллатерали (Куль Е.И., 1987; Савельев В.С. и соавт., 1990).

При УЗАС неокклюзивный тромбоз характеризуется прямым изображением тромба в просвете вены, увеличением размеров сосуда на уровне проксимальной границы тромбоза, уменьшением или полным отсутствием пульсации стенок вены, сохранением вокруг тромба свободного просвета. При пристеночном тромбозе отмечается фиксация тромба к одной из стенок вены. На флотирующий характер тромбоза указывают колебательные движения тромба между стенками вены. На окклюзивный характер тромбоза указывает получение в просвете вены изображения однородных, имеющих ровные контуры структур (плотных тромботических масс), которые дают яркие отраженные сигналы. Кроме того, отсутствует увеличение размеров вены, изменение ее диаметра во время дыхания и на пробе Вальсальвы. Быстрота выполнения, неинвазивный характер исследования, отсутствие лучевой нагрузки, возможность многократного использования определяют целесообразность применения ультразвуковых методов исследования у беременных с подозрением на тромбоз магистральных вен (Кириенко А.И. и соавт., 1991). При окклюзивном и пристеночном видах ТГВ практически отсутствует угроза эмболии в легочные артерии, тогда как неокклюзивный (флотирующий) характер тромбоза, наоборот, угрожает развитием ТЭЛА. При окклюзивном тромбозе кровотока в вене нет, тромботические массы за счет флебита спаяны со стенкой вены на всем протяжении. При пристеночном тромбозе тромб также плотно присоединен на значительном протяжении к стенке вены, и подобная фиксация не позволяет тромбу превратиться в эмбол. Эмболоопасным считается флотирующий (плавающий) тромб, который удерживается на стенке вены только дистальной своей частью, а остальная его часть колеблется в интенсивном потоке венозной крови, из-за чего не может фиксироваться к венозной стенке и легко фрагментируется с последующей миграцией в легочное артериальное русло. Отмечено, что тромбы чаще формируются в венах левой нижней конечности в связи с более неблагоприятными условиями для оттока крови из левой бедренной вены.

Радиоиндикация с фибриногеном, меченым йодом  $^{125}\text{I}$  как метод скрининга при беременности противопоказана из-за прохождения  $^{125}\text{I}$  через плаценту и попадания в кровотоки плода. Данный препарат



может накапливаться в щитовидной железе плода и повреждать ее,  $^{125}\text{I}$  противопоказан и в период лактации, так как радиоактивность обнаруживается в грудном молоке. Период полураспада  $^{125}\text{I}$  составляет 60,2 дня (Кириенко А.И., 1974; Kakkar V., 1972).

Подтвердить диагноз ТГВ с помощью УЗИ удается, к сожалению, не у всех беременных. В случаях, когда проксимальный уровень тромбоза не визуализируется из-за увеличенной в размерах беременной матки, для установления точной локализации и распространенности тромбоза, решения вопроса в отношении хирургической и акушерской тактики должна быть применена флебография. Методом выбора является проведение ретроградной илеокавографии (РИКГ). Согласно опыту, накопленному в клинике факультетской хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, при выполнении РИКГ во второй половине беременности, когда нижняя полая вена может быть сдавлена увеличенной маткой, исследование должно выполняться в два этапа. На первом этапе в положении больной на спине выполняется РИКГ (рис. 2.13).



**Рис. 2.13.** Ретроградная илеокавограмма больной Н. с беременностью 36–37 нед. Виден флотирующий тромб (указан стрелками) в левой наружной подвздошной вене

На втором этапе верхушка катетера устанавливается на уровне слияния общих подвздошных вен, и в положении больной на правом боку производится кавография.

Рентгеноконтрастные методы исследования венозной системы остаются в настоящее время наиболее достоверными. Выявленный на флебограмме «дефект наполнения» в вене рассматривается как признак тромбоза. Доза облучения, которую получает плод, зависит от технических параметров аппаратуры, анатомических особенностей матери и гестационного возраста плода. Плод наиболее уязвим в I триместре беременности, при дозе облучения в 5 рад и выше. Рентгеновское облучение в период эмбриогенеза угрожает высоким риском возникновения аномалий у плода, а также лейкемии или рака у ребенка (Brent R.L., 1986; Ginsberg J.S., Hirsh J., Rainbow A.J., Coates G., 1989; Olivero J.F., Batt M., Lebas P., Gillet J.Y., 1987; Ponto J.A., 1986). Тем не менее прибегать к данному методу диагностики при беременности иногда приходится для определения точной локализации венозного тромбоза и решения вопроса, является ли данный тромбоз эмбологенным.

Выявление эмбологенного тромбоза является показанием к хирургической профилактике тромбоземболии легочной артерии (Савельев В.С. и соавт., 1979).

## Тромбоземболия легочной артерии

Клиническая картина ТЭЛА во многом определяется формой заболевания. Классический синдром массивной ТЭЛА характеризуется внезапным коллапсом, появлением болей за грудиной, удушья, цианоза лица и верхней половины туловища. Полный синдром отмечается, однако, не более чем у 16% больных. Значительно чаще выявляются один или два характерных признака. Вместе с тем существуют малые формы ТЭЛА, т.е. тромбоземболия мелких ветвей легочных артерий. В таких случаях выявляются боли в грудной клетке, усиливающиеся при дыхании, кашель, иногда кровохарканье, т.е. неспецифические симптомы, поэтому диагноз в целом ряде случаев запаздывает.

При обследовании беременных с подозрением на ТЭЛА необходимо уточнить локализацию, характер и объем эмболического поражения легочного сосудистого русла, установить источник эмболизации, оценить вероятность повторной тромбоземболии, выяснить степень гемодинамических расстройств в малом и большом кругах кровообращения. С диагностической целью могут быть использованы электрокардиография, обзорная рентгенография органов грудной клетки, перфузионное

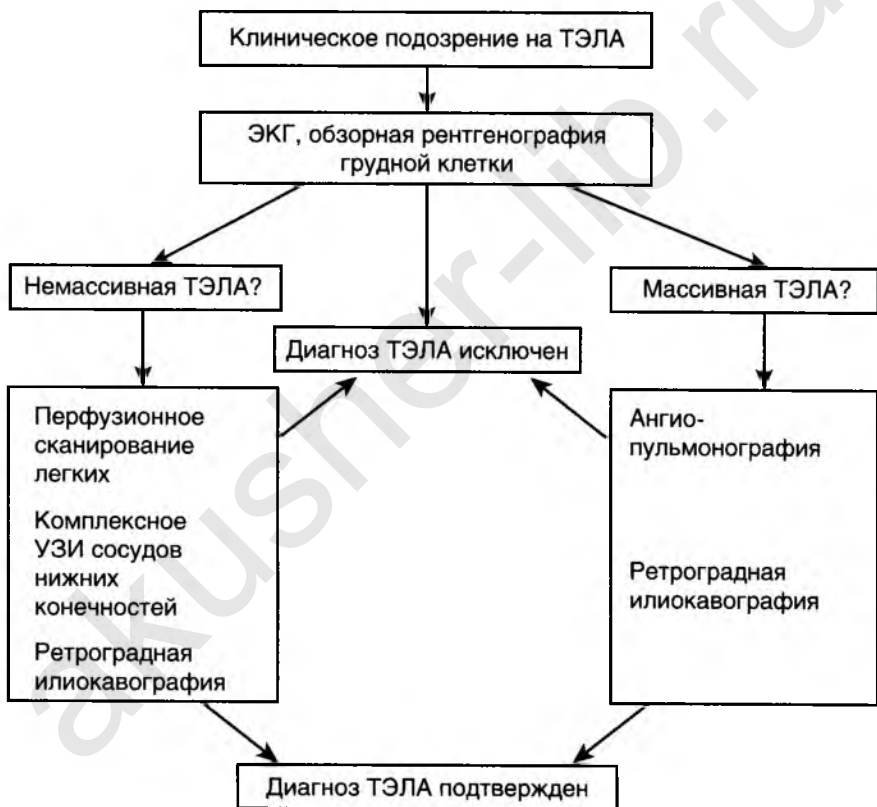
сканирование легких, ангиопульмонография, а для установления источника эмболизации — комплексное ультразвуковое исследование и/или РИКГ.

При массивной ТЭЛА возникает острая перегрузка правых отделов сердца, что проявляется на электрокардиограмме (ЭКГ) наличием синдрома S. McGinn и P. White ( $S_1-Q_{III}-T_{III}$ ), описанного еще в 1935 г., при котором отмечается глубокий зубец *S* в отведении *I*, выраженный *Q* в отведении III, отрицательный *T* в отведении III. Также характерными признаками на ЭКГ для ТЭЛА являются появление *P-pulmonale*, инверсия зубца *T* в отведениях  $V_1$  и  $V_2$ , нарушения сердечного ритма, блокада правой ножки пучка Гиса. Однако электрокардиографические изменения при ТЭЛА отличаются внезапностью возникновения и имеют преходящий характер. При эмболии долевых и сегментарных легочных артерий изменения ЭКГ не регистрируются. По данным В.С. Савельева и соавт. (1979), изменения на ЭКГ встречаются в 79% случаев, однако выраженные симптомы — сравнительно редко, у 14% больных.

Методом первичной диагностики массивной ТЭЛА может служить эхокардиография (ЭхоКГ). Массивная ТЭЛА, ведущая к существенной легочной гипертензии, всегда отражается на состоянии правых отделов сердца, поэтому ложноотрицательных заключений ЭхоКГ при этом не бывает. Ультразвуковое В-сканирование дает возможность не только наглядно характеризовать формирование острого легочного сердца и определять степень его выраженности, но и обнаружить тромбоемболы в легочном стволе и проксимальных отделах главных его ветвей. Визуализация дистальных отделов легочных артерий, к сожалению, невозможна из-за экранирующего влияния ткани легких.

Роль рентгенологических методов исследования для диагностики ТЭЛА невозможно переоценить. Однако необходимо учитывать, что беременность является относительным противопоказанием к проведению рентгенологических исследований. Поэтому их нужно применять по строгим показаниям, с учетом информативной ценности, стремясь, по возможности, уменьшить лучевую нагрузку на организм беременной и плода. При этом целесообразно ориентироваться на следующую схему (рис. 2.14). Профессор А.И. Кириенко (1985) для диагностики ТЭЛА у беременных рекомендует применять специальные методы исследования в такой последовательности. Сначала проводят электрокардиографию и обзорную рентгенографию органов грудной клетки, затем (если диагноз не исключен) перфузионное сканирование легких. По результатам радиоизотопного исследования судят о необходимости

ангиопульмонографии. Обязательными составными частями ангиографической процедуры являются регистрация давления в правых полостях сердца и легочном стволе, а также илеокаваграфия. Крайняя тяжесть состояния пациенток с быстро прогрессирующей сердечно-легочной недостаточностью требует выполнения экстренной ангиопульмонографии, после которой возможно решить вопрос о незамедлительном оперативном вмешательстве, которое представляет единственную возможность спасения жизни больной и нет времени для проведения других методов исследования.



**Рис. 2.14.** Схема обследования при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии при беременности (Кириенко А.И. и соавт., 1995)

Признаками ТЭЛА при рентгенографии органов грудной клетки являются картина «ампутации легочной артерии», исчезновение нормального сосудистого рисунка периферических ветвей облитерированной

артерии, снижение прозрачности ишемизированного легкого по сравнению с противоположной стороной, наличие треугольной тени инфаркта, расположенной основанием к периферии, а верхушкой — по направлению к корню легкого, приподнятая диафрагма на пораженной стороне, дилатация правого желудочка, наличие плеврального выпота. Обзорная рентгенограмма грудной клетки не может служить методом топической диагностики ТЭЛА, более целесообразно использовать данное исследование для диагностики инфарктной пневмонии, так как рентгенологические признаки ТЭЛА появляются лишь через 36–48 ч с момента заболевания (Савельев В.С. и соавт., 1979; Мазаев П.Н., Куницын Д.В., 1979; Путов Н.В. и соавт., 1980).

Более информативным методом для диагностики ТЭЛА является вентиляционно-перфузионное сканирование. Исследования позволяют определить участки измененного кровотока в легочной артерии дистальнее места закупорки. Выявление несоответствия между вентиляцией и перфузией свидетельствует об окклюзии легочных сосудов. Если дефекты вентиляции соответствуют видимым на перфузионной сканограмме, отпадает необходимость ангиографии легких. Перфузионное сканирование с использованием изотопа технеция  $^{99m}\text{Tc}$  может быть применено и при беременности. Ввиду небольшой продолжительности биологической жизни  $^{99m}\text{Tc}$  (6 ч), доза радиации (1 милликюри) приблизительно соответствует таковой при обычном рентгенологическом исследовании грудной клетки или брюшной полости (Kakkar V., 1972; Kierkegaard A., 1983; Fields C.L. et al., 1989). Однако с помощью этого метода невозможно получить прямые данные о состоянии крупных легочных магистралей, которые могут быть получены с помощью ангиопульмонографии.

Проведение ангиопульмонографии при беременности менее желательно из-за более высокой радиации, отрицательно действующей на плод. Вместе с тем сомнительные данные сканирования, а также клинические признаки, указывающие на тромбоз эмболию главных легочных артерий, свидетельствуют о необходимости ангиопульмонографии, которая позволяет определить локализацию и размер эмболов, а также характер эмболии. Основными ангиографическими признаками ТЭЛА являются внутрисосудистый дефект наполнения, облитерация периферических ветвей легочной артерии, замедленное дистальное заполнение сосудов, по сравнению с васкуляризацией противоположной стороны, отсутствие васкуляризации на более или менее обширных участках (Савельев В.С. и соавт., 1979; Кириенко А.И., 1985). Степень нарушения перфузии легких оценивают по ангиографическому индек-

су Миллера и перфузионному дефициту по данным радионуклидного перфузионного сканирования (табл. 2.1).

**Таблица 2.1.** Определение степени нарушения перфузии легких

Степень нарушения перфузии легких	Индекс Миллера	Перфузионный дефицит, %
I (легкая)	До 16	До 29
II (средняя)	17–21	30–44
III (тяжелая)	22–26	45–59
IV (крайне тяжелая)	27 и более	60 и более

Ангиопульмонография является обязательным методом исследования, если необходима эмболэктомия из легочной артерии. Одновременно может быть проведена ретроградная илеокавография для установления источника эмболизации, если таковой не был выявлен с помощью комплексного ультразвукового исследования сосудов нижних конечностей. При тяжелом состоянии беременных с выраженными гемодинамическими расстройствами, когда нет времени проводить обследование в полном объеме и тактические вопросы должны быть решены в кратчайший срок, следует провести ЭКГ, ангиопульмонографию и РИКГ (Кириенко А.И., 1985).

Таким образом, в современной практической деятельности врача есть возможности для своевременной диагностики предтромботических состояний, а также уже развившихся венозных тромбозов, причем среди имеющегося арсенала диагностических средств можно выбрать и методы диагностики для беременных.

# Глава 3

---

## Ведение беременности, родов, послеродового периода при венозных тромбозмболических осложнениях

Под ВТЭО чаще всего понимают тромбоз флебит поверхностных вен, ТГВ и ТЭЛА. Данные осложнения имеют свой код в МКБ-Х в классе XV: беременность, роды и послеродовый период в блоке (020–029) — другие болезни матери, связанные преимущественно с беременностью, и в блоке (085–092) — осложнения, связанные преимущественно с послеродовым периодом. Так, например, поверхностный тромбоз флебит при беременности кодируют как 022.2, а в послеродовом периоде — 087.0. ТГВ при беременности соответствует код 022.3, а в послеродовом периоде — 087.1. ТЭЛА при беременности, в родах и послеродовом периоде можно закодировать как 088.2.

Лечение ВТЭО в акушерстве должно осуществляться совместно хирургом и акушером-гинекологом. Выбор метода лечения развившегося тромбоза или тромбозмболии зависит от тяжести заболевания и направлено в первую

очередь на предупреждение прогрессирования тромботического процесса. Достаточно часто тромбоз развивается у пациенток, имевших до этого сосудистую патологию, например варикозную болезнь нижних конечностей, поэтому знание особенностей диагностики и лечения варикозной болезни у беременных, рожениц и родильниц крайне необходимо.

## ВАРИКОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Различают три основных метода лечения варикозной болезни нижних конечностей: консервативное, инъекционно-склерозирующее и хирургическое. Сторонники консервативного метода лечения считают, что с прекращением беременности расширение подкожных вен уменьшается или исчезает. В связи с этим беременным рекомендуют периодически принимать горизонтальное положение с приподнятыми нижними конечностями и поддерживать эластическую компрессию (ношение эластических бинтов, чулок или колгот). Эластическая компрессия способствует сдавлению подкожных вен, уменьшению застойных явлений и увеличению (в 3–5 раз) скорости кровотока по глубоким венам нижних конечностей. Помимо эластической компрессии беременным рекомендуют лечебную физкультуру и приемы самомассажа, в сочетании с правильным режимом труда и отдыха, соответствующей диетой и профилактикой запоров. Для повышения тонуса сосудов начиная со II триместра беременности назначают один из ниже представленных препаратов:

- производные рутина: рутозид (венорутон<sup>▲</sup>) (по 0,3 г 2 раза в день), троксерутин (троксевазин<sup>▲</sup>) (по 0,3 г 2–3 раза в день);
- сапонины: эсцин (эскузан<sup>▲</sup>) (по 12–15 капель 3 раза в день), анавенол (по 1 драже 2 раза в день), трибенозид (гливенол<sup>▲</sup>) (по 0,4 г 2 раза в день);
- гамма-бензопироны (флавоноиды): диосмин (флебодиа<sup>▲</sup>) 600 (по 1–2 таблетки в день), гесперидин+диосмин (детралекс<sup>▲</sup>) (по 1–2 таблетки в день);
- синтетические вещества: гинкор форт<sup>▲</sup> (по 1 капсуле 2 раза в день);
- топические средства: гепаринсодержащие гели (эссавен гель, лионтон 1000), гинкор гель, фастум гель, гирудовен, венолайф.

Перечисленные препараты обладают ангиопротективным действием, нормализуют проницаемость капилляров, уменьшают агрегацию



тромбоцитов, что приводит к уменьшению отечного и болевого синдрома, регрессии трофических нарушений, уменьшению или исчезновению парестезий и судорог. При выявлении выраженной гиперкоагуляции у беременных с варикозной болезнью можно назначать антикоагулянтную терапию профилактически, чтобы предупредить развитие угрожающих венозных тромбозов.

К инъекционно-склерозирующей терапии при беременности следует подходить с осторожностью, так как склерозирующие вещества могут попадать из подкожных вен в глубокие, вызывая разрушение их клапанов и последующее развитие посттромботической болезни, в литературе описаны также случаи аллергических реакций и повреждений плода. Практически инъекционно-склерозирующая терапия при варикозной болезни во время беременности не применяется.

При выраженном расширении вен, сопровождающемся недостаточностью клапанов подкожных или коммуникантных вен, может возникнуть необходимость в хирургическом лечении, особенно если резко выраженное расширение вен причиняет мучительные страдания или угрожает возникновением тромботических и ТЭО. Методику хирургического лечения у таких беременных подбирают индивидуально, стараясь минимизировать объем операции.

**Ведение беременности и родов.** Варикозная болезнь нижних конечностей не является противопоказанием для пролонгирования беременности. Вместе с тем известно, что при беременности происходит перераспределение жидкости, крови, изменяются сосудистый тонус и скорость кровотока, повышаются коагуляционные свойства крови. Повышение агрегации эритроцитов и тромбоцитов, а также количества фибриногена может способствовать возникновению тромбофлебита поверхностных или ТГВ у беременных с варикозной болезнью. В связи с этим очень важно проведение профилактических мероприятий по предупреждению тромботических и тромбоэмболических осложнений.

Среди акушерских осложнений у беременных с варикозной болезнью чаще, чем у здоровых, встречаются аномалии прикрепления плаценты, плацентарная недостаточность, перенашивание беременности. Поэтому необходимо в конце III триместра проводить дополнительное обследование беременных с варикозной болезнью, включающее комплексное УЗИ сосудов нижних конечностей с доплерографией и определение состояния свертывающей системы крови. Выбор метода родоразрешения беременных с варикозной болезнью зависит от акушерской ситуации. По возможности, предпочтение следует отдавать ведению родов через естественные родовые пути. Обязательным ме-

роприятием является эластическая компрессия обеих нижних конечностей для предупреждения рефлюкса крови в нижние конечности во время потуг. Вопрос в отношении необходимости дезагрегантной и антикоагулянтной терапии в конце беременности решается в зависимости от состояния системы гемостаза. При гиперкоагуляции, гиперагрегации и наличии признаков внутрисосудистого свертывания крови возможно проведение антикоагулянтной (низкомолекулярный гепарин (НМГ)) и дезагрегантной (декстраны, пентоксифиллин, дипиридамола) терапии, которую можно отменить с началом родовой деятельности или за 12 ч до планового кесарева сечения. НМГ (далтепарин натрия (далтепарин<sup>▲</sup>), надропарин кальция, эноксапарин натрия и др.) ингибируют свертывание крови на более ранних стадиях, чем нефракционированный (полидисперсный) гепарин, поэтому при их применении реже возникают геморрагические осложнения и они считаются «золотым стандартом» антикоагулянтной терапии в акушерстве. Дезагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота по 0,125 г в день, пентоксифиллин по 100–200 мг 3 раза в день), начатую до родов, можно продолжать и в послеродовом периоде.

Роды у беременных с варикозной болезнью нередко осложняются дородовым излитием околоплодных вод (25,2%), слабостью родовых сил (10,2%), преждевременной отслойкой плаценты (1,8%), кровотечением в последовом и раннем послеродовом периодах (22,1%). С целью профилактики возможных осложнений у беременных, рожениц и родильниц следует проводить соответствующие мероприятия.

В послеродовом периоде родильницам рекомендуют раннее вставание (через 4–6 ч после родов через естественные родовые пути и через 8–12 ч после кесарева сечения), лечебную физкультуру, обязательную эластическую компрессию обеих нижних конечностей. В случаях оперативного родоразрешения и при выраженной гиперкоагуляции в послеродовом периоде антикоагулянтная терапия должна быть продолжена. При этом для коррекции гемостаза используются низкие (профилактические) дозы НМГ, которые не требуют строгого контроля за системой гемостаза. Достаточно перед назначением НМГ проверить уровень тромбоцитов, чтобы исключить тромбоцитопению, а далее повторять определение числа тромбоцитов 1 раз в неделю. Низкие дозы НМГ профилактируют тромбообразование, практически не меняя показатели обычной коагулограммы. На 3–4-й день после родов рекомендуется произвести повторное ультразвуковое ангиосканирование и доплерографию, чтобы исключить бессимптомный венозный тромбоз. При выраженной варикозной болезни родильницу должен

осмотреть хирург для решения вопроса о дальнейшем лечении. При отсутствии показаний для оперативного лечения варикозной болезни в ближайшие 3 мес пациентке назначают эластическую компрессию ног и флеботоники.

## ТРОМБОФЛЕБИТ ПОВЕРХНОСТНЫХ ВЕН

При ограниченном тромбозе поверхностных вен голени во II и в III триместрах беременности ряд авторов рекомендуют проводить консервативное лечение (Кулаков В.И., 1977; Савельев В.С. и соавт., 1972; Шалимов А.А., Сухарев И.И., 1984), включающее общее и местное воздействие на патологический процесс. При распространении тромбоза на бедро до уровня средней и верхней трети хирургическая тактика должна быть активной. Беременным с восходящим тромбозом большой подкожной вены бедра необходимо выполнять операцию Троянова—Тренделенбурга (перевязка большой подкожной вены в области сафено-фemorального соустья).

Операцию Троянова—Тренделенбурга выполняют косо-продольным доступом: в верхней трети бедра выделяют сафено-фemorальное соустье и далее осуществляют перевязку всех притоков большой подкожной вены и мобилизацию передней и боковой стенок терминального ее отдела до области сафено-фemorального соустья. Затем большую подкожную вену лигируют на границе ее с бедренной веной и пересекают.

При ограниченном тромбозе поверхностных вен в I и в начале II триместра беременности М.Д. Василук и М.Г. Шевчук (1992) рекомендуют производить радикальную операцию — удалять тромбированную вену или иссекать ее вместе с воспаленными перивазальными тканями и кожей. Безусловно, иссечение тромбированных и нетромбированных варикозно расширенных вен с перевязкой недостаточных перфорантных вен может быть выполнено у беременных, однако это вмешательство обычно производится под наркозом, чревато кровопотерей, что может отрицательно повлиять на дальнейшее течение беременности и поэтому, на наш взгляд, не всегда желательно. Значительно менее травматичная перевязка большой подкожной вены в области сафено-фemorального соустья, выполняемая, в большинстве случаев, под местной анестезией, избавляет беременную от опасности возникновения сафено-фemorального тромбоза и ТЭЛА (Макаров О.В., Кириенко А.И. и соавт., 1996).

Независимо от уровня поражения всем беременным с тромбофлебитом поверхностных вен следует проводить консервативное лечение, включающее общее и местное воздействие на патологический процесс. Местная терапия должна включать применение холода (в течение первых двух дней), мазевых аппликаций (гепариновая, троксевазиновая или бутатионозная мази), эластического бинтования нижних конечностей и их возвышенного положения во время сна. Использование мази Вишневского, цинк-желатиновой пасты и других подобных средств нецелесообразно, так же как и соблюдение строгого постельного режима, который, ограничивая двигательную активность, способствует прогрессированию тромботического процесса. Ходить больные могут при надежной эластической компрессии нижних конечностей. Последняя способствует сдавлению подкожных вен, уменьшению застойных явлений и увеличению скорости кровотока.

Эластическое бинтование беременные с поверхностным тромбофлебитом могут производить сами под контролем среднего медицинского персонала утром, не вставая с постели. По мере бинтования в проксимальном направлении степень давления должна уменьшаться и каждый последующий тур бинта покрывает предыдущий не менее чем наполовину. По данным М.Д. Василюка (1971), эластическое бинтование конечностей способствует сдавлению подкожных вен, уменьшению застойных явлений и увеличению (в 3–5 раз) скорости кровотока. А по мнению В.И. Кулакова (1977), эластическое бинтование пораженной ноги способствует фиксации тромба и созданию оптимальных условий для «работы» коллатералей. Помимо бинтов в настоящее время стали популярны хорошо подобранные по размеру и степени компрессии эластические чулки и колготы.

Общая медикаментозная терапия, назначаемая беременным с тромбофлебитом поверхностных вен, должна включать следующее.

- Антикоагулянты — НМГ с учетом данных коагулограммы. При легкой и умеренной гиперкоагуляции НМГ назначают в профилактических дозах (эноксапарин натрия по 40 мг 1 р/сут; надропарин кальция по 0,3 мл 2 р/сут) на 2 нед. При выявлении выраженной гиперкоагуляции и признаков активации внутрисосудистого свертывания необходима антикоагулянтная терапия нефракционированным (обычным) гепарином (НФГ) или НМГ в лечебных дозах, которые превышают профилактические в 2 раза. Продолжительность назначения лечебной дозы НФГ или НМГ составляет 2 нед, после чего можно перейти на профилактическую дозу, длительность назначения которой зависит от конкретной

ситуации и может быть продолжена при необходимости всю беременность и 6 нед после родов.

- **Дезагреганты:** ацетилсалициловая кислота (аспирин<sup>▲</sup>) (0,125 г 1 р/сут), дипиридамол (по 25 мг 3 р/сут), пентоксифиллин (по 100 мг 3 р/сут) назначают в случаях нормокоагуляции (по данным коагулограммы) или после отмены антикоагулянтной терапии, курсом на 2–3 нед.
- **Средства, улучшающие микроциркуляцию и обладающие флебодинамическим действием:** диосмин (по 2 таб. в сутки), гесперидин+диосмин (2–3 таб. в сутки), троксерутин (10%–5,0 внутримышечно в течение 5 дней, затем в капсулах по 0,3 г 3 р/сут), эсцин (12–15 капль 3 р/сут) могут быть назначены с момента начала терапии и продолжительность их назначения может составлять от 2 до 6 мес.
- **Десенсибилизирующие препараты:** прометазинг (пипольфен<sup>▲</sup>), дипразин (0,025 г 2 р/сут), хлоропирамин (супрастин<sup>▲</sup>), синопен (0,025 г 2 р/сут) или клемастин (тавегил<sup>▲</sup>) (0,001 г 2 р/сут) назначают на 7–10 дней.

Применение антибиотиков нецелесообразно, так как поверхностный тромбофлебит является разновидностью асептического воспаления. Кроме того, большинство антибактериальных препаратов обладает свойством изменять систему гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Их использование показано только при развитии гнойных осложнений.

**Ведение беременности.** В большинстве случаев возникновение поверхностного тромбофлебита не препятствует дальнейшему пролонгированию беременности. У всех беременных с тромбофлебитом поверхностных вен на фоне проводимого лечения необходимо исследовать в динамике состояние плаценты и функциональное состояние плода. Скрининг плацентарной недостаточности, которая может быть связана с тромбированием сосудов плаценты, в современных условиях проводят с помощью УЗ-сканирования начиная с 17–18 нед, при котором проводят УЗ-плацентографию и фетометрию с оценкой признаков хронической гипоксии плода. С 23 нед беременности для оценки функционального состояния плода можно выполнять доплерографию с использованием цветового доплерометрического картирования, а с 33 нед — кардиотокографию, которые следует повторять в динамике.

Наш опыт показывает, что активная хирургическая тактика в сочетании с консервативным лечением у беременных с тромбофлебитом поверхностных вен позволяет предотвратить развитие ТГВ, а также

такого грозного осложнения, как ТЭЛА. Применяемая терапия в большинстве случаев не препятствует нормальному развитию беременности у пациенток с поверхностным тромбофлебитом.

**Ведение родов.** Согласно разработанной в нашей клинике акушерской тактике, проведенное при беременности эффективное лечение тромбофлебита поверхностных вен дает возможность при составлении плана ведения родов ориентироваться в основном на акушерскую ситуацию. При наличии у пациенток других осложнений беременности (анемия, угроза преждевременных родов, преэклампсия и т.д.), им должна проводиться соответствующая терапия. В конце III триместра беременности возрастает гиперкоагуляция и снижается фибринолиз, что является физиологической особенностью гестационного процесса, а в родах — увеличивается венозный стаз и происходит повреждение сосудов, т.е. присутствуют все компоненты триады Вирхова, способные вызывать внутрисосудистое тромбообразование. Патологическое течение родового акта (дискоординация родовой деятельности, патологическая кровопотеря, оперативное родоразрешение) может привести к прогрессированию тромботического процесса. Учитывая возможные осложнения в родах, желательна дородовая госпитализация и спланированное программированное родоразрешение через естественные родовые пути, что дает возможность заблаговременно приостановить антикоагулянтную терапию и иметь возможность управлять родовым актом. Чтобы избежать прогрессирования тромботического процесса, важно провести роды бережно, с тщательным обезболиванием, например, под регионарной анестезией (эпидуральной или спинальной). Введение катетера для нейроаксиальной анестезии возможно спустя 12 ч после последней инъекции низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе или спустя 24 ч после введения лечебной дозы НМГ. Если роды начались и обезболивание необходимо выполнить ранее, таким роженицам назначают спазмолитики и анальгетики, включая наркотические препараты (тримеперидин (промедол<sup>▲</sup>), фентанил). В случае применения НФГ, учитывая его более быстрое выведение, инвазивные манипуляции возможны уже через 4–6 ч после введения гепарина натрия (гепарина<sup>▲</sup>) в профилактической дозе. В то же время дезагрегантная терапия при необходимости может быть продолжена во время родов.

Кроме того, всем роженицам следует проводить эластическую компрессию обеих нижних конечностей для уменьшения венозного застоя и предупреждения рефлюкса крови во время потуг. В первом периоде родов целесообразно внутривенное капельное введение физиологи-

ческого раствора 0,9% 400 мл или раствора реополиглюкина с целью профилактики гиповолемии и гемоконцентрации. Во всех случаях показано кардиомониторное наблюдение за функциональным состоянием плода как в первом, так и во втором периодах родов. Профилактику гипоксии плода проводят в соответствии с общепринятыми методиками. Для укорочения II периода можно произвести перинеотомию или эпизиотомию.

Наши исследования показывают, что у каждой четвертой беременной с тромбофлебитом поверхностных вен диагностируется хроническая гипоксия плода из-за имеющихся нарушений плацентарного кровообращения, реагирующего на тромботические процессы в системе нижней полой вены. При ухудшении состояния плода по данным кардиомониторного наблюдения показано родоразрешение путем операции кесарева сечения. При применении вышеизложенной диагностической и лечебной тактики, согласно нашим наблюдениям, осложнения в родах у пациенток, перенесших при беременности поверхностный тромбофлебит, встречаются не чаще, чем в обычной популяции беременных.

**Ведение послеродового периода.** Всем пациенткам, перенесшим при беременности тромбофлебит поверхностных вен, в послеродовом периоде должна быть продолжена эластическая компрессия обеих нижних конечностей с целью улучшения венозного оттока и предупреждения застоя крови в поверхностных венах. Кроме того, родильницам нужно рекомендовать раннее вставание (через 4–6 ч после родов через естественные родовые пути и через 8–12 ч после операции кесарева сечения), а также лечебную физкультуру. Более ранняя активизация пациенток после родов способствует улучшению венозной циркуляции, так как активная работа мышечно-венозной помпы голени имеет определенное значение в изменении емкости глубоких вен нижних конечностей, перераспределении крови и передвижении ее в проксимальном направлении. Всем родильницам необходимо ежедневно осматривать обе нижние конечности, пальпировать подкожные вены, проверять симптомы Хоманса, Мозеса, Ловенберга. На 3–4-й день после родов целесообразно проведение комплексного УЗИ сосудов нижних конечностей.

В послеродовом периоде, учитывая высокий риск ТЭО, необходима и специфическая профилактика. Так, родильницам, у которых тромбофлебит поверхностных вен при беременности развился вследствие транзиторных факторов, которые в настоящее время устранены, НМГ в профилактических дозах можно назначить через 8–10 ч после родов на 7–10 дней с последующим переходом на дезагреганты, продолжитель-

ность назначения которых составляет не менее 2–3 нед. Родильницам, имеющим врожденную или стойкую приобретенную тромбофилию, введение НМГ должно проводиться до 6 нед после родов. Пациенткам с имеющейся варикозной болезнью нижних конечностей следует назначить также флеботоники на 3 мес и рекомендовать наблюдение у флеболога.

В качестве иллюстрации приводим клинический пример.

*Клинический пример 1.* Б-ная М., 36 лет, поступила в отделение патологии беременности с диагнозом: Беременность 37 нед. Преэклампсия средней степени тяжести. Варикозная болезнь нижних конечностей. Состояние после перенесенного тромбофлебита большой подкожной вены бедра слева и операции Троянова–Тренделенбурга в 25 нед беременности.

В течение последнего месяца антикоагулянтную и дезагрегантную терапию не получала. При поступлении ей назначена терапия преэклампсии, которая в течение 2 сут положительного эффекта не дала, в связи с чем произведено оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения. Извлечен живой плод массой 2500 г, с оценкой по шкале Апгар — 7/8 баллов. Через 8 ч после операции назначен НМГ эноксапарин натрия (клексан<sup>▲</sup>) по 40 мг подкожно, 1 р/сут на 6 нед. Выписана домой с ребенком на 10-й день после родов для дальнейшего наблюдения акушера-гинеколога, хирурга и педиатра.

Как видно из *клинического примера 1*, у пациентки, перенесшей тромбофлебит поверхностных вен при беременности, в дальнейшем развилась преэклампсия и имело место оперативное родоразрешение. Учитывая, что операция кесарева сечения в несколько раз увеличивает опасность венозных тромбоэмболических осложнений по сравнению с физиологическими родами, ей была назначена профилактическая антикоагулянтная терапия. Продолжительность терапии в 6 нед была обусловлена перенесенным ранее при беременности тромбофлебитом поверхностных вен и оперативным родоразрешением путем кесарева сечения. Перенесенный ранее венозный тромбоз является доказанным фактором риска развития повторных венозных тромбозов в послеродовом периоде, даже превышающим таковой при беременности, поэтому рекомендуется столь длительная продолжительность назначения антикоагулянтов (6 нед) независимо от способа родоразрешения. В качестве антикоагулянтов могут применяться НМГ или антикоагулянты непрямого действия, являющиеся АВК. Грудное вскармливание может быть продолжено на фоне применения НМГ (эноксапарина натрия, надропарина кальция, далтепарина натрия).



## ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН

Вопрос выбора метода лечения острого ТГВ у беременных по-прежнему остается сложным. Одни авторы придерживаются активной хирургической тактики лечения острого тромбоза бедренной и подвздошной вен у беременных (Климов В.Н. и соавт., 1979; Шалимов А.А., Сухарев И.И., 1984). Другие считают, что радикальному оперативному лечению должны подвергаться больные с острым подвздошно-бедренным тромбозом лишь в первой половине беременности с последующей интенсивной консервативной терапией, а при остром тромбозе вен голени и подколенном тромбозе рекомендуют проводить консервативное лечение. Во II и III триместрах беременности при подвздошно-бедренном тромбозе тактика хирургов зависит от характера тромботического процесса и состояния гемодинамики, длительности заболевания, особенностей течения беременности, развившихся при этом осложнений, сопутствующих заболеваний, других обстоятельств. С целью предупреждения ТЭЛА во время родов некоторые авторы рекомендовали производить тромбэктомии в сочетании с кесаревым сечением. Другие авторы советовали производить тромбэктомии в сочетании с созданием артериовенозной фистулы (Briel R.C., 1987; Olivero J.F. et al., 1987). Но большинство специалистов придерживаются консервативной тактики лечения беременных с острым илеофemorальным тромбозом и решаются производить тромбэктомии лишь при угрожающей венозной гангрене (Борсук Г.Т. и соавт., 1988; Чубинидзе Д.П. и соавт., 1990; Vaudo F. et al., 1990; Voight T. et al., 1987).

Обязательной составной частью терапии ТГВ является назначение антикоагулянтов. Препаратом выбора при беременности и в послеродовом периоде является гепарин натрия, антикоагулянтный эффект которого проявляется почти немедленно после внутривенной инъекции активизацией в организме АТ-III (Flesa H.C. et al., 1965; Hirsh J. et al., 1972; Rosenberg R.D., 1975; Lennart H., 1985; Макацария А.Д., 1985). Вместе с тем назначение подкожно малых доз гепарина натрия также повышает активность АТ-III и создает удовлетворительную антикоагуляцию. Доза гепарина считается адекватной при двукратном увеличении показателей АЧТВ, АВР и  $r+k$  тромбоэластограммы спустя 15–20 мин после внутривенного или через 4 ч после подкожного введения препарата.

Как ни парадоксально, но на фоне терапии НФГ могут развиваться венозные тромбозы и ТЭЛА. В литературе имеется описание случая

материнской смерти при протезированном клапане сердца, когда гепаринотерапия не предупредила тромбообразование. Образовавшийся тромб фиксировался к протезу сердечного клапана (Bennett G.G., Oakley C.M., 1968; Султанова И.О., 1990). Указанные осложнения появляются чаще при прерывистом введении антикоагулянта подкожно или внутривенно; в конце терапии при резкой его отмене, что связано с развитием синдрома рикошета (Савельев В.С. и соавт., 1979; Lennart H., 1985). В.С. Савельев и соавт. (1979) показали, что при дробной гепаринизации создается нестабильный гипокоагулянтный эффект. Тромбофилия при применении гепарина натрия может быть обусловлена истощением его кофактора — АТ-III в плазме больного, а также вследствие аутоиммунных процессов (гепарининдуцированной тромбоцитопении). При этом на фоне терапии появляются признаки гиперкоагуляции, выявляемые при лабораторных исследованиях (Макацария А.Д., 1985).

Низкомолекулярный гепарин, как и стандартный, не проходит через плаценту. Преимуществом его является то, что он не снижает уровень АТ-III, дефицит которого может привести к тромботическим осложнениям и крайне редко провоцирует аутоиммунную тромбоцитопению. Кроме того, НМГ более эффективен, чем его нефракционированный аналог, так как большие макромолекулы гепарина обладают низкой активностью, и макромолекула должна деполимеризоваться, чтобы стать биологически активной. Особенностью НМГ является то, что, оказывая клинический эффект, он мало изменяет или совсем не изменяет параметры коагуляции (Holmer E., 1986, 1987; Harenberg J. et al., 1987; Priollet P. et al., 1986).

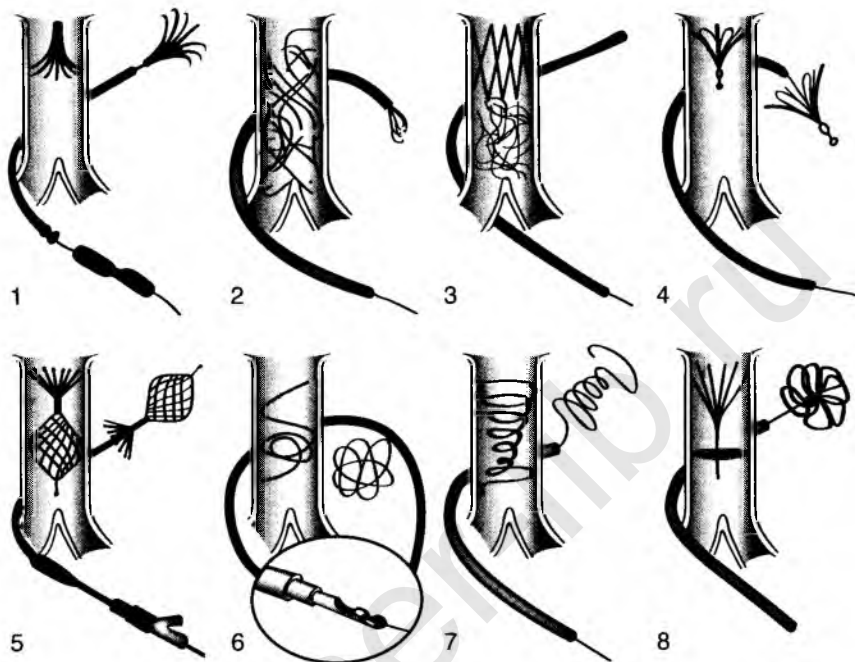
Нельзя забывать также, что антикоагулянтная терапия НФГ может давать и другие осложнения. В литературе описаны следующие осложнения гепаринотерапии: кровотечения (в 4–33% случаев), алоpecia, аллергические реакции, остеопороз или даже спонтанные переломы костей при длительном назначении препарата (Salzman J.G. et al., 1975; Wahl T.O. et al., 1978; Lloyd J.V., 1985; Copplestone A., Oscier D.G., 1987; Dahlman T. et al., 1990; Meytes D. et al., 1986; de Swiet M. et al., 1983; Winderer G., Muller G., 1990).

Мнения относительно продолжительности антикоагулянтной терапии после тромбоэмболического осложнения при беременности различны. Многие авторы рекомендуют продолжать антикоагулянтную терапию до 6 нед после родов у всех родильниц, перенесших ТГВ или ТЭЛА при беременности (Laros R.K., Alger L.S., 1979; de Swiet M., 1985).

В случае необходимости срочной отмены гепарина натрия, например, при появлении тяжелого кровотечения или начале родов,

внутривенно может быть назначен сульфат протамина как специфический антагонист гепарина (Bull B.S. et al., 1975; Morel D.R. et al., 1987). Вместе с тем период полураспада НФГ короткий и, если роды произойдут позже, чем через 4–6 ч после введения последней инъекции НФГ, нет необходимости предотвращать его антикоагулянтное действие. Достаточно просто прекратить введение гепарина, как только у пациентки начнутся роды или не дать дозу гепарина утром при начале родовозбуждения или перед выполнением планового кесарева сечения (Bergqvist A. et al., 1983; Perry P.J. et al., 1974). После внедрения в практику НМГ с минимальными побочными эффектами вопрос о длительном назначении этих препаратов при беременности больше не стоит так остро, терапевтические дозы НМГ после окончания курса лечения заменяют на профилактические, которые можно применять до родов, а затем и 6 нед в послеродовом периоде, не опасаясь осложнений.

Однако не следует забывать, что как НФГ, так и НМГ могут предотвращать дальнейшее тромбообразование, но не могут растворить уже имеющиеся тромбы. При эмболоопасном тромбозе никакой антикоагулянт не может предотвратить отрыв и миграцию в систему легочных артерий уже сформировавшегося тромба. Поэтому, кроме антикоагулянтной терапии, с целью профилактики ТЭЛА или рецидива при уже возникшей эмболии, используют фильтры, которые устанавливаются в нижнюю полую вену, препятствующие дальнейшему продвижению эмбола, но не мешающие естественному току крови. Кава-фильтры могут иметь различную форму: в виде зонтика, птичьего гнезда, паукообразный, в виде спирали, песочных часов и др. (см. рис. 3.1). Имплантацию кава-фильтра производят в операционной, оснащенной рентгеновскими установками, включая ангиокардиографическую установку с электронно-оптическим усилителем, видеомагнитофоном, электрокардиографом, сериографом и автоматическим шприцем. Имплантацию кава-фильтра чаще осуществляют ретроградным способом, который заключается в чрескожной пункции левой подключичной или яремной вены с последующим бужированием сосуда и проведением в нижнюю полую вену полиэтиленового катетера (канюли), внутренний диаметр которого соответствует поперечному сечению капсулы аппликатора, несущей фильтр. Этот катетер используется в качестве проводника при продвижении имплантирующего устройства в инфраренальный отдел нижней полую вены. После установки капсулы аппликатора на нужном уровне, с помощью стилета, фильтр выдвигается из капсулы и фиксируется к стенкам нижней полую вены. Имплантация кава-фильтра обычно выполняется под местной анестезией.



**Рис. 3.1.** Кава-фильтры различной конструкции: 1 — «РЭПТЭЛА» (В.С. Савельев и соавт.); 2 — «птичье гнездо» (Roehm); 3 — «птичье гнездо+стент» (Wallace и соавт.); 4 — Amplatz; 5 — «корзинка» (Gunther и соавт.); 6 — Simon; 7 — Cragg и соавт.; 8 — Pallestrant и соавт.

Создание новых противоэмболических устройств постоянно продолжается. Оптимальным является создать кава-фильтр, обладающий высокой эмболоулавливающей эффективностью, минимально нарушающий кровоток в нижней полой вене, а также являющийся атромбогенным и биоинертным. Кроме того, обоснованы также требования легкой имплантации, надежной и безопасной фиксации к стенке нижней полой вены, содействие лизису уловленных тромбоэмболов. В качестве металла, используемого для создания кава-фильтров, в последние годы стали применять титан, инертный по отношению к системе гемостаза. Относительно недавно были созданы кава-фильтры ALN (ALN, Франция), которые могут использоваться как постоянные, так и временные. При необходимости данные кава-фильтры могут длительно (до 500 дней) находиться в нижней полой вене, а после снижения риска тромбоза могут быть извлечены. В США фирмой Cordis выпускаются ставшие известными к настоящему времени со-

временные кава-фильтры OptEase (может быть удален через 2–3 нед) и TrapEase (постоянный). Контроль за установленным кава-фильтром проводят путем УЗИ или обзорной рентгенограммы брюшной полости (см. рис. 3.2).



**Рис. 3.2.** Обзорная рентгенограмма брюшной полости больной Н. с беременностью 36–37 нед после чрескожной имплантации кава-фильтра «РЭПТЭЛА» (указан стрелкой)

После имплантации кава-фильтра рекомендуется ограничение физических нагрузок в течение 1–2 дней и профилактическое назначение антибиотиков на 5–6 дней. Обязательно также назначение антикоагулянтной терапии. В случае отсутствия антикоагулянтной терапии или неадекватном ее проведении кава-фильтр может затромбироваться (см. рис. 3.3).

В тех случаях, когда по каким-либо причинам кава-фильтр не может быть имплантирован, с целью профилактики ТЭЛА должна быть выполнена пликация нижней полой вены механическим швом. На нижнюю полую вену после мобилизации двенадцатиперстной кишки по Кохеру ниже устьев почечных вен накладывают механический шов с помощью сшивающего аппарата УКБ-25. При доношенной беремен-



**Рис. 3.3.** Ультразвуковая картина неокклюзивного тромбоза нижней полой вены под кава-фильтром OptEase у больной П.

ности пликация нижней полой вены выполнима только после опорожнения матки, т.е. после кесарева сечения.

Согласно нашим исследованиям, проведенным совместно с кафедрой факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого РГМУ, всем больным, независимо от срока беременности, следует назначать комплексную антитромботическую терапию с обязательной эластической компрессией обеих нижних конечностей и применением холода на область сосудистого пучка на бедре в течение первых трех дней. Гепаринотерапию необходимо проводить в течение 15 дней, при этом в первые дни гепарин натрия можно вводить внутривенно инфузوماتом по 1000–1250 МЕ/ч или по 5000–10 000 МЕ внутривенно каждые 4–6 ч, с последующим переходом на подкожное введение по 10 000–12 500 МЕ через каждые 8 ч (дозу гепарина натрия подбирают индивидуально, в зависимости от показателей тромбоэластограммы), с 16 сут разовую дозу гепарина натрия ежедневно снижают на 1,25–2,5 тыс. МЕ, доводя до мини-доз (15 000 МЕ/сут) и переводят на профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов. У небеременных пациенток стандартная методика гепаринотерапии заканчивается назначением антикоагулянтов непрямого действия (АНД). В отличие от гепарина АНД проходят через плаценту. В связи с тем, что у плода ферментативная активность недостаточная, он высокочувствителен к действию данных

препаратов. Из-за различия в материнской и плодовой фармакодинамике, эффект, например, такого перорального антикоагулянта, как варфарин, длится 4–5 дней у матери и до 14 дней у плода (Pridmore B.R. et al., 1975). Применение варфарина в I триместре беременности оказывает тератогенное влияние на плод, в 15–25% случаев вызывая варфариновую эмбриопатию (гипоплазия носа и основания эпифизов костей). Применение данного препарата во II триместре беременности, согласно данным литературы, приводит к развитию в 3% случаев тяжелых аномалий ЦНС плода (атрофию зрительного нерва, макрофтальмию, катаракту, микроцефалию). Кроме того, антикоагулянты группы кумарина, проникая трансплацентарно, могут вызвать геморрагии в самой плаценте или геморрагический синдром у плода, что, в свою очередь, является причиной аборта или внутриутробной гибели плода. Длительное лечение варфарином в конце III триместра к тому же может стать причиной кровотечения у плода как до, так и после родов, поэтому большинство авторов не рекомендуют употребление данных препаратов при беременности, за исключением беременных с протезами сердечных клапанов, которым в особых случаях назначают варфарин во II триместре беременности.

Параллельно с лечением венозного тромбоза необходимо решить вопрос возможности дальнейшего пролонгирования беременности. В нашей клинике разработана следующая акушерская тактика ведения беременных с ТГВ. При ТГВ таза в I триместре в случае предпринятых неоднократно рентгенологических исследований, включая ангиографию, беременность лучше прервать, учитывая лучевую нагрузку, а также неблагоприятные условия для развития плода, начиная с I триместра при развившемся ТГВ. Аборт по медицинским показаниям производят после имплантации кава-фильтра в случаях эмболоопасного тромбоза, на фоне гепаринотерапии, которую к моменту прерывания беременности снижают до мини-доз. После аборта назначают АНД (варфарин) по обычной схеме, а гепарин натрия постепенно отменяют. Вместе с тем беременность может быть пролонгирована у больных с ТГВ голени или подколенным тромбозом, развившимся в I триместре, когда диагноз был подтвержден с помощью УЗИ и ангиография не проводилась.

Во II триместре беременности плод уже сформирован, поэтому рентгенологические исследования для него несут меньшую опасность, с другой стороны, прерывание беременности происходит либо в виде длительного изгнания плода (как при родах), либо путем кесарева сечения, что сопровождается риском прогрессирования тромбообразова-

ния. Поэтому к вопросу о прерывании беременности во II триместре, на наш взгляд, следует подходить осторожно. Не следует сохранять беременность, протекающую с угрозой прерывания, а также при прогрессирующей гипоксии плода. В остальных случаях беременность может быть пролонгирована.

В III триместре беременности особое внимание должно быть уделено функциональному состоянию плода в связи с высокой вероятностью развития хронической гипоксии и синдрома задержки роста плода, обусловленных сосудистой патологией матери. При удовлетворительном состоянии беременной и плода беременность у пациенток с ТГВ, развившимся в III триместре, может быть пролонгирована, за исключением случаев возникших акушерских осложнений, требующих экстренного родоразрешения (отслойка плаценты, тяжелая степень тяжести преэклампсии и т.д.).

Необходимо отметить, что ТГВ является гораздо более опасной сосудистой патологией по сравнению с тромбофлебитом поверхностных вен, а риск такого грозного осложнения, как ТЭЛА, особенно высок при наличии флотирующего тромбоза. Для проведения правильного и эффективного лечения беременных с ТГВ следует направлять в ангиохирургическое отделение, где имеются все условия для обследования и адекватного лечения данного контингента больных.

**Ведение родов.** При родоразрешении больных, перенесших ТГВ при беременности, нельзя забывать, что родовой акт может вызвать резкие изменения коагуляции и фибринолиза и привести к прогрессированию венозного тромбоза. В свою очередь, распространение тромботического процесса на систему маточно-плацентарного кровообращения приводит к его резкому ухудшению и возникновению острой гипоксии плода. Во втором периоде родов из-за прижатия тазовых вен рождающимся плодом и перепада давления возможна фрагментация (отрыв) флотирующего тромба с развитием легочной эмболии, что делает ситуацию критической для матери и плода. Поэтому, составляя план ведения родов, с одной стороны, нужно оценивать степень активности тромботического процесса и характер тромбоза (эмболоопасный он или нет), с другой стороны — акушерскую ситуацию. В каждом случае вопрос должен быть решен индивидуально. Вместе с тем при родоразрешении данного контингента больных нами выделены следующие 4 варианта.

1. С момента начала заболевания до родов прошло более 2 нед, проведена адекватная антитромботическая терапия, нет признаков активности тромботического процесса.



2. Родоразрешение должно быть проведено больной, у которой острые признаки тромбоза еще не купированы. В то же время проведены диагностические мероприятия (УЗИ, РИКГ), свидетельствующие об отсутствии флотирующего тромбоза и непосредственной угрозы легочной эмболии. Проводится комплексная антитромботическая терапия.

3. Родоразрешение должно быть проведено больной с флотирующим тромбозом в бедренно-подвздошном сегменте. С целью профилактики ТЭЛА установлен кава-фильтр, проводится антитромботическая терапия.

4. Родоразрешение больной с эмболоопасным тромбозом должно быть произведено при отсутствии возможности для надежной дородовой профилактики ТЭЛА (кава-фильтр по различным причинам не установлен), на фоне проводимой комплексной антитромботической терапии.

При отнесении беременной к первым трем вариантам родоразрешение может быть осуществлено как через естественные родовые пути, так и путем кесарева сечения, в зависимости от акушерской ситуации. Поскольку операция вызывает гораздо более выраженные изменения в системе гемостаза, предпочтение следует отдавать ведению родов через естественные родовые пути, проводя комплексную антитромботическую терапию. Для создания «терапевтического окна» введение НФГ следует прекратить за 12 ч до ожидаемых родов и возобновить через 6 ч после них. При необходимости срочной нейтрализации введенной дозы НФГ можно использовать протамина-сульфат (1 мг протамин сульфата нейтрализует 100 МЕ НФГ, если его ввести в течение 15 мин после гепарина, если введение происходит позже — доза протамин сульфата должна быть меньше).

Что касается больных, отнесенных к четвертому варианту, в нашей клинике для родоразрешения использовали кесарево сечение в сочетании с пликацией нижней полой вены механическим швом, на фоне проводимой комплексной антитромботической терапии (включающей НФГ), которую прерывали за 12 ч до кесарева сечения.

При ведении родов через естественные родовые пути у женщин, перенесших при беременности ТГВ, необходимо тщательное обезбоживание, так как болезненные ощущения приводят к спазмированию сосудов и повышению свертываемости крови, следствием чего может явиться активизация процесса тромбообразования. В родах должна быть продолжена эластическая компрессия нижних конечностей, которая препятствует возникновению венозного застоя в нижних конечностях, а также рефлюксу венозной крови во время потуг.

Второй период родов следует вести с «иглой в вене», чтобы в случае необходимости иметь возможность активировать родовую деятельность и избежать длительного периода изгнания плода и сдавления тазовых вен. Целесообразно принимать роды без защиты промежности. Всем пациенткам следует проводить профилактику кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах.

Исходя из клинического опыта, можно заключить, что благодаря проведенной терапии и применению адекватных методов родоразрешения у всех беременных с ТГВ удается избежать прогрессирования заболевания и развития ТЭЛА в родах. Вместе с тем нами отмечено, что у беременных с ТГВ по сравнению с беременными, перенесшими тромбофлебит поверхностных вен, значительно чаще встречаются хроническая гипоксия плода и СЗРП, что, в сочетании с другой патологией достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) требует выполнения планового кесарева сечения. Акушерская тактика при ведении данного контингента больных должна быть активной, с использованием консервативных и оперативных методов родоразрешения. При использовании современной акушерской тактики большинство новорожденных от матерей, перенесших ТГВ во время беременности, могут родиться в удовлетворительном состоянии.

**Ведение послеродового периода.** Всем родильницам, перенесшим во время беременности ТГВ, должны проводиться дезагрегантная терапия и эластическая компрессия обеих нижних конечностей. Следует рекомендовать раннюю активизацию и лечебную физкультуру. В качестве дезагрегантов могут быть использованы реополиглюкин, трентал, курантил, аспирин.

Антикоагулянтную терапию нужно продолжать в течение 6 нед. Возможно применение НФГ с переходом на АНД (варфарин) по общепринятой схеме. Можно использовать и НМГ с переходом на варфарин. НФГ или НМГ назначают в профилактических или лечебных дозах, в зависимости от конкретной ситуации. Контроль за профилактическими дозами НФГ и НМГ сводится к еженедельному определению числа тромбоцитов, которое не должно быть менее  $100 \times 10^9/\text{мл}$ . При назначении терапевтических доз НФГ необходимо определять АЧТВ, уровень которого должен стать в 2 раза выше по сравнению с исходным. При назначении терапевтических доз НМГ проводят определение антиХа-активности, целевое значение которой составляет 0,8–1,2 ЕД/мл через 4–6 ч после подкожного введения НМГ. При назначении варфарина для подбора адекватной дозы и контроля необходимо определять МНО, которое должно достигнуть 2,5–3,5.

При отсутствии должной терапии в послеродовом периоде возможен рецидив тромбоза. При выписке из стационара всем пациенткам следует рекомендовать эластическую компрессию нижних конечностей в течение 1,5–2 лет, ограничение физических и длительных статических нагрузок. Они должны наблюдаться хирургом поликлиники и получать повторные курсы медикаментозного лечения и физиотерапии для предупреждения посттромботической болезни.

## ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Выбор метода терапии при ТЭЛА осуществляется совместно хирургом, терапевтом, реаниматологом и акушером-гинекологом. Общеизвестными являются три метода лечения: оперативное (эмболэктомия из легочной артерии), тромболитическая и комплексная антитромботическая терапия (Кириенко А.И., 1985; Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И., 1979; 1990; Greenfield L.J., Langham M.R., 1984). Тактические решения принимаются в зависимости от локализации ТЭЛА, объема эмболического поражения и выраженности гемодинамических расстройств (см. табл. 3.1).

Таблица 3.1. Тактика лечения тромбоза легочной артерии

Показатели	Антикоагулянтная терапия	Тромболизис	Тромболизис, отсроченная эмболэктомия	Экстренная эмболэктомия
Локализация окклюзии	Долевые и сегментарные артерии	Главные и долевые артерии	Главные легочные артерии	Легочный ствол и его главные ветви
Перфузионный дефицит, %	До 29	30–44	45–59	60 и более
Индекс Миллера	До 16	17–21	22–26	27 и более

Выбранный метод лечения должен устранять угрозу смерти беременной от сердечно-легочной недостаточности в остром периоде заболевания, предотвратить возможность повторной эмболии, а также обеспечивать нормализацию перфузии легких и предотвращение тяжелой гипертензии малого круга кровообращения в отдаленном постэмболическом периоде. Стремясь сохранить жизнь матери, кроме того при жизнеспособности плода необходимо максимально сократить период

его пребывания в состоянии гипоксии. При выборе метода лечения беременной с ТЭЛА можно использовать следующую схему (рис. 3.4). В любом случае сначала обязательно должен быть найден источник эмболизации и проведена профилактика рецидива легочной эмболии: установлен кава-фильтр, выполнена перевязка вены или ее пликация механическим швом.

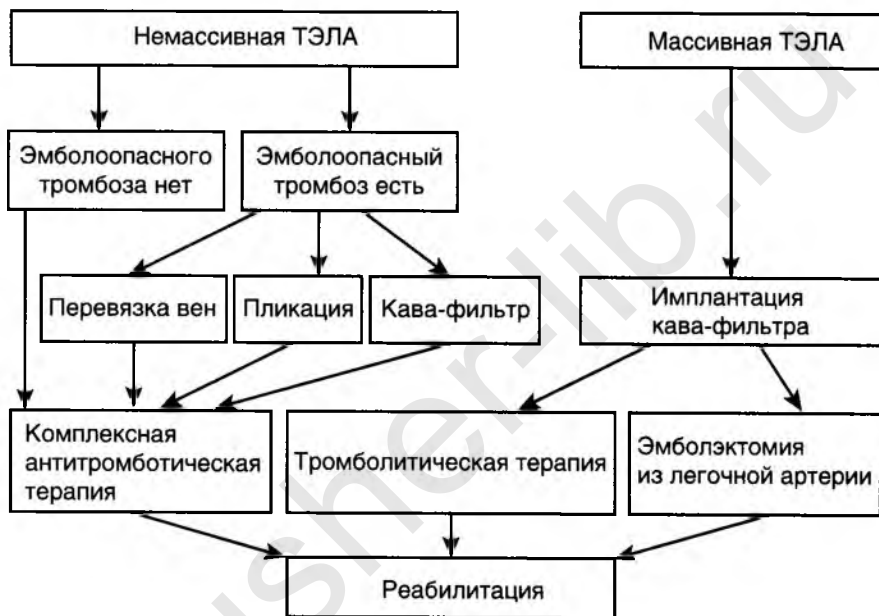


Рис. 3.4. Схема тактики лечения тромбоземболии легочной артерии при беременности (Кириенко А.И. и соавт., 1995)

Роль оперативного лечения ТЭЛА при беременности еще ограничена. Эмболэктомия является операцией резерва для беременных с тяжелой формой массивной ТЭЛА, когда больная может погибнуть, пока лекарственная терапия даст какой-либо эффект (Alpert J.S. et al., 1975; Кириенко А.И., 1985; Савельев В.С. и соавт., 1990). Ряд авторов сообщают об успешной эмболэктомии из легочной артерии при беременности (Викулин П.Н. и соавт., 1975; Кириенко А.И. и соавт., 2001; Blegvad S. et al., 1989; Cachera J.P. et al., 1967; Duff P., Greene V.P., 1985; Marcinkevicius A. et al., 1970; Splinter W.M. et al., 1989).

По данным В.С. Савельева и соавт. (1990), экстренная эмболэктомия показана (см. табл. 3.1) при тромбоземболии легочного ствола или

его главных ветвей при крайне тяжелой степени нарушения перфузии легких (ангиографический индекс равен или выше 27 баллов, перфузионный дефицит — 60%), сопровождающейся резко выраженными гемодинамическими расстройствами — стойкой системной гипотензией либо значительной гипертензией малого круга кровообращения (систолическое давление в правом желудочке равно и выше 60 мм рт.ст., конечное диастолическое — равно и выше 15 мм рт.ст.) Таким больным может помочь только экстренная эмболэктомия, так как в случае применения консервативной терапии, включая активаторы фибринолиза, больные, как правило, не доживают до появления литического эффекта. Эмболэктомия из легочных артерий может быть выполнена в условиях временной окклюзии полых вен или в условиях искусственного кровообращения. В случае эмболэктомии в условиях временной окклюзии полых вен операцию выполняют путем продольной стернотомии с вертикальным вскрытием перикарда. При этом верхнюю полую вену выделяют интраперикардиально, а мобилизацию нижней полой вены осуществляют тупым путем, применяя зажим Федорова. На полые вены накладывают турникеты и сначала пережимают нижнюю полую вену, затем — верхнюю полую вену. Для сокращения времени основного этапа операции предварительно пристеночно отжимают участок ствола легочной артерии мягким плоским изогнутым зажимом и продольно рассекают стенку сосуда на протяжении 2,5–3,0 см выше наложенного зажима. Удаление эмболов производят изогнутым окончатый зажимом из обеих легочных артерий, начиная с левой главной легочной артерии, которая наиболее доступна, а затем — из более дистальных отделов сосудистого русла легких с помощью окончатых шипцов, поочередно вводимых в долевы ветви с обеих сторон. Длительность манипуляции по удалению эмболов не превышает 3 мин. Артериотомическое отверстие ушивают выше наложенного зажима непрерывным двухрядным швом синтетической нитью на атравматической игле. На перикард накладывают отдельные шелковые швы. Грудину сшивают лавсановыми швами.

Техника эмболэктомии в условиях искусственного кровообращения отличается от предыдущей. Вспомогательную вено-артериальную перфузию начинают до вводного наркоза. Для проведения вспомогательного кровообращения у беременных следует канюлировать правую яремную вену, так как нижняя полая вена в горизонтальном положении пациентки сдавлена беременной маткой, и перфузия через бедренную вену, применяемая обычно у небеременных, в данных условиях неэффективна. Из правой яремной вены канюлю проводят

в правое предсердие. Одновременно осуществляют канюляцию одной из бедренных артерий. Нижнюю полую вену интраперикардially окклюдзируют турникетом. В условиях полного искусственного кровообращения вскрывают просвет легочного ствола, кровь аспирируют аппаратным отсосом. После выполнения эмболэктомии освобождают полые вены и в течение некоторого времени проводят параллельное кровообращение. При стабилизации гемодинамических показателей искусственное кровообращение прекращают, удаляя канюли.

Мнения в отношении возможности тромболитической терапии при ТЭЛА во время беременности неоднозначны. В связи с тем, что тромболитические препараты, хоть и в малых количествах, но проходят через плаценту, их не рекомендуют назначать при угрозе преждевременных родов, начале родовой деятельности или если роды могут начаться в ближайшие 10 дней, из-за возможного развития геморрагий. С другой стороны, есть описания успешного применения тромболитической терапии стрептокиназой и урокиназой без осложнений для матери и плода. Стрептокиназу вводят сначала в нагрузочной дозе 250 000 ЕД в течение 30 мин, затем (при отсутствии аллергических реакций) — по 100 000 ЕД/ч в течение 12–24 ч. Урокиназу вводят сначала в нагрузочной дозе 4400 ЕД/кг за 30 мин и в дальнейшем (при отсутствии аллергических реакций) — по 4400 ЕД/кг/ч в течение 12–24 ч. Урокиназа обладает хорошим тромболитическим действием, но широкое ее применение сдерживает высокая стоимость препарата. В последнее время появилась возможность использования с меньшим риском развития кровотечения для производства тромболиза более современных препаратов, содержащих тканевой активатор плазминогена или плацентарный лиз-плазминоген, которые активны только при соприкосновении с фибрином. В отличие от стрептокиназы и урокиназы, которые активируют плазминоген в сыворотке крови и приводят к состоянию системного лизиса, тканевой активатор плазминогена является специфичным для сгустка крови и активирует плазминоген в тромбе, приводя к растворению тромба без создания системного лизиса. Препаратом тканевого активатора плазминогена является применяемый в последнее время препарат Алтеплаза (Актилизе<sup>®</sup>), который вводят в нагрузочной дозе 10 мг болюсно за 1–2 мин, а далее (при отсутствии аллергических реакций) — капельно, по 90 мг/ч в течение 3 ч, затем по 20 мг/ч еще 3 ч. Плацентарный лиз-плазминоген также фиксируется в тромбе и обеспечивает более быстрый и полный тромболлиз при дальнейшем введении активаторов фибринолиза.

Тромболитическая терапия может быть применена у беременных при наличии массивной эмболии с критической и субкритической степенями нарушения перфузии легких (индекс Миллера выше 22 баллов, перфузионный дефицит — 45%), которая сопровождается значительной гипертензией малого круга кровообращения (систолическое давление в правом желудочке 40–59 мм рт.ст., конечное диастолическое — 10–14 мм рт.ст.) (Кириенко А.И. и соавт., 1996). На рис. 3.5 и 3.6 представлены ангиопульмонограммы больной С. с беременностью 36–37 нед до и после тромболитической терапии, которая была выполнена в Московской городской клинической больнице № 1.

В послеродовом периоде тромболитическую терапию можно предпринять в отсроченном порядке через несколько дней после родов (желательно не более 2 нед с момента развития ТЭЛА).

Тромболитическую терапию осуществляют в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Тромболитическая терапия долж-



**Рис. 3.5.** Массивная легочная эмболия. Ангиопульмонограмма больной С. с беременностью 36–37 нед до тромболитической терапии



Рис. 3.6. Ангиопульмонограмма больной С. после тромболитической терапии

на сопровождаться однократным назначением ГКС, а через 4 ч после ее окончания назначается гепаринотерапия из расчета 350–450 ЕД/кг/сут. В течение 3–4 дней применяют также антигистаминные препараты. Во время тромболитической терапии контроль за свертывающей системой крови осуществляется 3 р/сут (тромбоэластограмма и концентрация фибриногена), 2 р/сут определяют гемоглобин, гематокрит и общий анализ мочи.

Правильное назначение тромболизирующих и антикоагулянтных средств позволяет не только спасти жизнь матери и плода, но и избежать геморрагических осложнений. Вместе с тем опасность геморрагических осложнений при проведении тромболитической терапии существует, и об этом не стоит забывать. Для нейтрализации действия тромболитиков при возникшем кровотечении назначают переливание свежезамороженной плазмы, а также введение ингибиторов фибринолиза [транексамовая кислота (транексам<sup>▲</sup>), апротинин (контрикал<sup>▲</sup>, трасилол<sup>▲</sup>, гордокс<sup>▲</sup>)].



Комплексная антитромботическая терапия, включающая прямые антикоагулянты и дезагреганты, должна быть проведена беременным при небольшом объеме эмболического поражения легких и менее выраженных нарушениях гемодинамики (индекс Миллера не более 22 баллов, перфузионный коэффициент — менее 40%, давление в правом желудочке — менее 40 мм рт.ст., конечное диастолическое — менее 10 мм рт.ст.). С целью профилактики рецидива ТЭЛА необходима имплантация кава-фильтра. Проведение комплексной антитромботической терапии предупреждает развитие вторичного продолженного тромбоза в системе легочных артерий и прогрессирование первичного тромбоза в системе нижней полой вены. Наиболее эффективна непрерывная в течение 5 сут инфузия в подключичную вену 350–450 ЕД/кг/сут гепарина, 600 мг/сут (6 ампул) ксантинола никотината, равномерно распределенных соответственно в 400–800 мл реополиглюкина и 400–800 мл раствора Рингера-Локка, со скоростью 15–20 капель в минуту. Пентоксифиллин (Трентал<sup>▲</sup>) (300 мг/сут — 3 ампулы) назначается внутримышечно по 5,0 мл через каждые 8 ч. По окончании непрерывной инфузии гепарин вводят внутривенно по 5 тыс. ЕД через каждые 3 ч или подкожно по 10–12,5 тыс. ЕД через каждые 8 ч. Доза гепарина натрия подбирается индивидуально, в зависимости от показателей тромбоэластограммы. С 16 сут разовая доза гепарина натрия ежедневно уменьшается на 1,25–2,5 тыс. ЕД, а пентоксифиллин и ксантинола никотинат пациенты продолжают принимать в таблетках (1–2 таб. 3 р/сут). Продолжительность назначения гепарина в каждом случае индивидуальна, в зависимости от дальнейшей тактики ведения беременности. В случае прерывания беременности гепаринотерапию постепенно заменяют антикоагулянтами непрямого действия (после медаборта). В случае пролонгирования беременности НФГ заменяют на низкомолекулярный. Профилактические дозы НМГ пациентка после перенесенной ТЭЛА при беременности должна получать длительно — до родов и в послеродовом периоде. Во время комплексной антитромботической терапии контроль за свертывающей системой крови (тромбоэластограмма, концентрация фибриногена, уровень АТ-III, тромбиновое и протромбиновое время) осуществляется через день.

Наш опыт показывает, что акушерская тактика ведения беременных с ТЭЛА зависит от тяжести состояния больных и срока беременности. При возникновении ТЭЛА в I триместре беременности после проведенного лечения беременность следует прервать, в связи с тяжелым состоянием больной, облучением плода в период эмбриогенеза во время рентгенологических исследований и необходимостью предстоящей

длительной антикоагулянтной терапии матери в случае пролонгирования беременности, которая может также вызвать осложнения при длительном применении, даже если доза не превышает терапевтический уровень. До медицинского аборта больной должен быть имплантирован кава-фильтр с целью профилактики рецидива ТЭЛА.

При возникновении ТЭЛА во II–III триместрах, как и в случае ТГВ, вопрос о возможности дальнейшего пролонгирования беременности должен решаться индивидуально, в зависимости от состояния беременной и жизнеспособности плода. В случае успешного лечения ТЭЛА при удовлетворительном состоянии больных беременность может быть сохранена при условии жизнеспособности плода. При тяжелом состоянии беременной, а также при прогрессирующем ухудшении функционального состояния плода, несмотря на проводимое лечение, беременность следует прервать.

При родоразрешении пациенток, перенесших ТЭЛА при беременности, в задачи врача входят: избежать декомпенсации сердечно-легочной недостаточности, которая в той или иной степени имеется у данного контингента больных, предотвратить рецидив ТЭЛА и уменьшить неблагоприятные последствия перенесенного венозного тромбоза и легочной эмболии. Действуя в интересах матери и выбирая наиболее щадящий метод родоразрешения, необходимо, кроме того, стремиться обеспечить рождение живого плода, перенесшего внутриутробную гипоксию.

При составлении плана ведения родов надо учитывать тяжесть состояния беременной, был ли установлен кава-фильтр с целью профилактики рецидива ТЭЛА в родах и послеродовом периоде, а также наличие акушерской и другой экстрагенитальной патологии.

Наш опыт показывает, что при тяжелом состоянии беременной после перенесенной ТЭЛА родоразрешение должно быть произведено оперативно, путем операции кесарева сечения. Показанием к кесареву сечению является также отсутствие у больной кава-фильтра (не установлен по каким-либо причинам). В таком случае вслед за кесаревым сечением должна быть выполнена пликация нижней полой вены механическим швом для профилактики рецидива ТЭЛА в послеродовом периоде. Кроме того, показанием к оперативному родоразрешению является сочетание экстрагенитальной и акушерской патологии (пожилой возраст первородящей, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, преэклампсия и т.д.).

При удовлетворительном состоянии больных, когда с момента возникновения ТЭЛА до родов прошло более 1 мес и стабилизировались

гемодинамические показатели, при наличии установленного кава-фильтра роды могут быть проведены через естественные родовые пути. При этом следует широко применять анальгетики и спазмолитики, может быть выполнена спинальная анестезия, следует продолжать дезагрегантную терапию и эластическую компрессию обеих нижних конечностей. Кроме того, необходим постоянный кардиомониторный контроль за состоянием плода. Для облегчения потужного периода целесообразно произвести перинеотомию. Обязательным мероприятием является также проведение профилактики кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах.

Правильно выбранная тактика родоразрешения позволяет избежать декомпенсации деятельности сердца и легких и в большинстве случаев обеспечивает рождение жизнеспособного плода, несмотря на перенесенную гипоксию.

При возникновении ТЭЛА во время родов неотложная терапия включает эндотрахеальную интубацию, искусственную вентиляцию легких 100% кислородом, быструю инфузию жидкостей для достижения высокого венозного давления и увеличения венозного возврата. Роженице показано экстренное родоразрешение, которое проводится в зависимости от акушерской ситуации: кесарево сечение в первом периоде родов или родоразрешение через естественные родовые пути путем наложения акушерских щипцов или экстракции плода за тазовый конец во втором периоде.

Гепаринотерапия по 5000 ЕД подкожно каждые 12 ч может быть продолжена и в родах при наличии признаков выраженной гиперкоагуляции и активации внутрисосудистого свертывания крови. Контроль состояния системы гемостаза при этом предполагает определение, по крайней мере, каждые 4–6 ч АЧТВ, особенно перед началом каких-либо инвазивных процедур. Отмена гепарина должна осуществляться с учетом состояния свертывающей системы крови.

Возможна также тактика прекращения гепаринотерапии за 6 ч до ожидаемых родов с созданием на время родов «терапевтического окна». Учитывая короткий период полураспада НФГ, уровень АЧТВ к моменту родоразрешения обычно нормализуется (Bonnar J., 1981; Olivero J.F. et al., 1987; Tengborn L. et al., 1989). У пациенток, получавших гепарин во время родов, после родов через естественные родовые пути может отмечаться повышенная кровоточивость из разрывов или разреза промежности. Родильницы, родившие без повреждения мягких родовых путей, обычно не имеют повышенной кровопотери. Во время операции кесарева сечения отмечается более выраженное кровотечение в месте разреза.

В послеродовом периоде гепаринотерапию рекомендуют возобновить через 4–6 ч после родов или через 8 ч после операции кесарева сечения. Всем пациенткам, перенесшим при беременности ТЭЛА, в послеродовом периоде должна быть возобновлена гепаринотерапия, так как большинство факторов риска тромбообразования остаются, а перенесенные роды могут вызвать активизацию тромботического процесса.

Отсутствие плода позволяет расширить антикоагулянтную терапию. Длительность назначения НМГ в послеродовом периоде должна составлять от 1–2 до 6 нед, после чего необходим перевод на АНД. Наблюдение за такими больными в амбулаторных условиях проводят ангиохирург и кардиолог, которые определяют длительность антикоагулянтной терапии и осуществляют ее надлежащий контроль. Помимо антикоагулянтной в послеродовом периоде должна быть продолжена дезагрегантная терапия, а также эластическая компрессия нижних конечностей в течение 1,5–2 лет, ограничение физической нагрузки (подъем тяжестей, длительную ходьбу, бег, прыжки, подъемы по лестнице) и длительного пребывания в вынужденном положении (длительное сидение, стояние).

Амбулаторное наблюдение у кардиолога и хирурга необходимо продолжать и в отдаленном периоде после ТЭЛА. Снятие с диспансерного учета таких больных является ошибкой, так как без регулярно проводимых курсов реабилитации резко возрастает опасность рецидива заболевания. Всем больным, перенесшим ТЭЛА, необходим индивидуальный подбор контрацептивов. Гормональная контрацепция противопоказана. Рекомендуются тщательное обследование, включая исследование системы гемостаза, перед планированием беременности.

# Глава 4

---

## Особенности гистологического исследования и электронной микроскопии плаценты у пациенток с венозными тромбозомболическими осложнениями

По данным некоторых исследователей, в основе патологии гибели плода у пациенток с наследственной и приобретенной формами тромбофилии лежит тромбоз сосудов трофобласта или плаценты (Макаров О.В. и др., 2000). По данным Н.В. Долгушиной (2002), при отсутствии адекватной терапии у беременных с АФС на первый план выходит поражение плаценты. При ультразвуковой плацентографии отмечается патология плаценты в виде преждевременного ее созревания (11,8%), кальциноза (16,6%), признаков плацентита (47%) и маловодия (29,4%). Перинатальные потери чаще встречаются у больных с врожденной или приобретенной тромбофилией: у 38,0% беременных, по сравнению с 16,0% пациенток с возникшими венозными

тромбозами, у которых не была выявлена врожденная тромбофилия или АФС.

Известно, что акушерская патология является одним из клинических критериев для постановки диагноза АФС и среди различных патологических состояний, которые могут сопутствовать беременности, для АФС характерны: внутриутробная гибель плода, рецидивирующие спонтанные аборт, синдром задержки роста плода, рано возникающая преэклампсия. По данным некоторых авторов, по-видимому, основной причиной осложнений беременности являются патологические изменения в сосудах миометрия, главным образом в мышечном и децидуальных сегментах спиральных артерий в области плацентарной площадки, которые приводят к нарушению кровоснабжения плаценты, вплоть до ее некроза, задержке роста самой плаценты, возникновению в ней инфарктов, что, в свою очередь, может приводить к плацентарной недостаточности (Милованов А.П., 1999). В литературе описаны результаты гистологического исследования плацент больных с венозными тромбозами, развившимися на фоне АФС, при этом обнаружены участки фибриноидных ворсин, их дегенерация, потеря клеточной структуры, уменьшение васкуляризации хориона, вплоть до развития в межворсинчатом пространстве участков фибриноидного некроза (Керчелаева С.Б., Макаров О.В., Озолия Л.А. и соавт., 1999).

С другой стороны, предполагаемым механизмом тромбозов является уменьшенная выработка продукции простациклина, обуславливающая вторичные механизмы риска невынашивания беременности. Так, дефицит простациклина может приводить к гипертонусу матки и ее повышенной сократительной активности, обуславливая прерывание беременности, кроме того, предрасполагая к децидуальной васкулопатии и тромбозам.

Потеря плода у пациенток с врожденной или приобретенной тромбофилией может наступить в любые сроки беременности, но несколько чаще она встречается во II и III триместрах. Кроме того, описано развитие ТЭО у новорожденного от матери с АФС, что свидетельствует о возможности трансплацентарной передачи АФЛ (Керчелаева С.Б., Макаров О.В., 2005). Для более глубокого изучения патологических процессов, которые происходят в системе мать–плацента–плод, нами было также произведено исследование плацент.

Все плаценты у обследованных нами пациенток подвергались гистологическому исследованию, а у 90 пациенток было произведено электронно-микроскопическое исследование плаценты. Плаценты были подразделены на две группы. В 1-ю группу мы включили 41 плаценту от

пациенток с возникшими при беременности венозными тромбозами, у которых были выявлены повышенный уровень АФЛ и/или генетическая патология системы гемостаза. Во 2-ю группу вошли 29 плацент, полученных от пациенток, имевших венозные тромбозы при беременности, у которых уровень антител к фосфолипидам был нормальным и отсутствовала генетическая патология системы гемостаза. Кроме того, в качестве контроля мы исследовали 20 плацент от пациенток с физиологическим течением беременности и родов. Все плаценты были тщательно осмотрены, измерены и взвешены (без оболочек и пуповины). Масса плацент колебалась от 150,0 г до 330,0 г и в среднем составила  $263,2 \pm 28,4$  г у пациенток без АФЛ, что достоверно выше, чем у пациенток с АФЛ, у которых масса плацент колебалась от 134,0 г до 300,0 г и в среднем составила  $129,3 \pm 14,7$  г ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе масса плацент колебалась от 200,5 г до 436,7 г и средняя масса плацент составила  $388,4 \pm 35,1$  г, что достоверно выше, чем в группе пациенток с ТЭО при беременности ( $p < 0,05$ ).

Далее мы разделили 1-ю группу, состоящую из 41 плаценты, полученных от пациенток с ВТЭО на фоне АФС или врожденной тромбофилии, на две подгруппы: в Ia подгруппу были включены 15 плацент доношенных новорожденных без признаков гипотрофии, в Ib подгруппу — 26 плацент новорожденных с гипотрофией. В Ia подгруппе размеры плаценты не превышали  $26,0 \times 22,0 \times 2,5$  см, плаценты имели темно-красный цвет, а участки инфарктов отмечались в краевых зонах лишь в 8 случаях при микроскопическом (гистологическом) исследовании плаценты. Однако при электронно-микроскопическом изучении состояния кровеносных капилляров этих плацент отмечались признаки, свидетельствующие о структурных и функциональных нарушениях обменного звена микроциркуляции. В капиллярах регистрировались типичные для гипоксии признаки снижения транспортной активности эндотелия: изменения рельефа люминальной плазмоллемы, микроплазматоз (рис. 4.1). Появление значительного числа молодых гемокапилляров, вероятно, следует рассматривать как компенсаторное явление в ответ на гипоксию. Состояние стромы терминальных ворсин подверглось следующим изменениям: отек интерстиция, увеличение частоты встречаемости активных макрофагов и тучных клеток. Выявлено зрелое ворсинчатое древо, хорошо васкуляризованное, в терминальных ворсинках было выявлено развитие синцитиокапиллярных мембран, кроме того, отмечалось широкое отечное межворсинчатое пространство и скопление в нем эритроцитов. На отдельных участках были отмечены небольшие отложения старого фибриноида.

При макроскопическом исследовании плацент 16 подгруппы, куда вошли плаценты новорожденных с явлениями гипотрофии, выявлены достоверно меньшие их размеры — не более 17,0×18,0×2,0 см. Кроме того, в 6 наблюдениях, где имело место преждевременное родоразрешение по медицинским показаниям, в связи с ухудшением функционального состояния плода выявлены участки истончения плацентарной ткани различной локализации и участки с повреждениями плаценты серого и белого цвета. На 25–30% своей площади плаценты имели старые и свежие инфарктные поражения. Электронно-микроскопическая картина микроплазматоза в просвете кровеносного капилляра представлена на рис. 4.1.

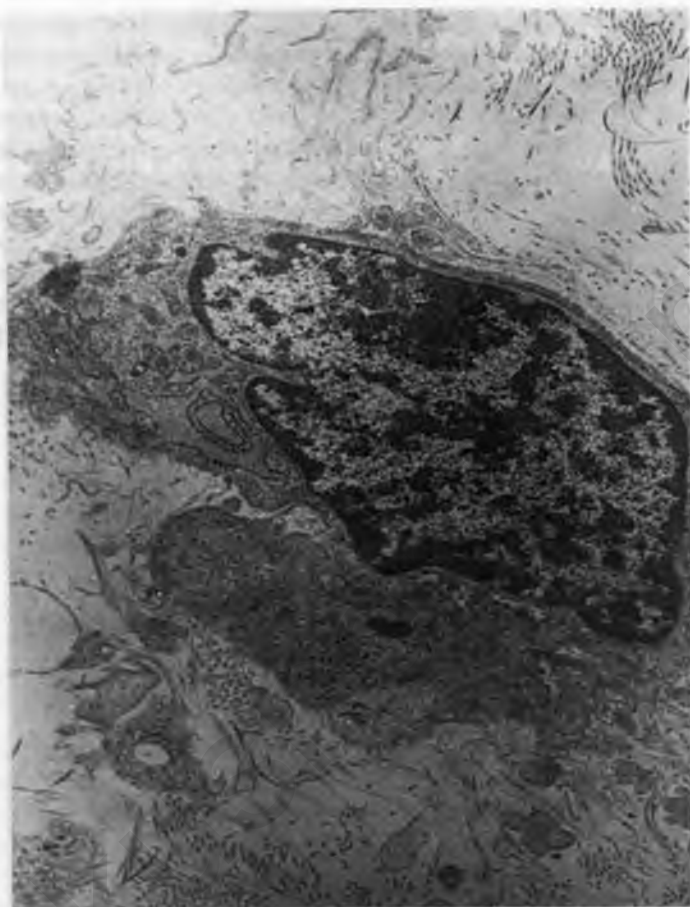


**Рис. 4.1.** Электронно-микроскопическая картина микроплазматоза в просвете кровеносного капилляра (×7000)

При электронно-микроскопическом исследовании было обнаружено следующее: в большинстве капилляров регистрировались явления снижения транспортной активности эндотелия, что проявлялось изменением рельефа люминальной плазмоллемы, редукцией пиноцитозных везикул, повышением осмиопиноцитозных везикул, а также повышением осмиофилии цитоплазмы эпителиоцитов (рис. 4.2). Последнее явление, помимо угнетения транспортных процессов, сопряжено с более активным развитием в эндотелии фибриллярных структур.

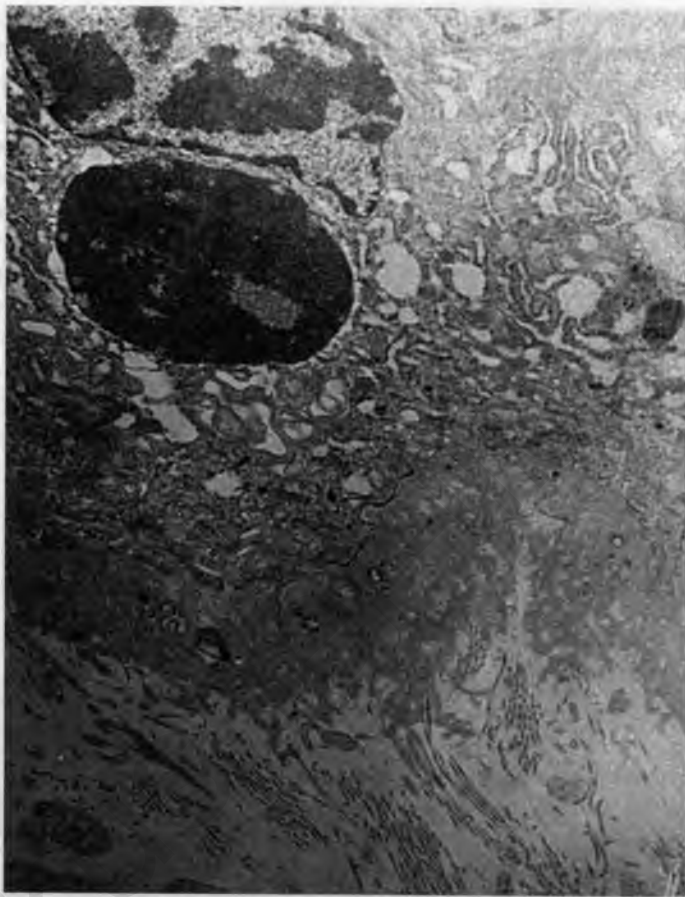
Нарушение артериального кровотока проявлялось резким увеличением количества кровеносных капилляров с закрытым просветом, аг-





**Рис. 4.2.** Электронно-микроскопическая картина изменения рельефа люминальной плазмоллемы, редукция пиноцитозных везикул, микроплазматоза в просвете кровеносного капилляра ( $\times 7000$ )

регацией эритроцитов, сладж-синдромом, адгезией форменных элементов крови к эндотелиальному пласту (рис. 4.3). Отмечалось большое количество сосудов с толстой эндотелиальной выстилкой, которые отличались активным развитием органелл и цитоскелета при низком уровне активности транспортных систем. Проявления микроплазматоза мы расценивали как гипоксическое состояние, переживаемое клеткой. В аспекте оценки состояния сосудистого звена гематоплацентарного барьера необходимо отметить также изменения конструкции



**Рис. 4.3.** Электронно-микроскопическая картина агрегации эритроцитов, сладж-синдрома, адгезии форменных элементов крови к эндотелиальному пластику в просвете кровеносного капилляра ( $\times 10\ 000$ )

субэпителиального компонента капиллярной стенки. Характерны для плацент данной подгруппы пациенток также формирование вокруг эндотелия сосудов сплошного перичитарно-фибрилярного окружения и возникновение дополнительного фибриллярно-клеточного футляра, усугубляющего снижение уровня гемокapиллярного обмена. Состояние стромы терминальных ворсин также подверглось существенным изменениям. Характерными изменениями для плацент данной подгруппы были отек интерстиция, дистрофические изменения соединительнот-

канных клеток (вакуолизация цитоплазмы, редукция органелл, активизация лизосомального комплекса), наличие большого количества активных макрофагов и тучных клеток (рис. 4.4).

Электронно-микроскопический анализ эпителиального покрова ворсин показал отекающие, слабо васкуляризированные ворсинки, окруженные только монослоем плоских клеток на значительных по площади участках, а также генерализованные ворсинчатые аномалии, в частности, незрелость ворсин, скопление эритроцитов в межворсинчатом пространстве. Отмечены были и явления дистрофии в клетках цитотрофобласта с утолщением его базальной мембраны, присутствовали и клетки синцитиотрофобласта, подвергшиеся баллонной вакуолизации (рис. 4.5).

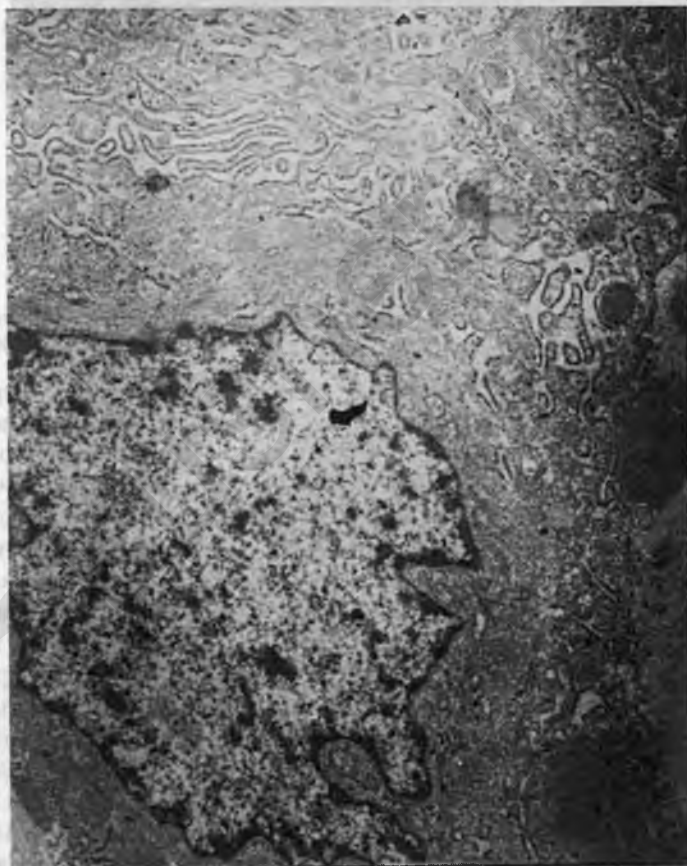
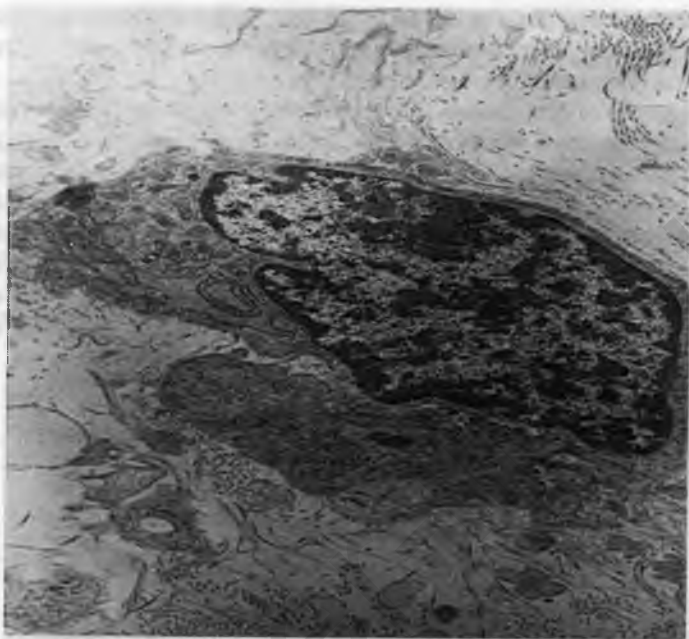


Рис. 4.4. Электронно-микроскопическая картина внутриклеточного отека синцитиотрофобласта (изменение контура клетки),  $\times 10\ 000$



**Рис. 4.5.** Электронно-микроскопическая картина баллонной вакуолизации клеток синцитиотрофобласта, гигантские синцитиальные клетки ( $\times 10\,000$ )

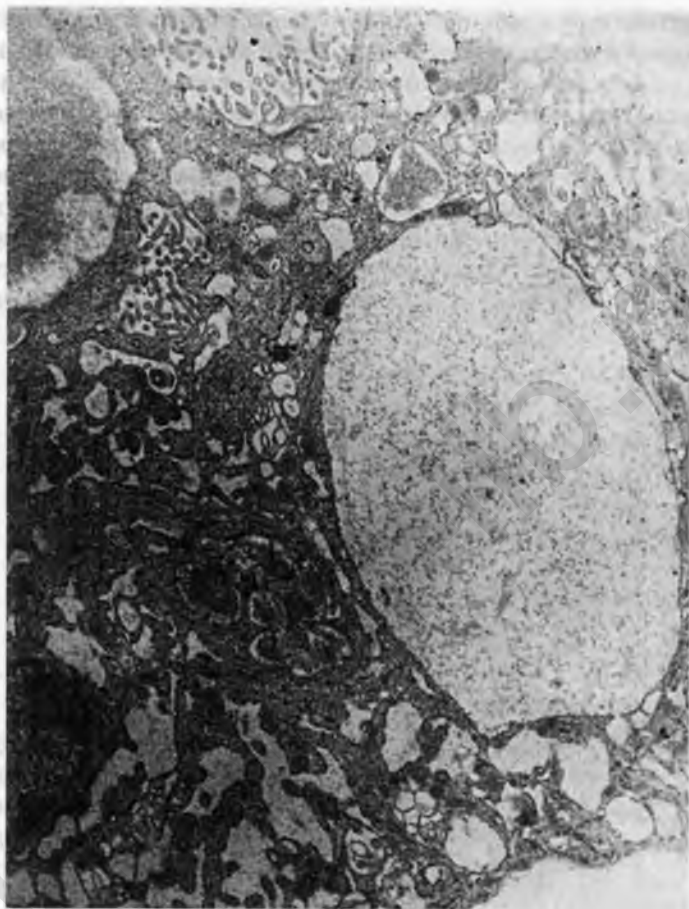
Электронно-микроскопическому исследованию были подвергнуты и плаценты пациенток второй группы, у которых, несмотря на возникновение венозных тромбозов при беременности, нам не удалось выявить повышенный уровень антител к фосфолипидам или генетическую патологию системы гемостаза. Эти плаценты также была подразделены на две подгруппы: во IIa подгруппу вошли 20 плацент от родильниц, родивших доношенных детей, во IIб подгруппу — 9 плацент от родильниц, родивших детей с явлениями гипотрофии. Во IIa подгруппе размеры плацент не превышали  $26,0 \times 21,0 \times 3,1$  см, ткань плацент имела темно-красный цвет, при макроскопическом исследовании констатированы единичные участки старых инфарктов. Во IIб подгруппе плаценты были достоверно меньших размеров ( $p < 0,05$ ):  $18,0 \times 17,5 \times 2,0$  см, а на площади, занимающей примерно 10–15% паренхимы плаценты, выявлены участки со старыми и/или свежими инфарктными поражениями.

Анализ результатов исследований в обеих подгруппах II группы показал, что в кровеносных капиллярах отмечались признаки, свидетельствующие о структурных и функциональных нарушениях обменного звена микроциркуляции. В гемокапиллярах регистрировалось сниже-

ние транспортной активности эндотелия за счет агрегации эритроцитов и адгезии форменных элементов крови к эндотелиальному пласту. Состояние стромы терминальных ворсин подверглось следующим изменениям: отек интерстиция, увеличение частоты встречаемости активных макрофагов и тучных клеток. Отмечалось зрелое ворсинчатое древо, хорошо васкуляризированное, с широким межворсинчатым пространством. При исследовании эпителиального покрова ворсин выявлены следующие изменения: скопление эритроцитов в межворсинчатом пространстве, явления дистрофии в клетках цитотрофобласта и утолщение его базальной мембраны (рис. 4.6). На отдельных участках были отмечены небольшие отложения старого фибриноида.



**Рис. 4.6.** Электронно-микроскопическая картина скопления эритроцитов в межворсинчатом пространстве, дистрофии клеток цитотрофобласта, утолщения базальной мембраны ( $\times 5000$ )



**Рис. 4.7.** Электронно-микроскопическая картина скопления эритроцитов в межворсинчатом пространстве, выход эритроцитов в трофобласт ( $\times 5000$ )

Для сравнения нами были подвергнуты электронно-микроскопическому исследованию 20 плацент пациенток с физиологическим течением беременности и родов (контрольная группа). При электронно-микроскопическом изучении состояния кровеносных сосудов отмечались следующие характерные признаки: в гемокапиллярах регистрировались единичные элементы агрегации эритроцитов и адгезии форменных элементов крови к эндотелиальному пласту. В строме терминальных ворсин были выявлены слабо выраженный отек интерстиция, активные единичные макрофаги и тучные клетки, а также хорошо

васкуляризированное зрелое ворсинчатое древо. При исследовании эпителиального покрова ворсин были отмечены следующие изменения: единичные скопления эритроцитов в межворсинчатом пространстве, на отдельных участках — небольшие отложения фибриноида.

Таким образом, результаты электронно-микроскопического анализа плацент в основной группе по сравнению с контрольной свидетельствовали о глубокой перестройке плаценты, и наиболее частыми изменениями при этом были очаги инфарктов, тромбозы различной степени выраженности и давности (агрегация эритроцитов, сладж-феномен, адгезия форменных элементов крови к эндотелиальному пласту). Отмечались выраженные изменения структуры стенки артериальных и артериолярных сосудов, дистрофические изменения в эндотелии и гладких миоцитах, которые сопровождалась трансформацией эластических мембран и глубокими изменениями строения сосудистой стенки, недостаточностью сосудисто-синцитиальной мембраны, гиповаскуляризацией, ворсинчатым отеком, генерализованными ворсинчатыми аномалиями, незрелостью ворсин (рис. 4.7). Все эти изменения в плаценте были более выражены у родильниц с высоким уровнем АФЛ и наличием генетической патологии системы гемостаза.

# Глава 5

---

## Клиническая характеристика новорожденных от матерей с венозными тромбоэмболическими осложнениями

### НОВОРОЖДЕННЫЕ ОТ МАТЕРЕЙ С ТРОМБОФЛЕБИТОМ ПОВЕРХНОСТНЫХ ВЕН

Большинство новорожденных (88,5%) у наблюдаемых нами 260 пациенток, перенесших тромбофлебит поверхностных вен при беременности, родились в удовлетворительном состоянии, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов (табл. 5.1), а 11,5% — в состоянии асфиксии, причем один новорожденный — с оценкой по шкале Апгар 3/4 балла. В дальнейшем после проведенной терапии состояние всех новорожденных улучшилось.

Масса новорожденных колебалась от 2300 до 4800 г, но большинство из них (65,4%) имели массу от 3000 до 4000 г. Массу менее 3000 г имели 11,5% новорожденных, тогда как крупным (с массой более 4000 г) родился каждый пятый новорожденный.



**Таблица 5.1.** Характеристика новорожденных от матерей, перенесших при беременности тромбофлебит поверхностных вен (своевременные роды)

№ п/п	Показатели	Частота, %
1	Оценка по шкале Апгар (баллы)	
	• 7–8	88,5
	• 5–6	11,5
	• 3–4	0,4
2	Масса при рождении, г	
	• 2000–2500	7,7
	• 2501–3000	3,8
	• 3001–3500	34,6
	• 3501–4000	30,8
	• 4001–4500	19,2
	• 4501–5000	3,8
3	Заболевания в раннем неонатальном периоде	5,0
	• постгипоксические неврологические нарушения	1,2
	• внутриутробная инфекция	3,8
4	Аномалии развития	1,2
	• омфалоцеле	0,4
	• синдактилия	0,4
	• гемангиома	0,4
		0,4

Неврологические расстройства в виде нарушений мозгового кровообращения были следствием хронической внутриутробной гипоксии. Среди пороков развития присутствовали синдактилия, омфалоцеле и гемангиома (каждый из них в единичном наблюдении), в связи с чем новорожденные были переведены в детскую больницу. Остальные дети вместе с матерями были выписаны из родильного отделения домой.

## НОВОРОЖДЕННЫЕ ОТ МАТЕРЕЙ С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН

Под нашим наблюдением находились 210 беременных, перенесших ТГВ при беременности, у 40 из них роды произошли преждевременно. Из новорожденных, родившихся преждевременно, большинство (30 из 40) были в удовлетворительном состоянии, с оценкой по Апгар 7/8 баллов, за исключением 10 детей, родившихся в асфиксии, с оценкой по Апгар от 3/4 до 5/6 баллов при сроках гестации от 31 до 34 нед. К сожалению, половина из этих новорожденных погибли в раннем неонатальном периоде. Причины гибели — нарушения мозгового кровообращения в результате перенесенной гипоксии, пневмопатия, недоношенность, внутриутробная инфекция.

При сроке беременности 38–40 нед родили 170 беременных, перенесших при беременности ТГВ. Хроническая гипоксия плода отмечена у 65 из 170 больных, что, безусловно, явилось следствием нарушения маточно-плацентарного кровообращения у больных с тромбозом тазовых вен. В свою очередь, длительное пребывание плода в состоянии гипоксии привело к отставанию внутриутробного роста — гипотрофия плода была диагностирована в 45 случаях из 170. Сведения о 170 доношенных новорожденных, родившихся от матерей, перенесших при беременности ТГВ, представлены в табл. 5.2.

**Таблица 5.2.** Характеристика новорожденных от матерей с тромбозом глубоких вен ( $n=170$ )

№ п/п	Показатели	Частота, %
1	Оценка по шкале Апгар (баллы)	
	• 7–8	82,3
	• 5–6	11,8
	• 3–4	5,9
	• 0–2	–
2	Масса, г	
	• 2500–3000	52,9
	• 3001–3500	26,5
	• 3501–4000	14,7
	• 4001–4500	5,9
• 4501–5000	–	
3	Заболевания в раннем неонатальном периоде	
	• неврологические нарушения • внутриутробная инфекция	8,8 17,6
4	Аномалии развития	1,8

Таким образом, большинство новорожденных (см. табл. 5.2) родились в удовлетворительном состоянии. В состоянии асфиксии родились 17,7% новорожденных, из них у 5,9% имела место тяжелая асфиксия (оценка по шкале Апгар 3–4 балла), потребовавшая интенсивной терапии в отделении детской реанимации, однако 5 (2,9%) новорожденных погибли в первые сутки после рождения. Причиной ранней неонатальной гибели явились множественные пороки развития — у 3 из 5. Патологоанатомически у одного из них констатированы пороки сердечно-сосудистой, мочевыделительной и костно-суставной систем. Кроме того, пороки развития имели еще 2 новорожденных: в одном случае — патология кишечника, вызвавшая кишечную непроходимость, во втором случае — дисплазия тазобедренного сустава. Новорожденный с кишечной непроходимостью был переведен в детскую больницу для оперативного лечения. Причинами гибели еще 2 новорожденных стали

постгипоксические неврологические нарушения в сочетании с внутриутробной инфекцией.

Масса новорожденных от матерей, перенесших ТГВ при беременности, варьировала от 2500 до 4000 г. Причем заслуживает внимания тот факт, что 52,9% новорожденных имели массу от 2500 до 3000 г. С массой от 3000 до 4000 г родились всего 41,2% детей, а крупных новорожденных, с массой более 4000 г было всего 5,9%, что свидетельствует о достоверно большей частоте встречаемости плацентарной недостаточности у больных, перенесших при беременности ТГВ, по сравнению с беременными, перенесшими тромбофлебит поверхностных вен.

Также мы отметили большую частоту встречаемости у данного контингента новорожденных неврологических расстройств (8,8% против 1,2%) по сравнению с новорожденными от матерей с тромбофлебитом поверхностных вен при беременности. Безусловно, неврологические расстройства стали следствием перенесенной хронической внутриутробной гипоксии. Данные новорожденные были переведены для дальнейшего лечения в детскую больницу.

## НОВОРОЖДЕННЫЕ ОТ МАТЕРЕЙ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Под нашим наблюдением находились 20 пациенток, перенесших при беременности ТЭЛА. Действуя в интересах матери и выбирая наиболее щадящий метод родоразрешения, мы стремились также обеспечить рождение живого плода, перенесшего тяжелую гипоксию. У наших больных к моменту родоразрешения тяжелой венозной патологии сопутствовали: преэклампсия средней степени тяжести — в 3 случаях, порок сердца — в 1 случае, анемия — в 6 случаях, хроническая артериальная гипертензия — в 2 случаях. Иначе говоря, у каждой беременной к основному заболеванию присоединялись еще 1–2 других. Имеющаяся тяжелая патология матери, безусловно, отразилась на состоянии плода. Так, к моменту родов хроническая гипоксия плода была констатирована у 14 беременных из 20, а еще у 4 имел место также и СЗРП. В связи с тяжелым состоянием после перенесенной ТЭЛА, у 4 пациенток возникли показания к экстренному родоразрешению при сроке беременности 32–33 нед, и родоразрешение было произведено путем кесарева сечения.

Сведения о новорожденных, родившихся от матерей, перенесших во время беременности ТЭЛА, представлены в таблице 5.3.

**Таблица 5.3.** Характеристика новорожденных от матерей, перенесших тромбоэмболию легочной артерии при беременности ( $n=20$ )

№ п/п	Показатели	Частота, %
1	Оценка по шкале Апгар (баллы)	
	• 7–8	70,0
	• 5–6	10,0
	• 3–4	20,0
	• 0–2	–
2	Масса, г	
	• 1000–1500	10,0
	• 1501–2000	10,0
	• 2001–2500	–
	• 2501–3000	10,0
	• 3001–3500	50,0
	• 3501–4000	20,0
• 4000–4500	–	

В состоянии асфиксии (см. табл. 5.3) родились 30% новорожденных, из них 20% были недоношенных, все они родились путем кесарева сечения. К сожалению, 2 недоношенных новорожденных, с массой 1200 и 1300 г, перенесшие тяжелую внутриутробную гипоксию, погибли в первые сутки после рождения. Масса доношенных новорожденных колебалась от 2900 до 3900 г. Крупных новорожденных, с массой более 4000 г, не было.

Таким образом, при возникновении ТЭЛА ухудшается не только состояние матери, но и ее плода. Как показывают наши исследования, длительное нахождение плода в состоянии хронической гипоксии может тяжело отразиться на его здоровье и лишить его жизнеспособности после рождения.

## **НОВОРОЖДЕННЫЕ ОТ МАТЕРЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ И ПРИОБРЕТЕННЫМИ ФОРМАМИ ТРОМБОФИЛИИ**

Аутоиммунный процесс с образованием АФЛ и наличие генетической патологии системы гемостаза могут быть причинами осложнения течения беременности, родов, послеродового периода, а также нарушений развития плода и новорожденного. Успехи в лечении наследственной и приобретенной форм тромбофилии позволили женщинам иметь детей. По данным В.М. Сидельниковой (2000), при адекватной терапии 82,3% женщин смогли родить жизнеспособных детей, а по данным М.Г. Гиневской и А.Д. Макацария — 98,8% (2002).

На сегодняшний день широко обсуждается возможность трансплацентарного перехода антител к фосфолипидам. Согласно исследованиям некоторых авторов (Бондарь О.Е. и соавт., 1996), АФЛ могут приводить к неонатальной патологии, а также к множественным плацентарным сосудистым тромбозам и диссеминированному тромбозу у новорожденных. Как у взрослых, так и у детей описано развитие вторичного и первичного АФС. Однако диагностические критерии у детей пока не разработаны. В целом клиническая картина АФС у детей не отличается от картины у взрослых (Насонов Е.Л. и соавт., 1995). Возможно развитие тромбоза мозговых артерий, ТГВ голени, артериальные и венозные тромбозы различных органов, включая почки, надпочечники, легкие и сердце, а также возможна тромбоцитопения (Lee T. et al., 2001).

Нередко первые проявления АФС развиваются на фоне инфекции, например, ветряной оспы, гепатита С, инфекционного мононуклеоза, инфекции парвовирусом В19. Описано несколько случаев катастрофического АФС и неонатального тромбоза, связанного с трансплацентарной передачей АФЛ от матери к плоду (von Landenberg P. et al., 2003). По данным Е.Л. Насонова и соавт. (1995), наиболее частыми проявлениями АФС были венозные тромбозы, а также малые признаки АФС, такие как тромбоцитопения, поражение клапанов сердца и сетчатое ливедо. Эти данные свидетельствуют о необходимости разработки критериев диагностики АФС у детей. Ознакомившись с данной литературой, мы также решили провести исследование пуповинной крови у новорожденных, родившихся от матерей с наличием в крови АФЛ.

Среди обследованных нами пациенток с развившимися ВТЭО наличие врожденной тромбофилии и/или АФС было выявлено в 55,3% наблюдений. В группе с подтвержденной тромбофилией беременность закончилась родами у 76,3% пациенток, в том числе своевременными были роды у 55,2% и преждевременными — у 21,0% обследованных. В то же время, в группе пациенток с развившимися ВТЭО при беременности, у которых не была выявлена врожденная тромбофилия или АФС, беременность закончилась родами достоверно чаще — у 80,9% пациенток ( $p < 0,05$ ), из них своевременными — в 73,8%, преждевременными — в 7,1% наблюдений.

В группе с врожденной тромбофилией или АФС средняя оценка по шкале Апгар составила на 1-й минуте жизни  $6,3 \pm 0,4$  баллов, на 5-й минуте —  $7,1 \pm 0,4$  баллов. В группе без тромбофилии или АФС оценка новорожденных по шкале Апгар была несколько выше: на

1-й минуте жизни составила  $8,4 \pm 0,5$  баллов, на 5-й минуте —  $8,9 \pm 0,6$  баллов ( $p > 0,05$ ). В то же время, в контрольной группе оценка по Апгар составила  $9,6 \pm 0,6$  баллов, что было достоверно выше, чем у пациенток с развившимися при беременности венозными тромботическими осложнениями на фоне врожденной тромбофилии или АФС ( $p < 0,05$ ) (рис. 5.1, см. цв. вклейку).

При изучении массо-ростовых показателей у новорожденных были также выявлены некоторые различия между группами, которые все же оказались статистически незначимыми. Так, в группе пациенток с подтвержденной тромбофилией масса недоношенных новорожденных в среднем составила  $1200 \pm 25$  г, тогда как в группе без тромбофилии —  $1300 \pm 30$  г ( $p > 0,05$ ). Масса доношенных детей из группы матерей с тромбофилией в среднем составила  $3200 \pm 30$  г, а в группе без тромбофилии —  $3350 \pm 40$  г ( $p > 0,05$ ). Рост новорожденных от матерей с врожденной тромбофилией и/или АФС в среднем составил  $48,5 \pm 3,2$  см, тогда как рост новорожденных от матерей без подтвержденной тромбофилии в среднем составил  $50,1 \pm 4,1$  см ( $p > 0,05$ ).

Ранний неонатальный период протекал без осложнений всего у 42,8% новорожденных, родившихся от матерей, перенесших ВТЭО при беременности. При этом заслуживает внимания тот факт, что у новорожденных от матерей, у которых была подтверждена тромбофилия, ранний неонатальный период протекал без осложнений всего у 6,3% детей, тогда как новорожденных от матерей без подтвержденной врожденной тромбофилии и/или АФС было достоверно больше — 36,5% наблюдений ( $p < 0,05$ ). Также достоверно различались группы новорожденных от матерей с тромбофилией или без нее и по частоте заболеваний в раннем неонатальном периоде: в 37,9% и 14,7% наблюдений соответственно ( $p < 0,05$ ). Аномалии развития также достоверно чаще встречались у новорожденных от матерей с наследственными и приобретенными формами тромбофилии: 17,2% и 5,8% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Перинатальные потери в группе с подтвержденной тромбофилией составили 68,9%, куда вошли случаи антенатальной и ранней неонатальной смертности у недоношенных, случаев интранатальной гибели плодов у обследованных нами пациенток не было. Причинами перинатальных потерь были глубокая недоношенность, внутриутробная инфекция, внутрижелудочковые кровоизлияния, болезнь гиалиновых мембран, на фоне тяжелой экстрагенитальной патологии у матери. В группе пациенток, перенесших ВТЭО без подтвержденной тромбофилии, перинатальных потерь не было.

Далее мы решили провести обследование новорожденных на наличие у них антител к фосфолипидам, которые могли проникнуть к ним через плаценту от матери или, может быть, выработались в ответ на антигены, поступающие через плаценту. Нами было обследовано на наличие антител к кардиолипинам и  $\beta_2$ -ГП-1 54 новорожденных: 19 — от матерей с повышенным уровнем АФЛ и антител к фосфолипидсвязывающим белкам, 15 — от матерей с нормальным уровнем АФЛ и фосфолипидсвязывающим белкам и 20 — новорожденных от матерей контрольной группы. Полученные нами результаты продемонстрировали следующее.

У всех 19 новорожденных от матерей с повышенным уровнем антител к фосфолипидам и фосфолипидсвязывающим белкам средний уровень антител к кардиолипину IgG-АКЛ составил  $10,2 \pm 2,6$  GPL, в то время как средний уровень этих же антител у 15 новорожденных от матерей с нормальным уровнем АФЛ и антител к фосфолипидсвязывающим белкам —  $2,7 \pm 0,6$  GPL ( $p < 0,05$ ). У новорожденных контрольной группы уровень антител к кардиолипину IgG-АКЛ составил  $2,0 \pm 0,1$  GPL, то есть имел статистическое различие только с новорожденными от матерей с циркулирующими АФЛ в крови и не отличался от такового у новорожденных от матерей без АФЛ. Вместе с тем средний уровень АКЛ IgM-АКЛ у обследованных нами новорожденных достоверных различий не имел: у новорожденных от матерей с АФЛ-IgM данный уровень составил  $1,01 \pm 0,3$  MPL, в то время как уровень аналогичных антител у 15 новорожденных от матерей с нормальным уровнем АФЛ и антител к фосфолипидсвязывающим белкам —  $1,3 \pm 0,3$  MPL, а в контрольной группе новорожденных —  $1,0 \pm 0,1$  MPL ( $p > 0,05$ ) (рис. 5.2, см. цв. вклейку).

Результаты исследования пуповинной крови на наличие антител к  $\beta_2$ -ГП-1 ( $\beta_2$ -ГП-1 IgG и IgM) были следующими (рис. 5.2, см. цв. вклейку). Средний уровень антител к  $\beta_2$ -ГП-1-IgG у новорожденных от матерей с подтвержденной циркуляцией аФЛ  $\beta_2$ -ГП-1-IgG составил  $3,1 \pm 0,3U$ , а  $\beta_2$ -ГП-1-IgM —  $1,7 \pm 0,2U$ . В то же время среди новорожденных от матерей с нормальным уровнем антител к фосфолипидам и фосфолипидсвязывающим белкам уровень антител  $\beta_2$ -ГП-1 IgG и IgM не отличался от обследованных новорожденных контрольной группы:  $\beta_2$ -ГП-1 IgG составили  $1,6 \pm 0,2U$  и  $1,2 \pm 0,3U$ ; а  $\beta_2$ -ГП-1-IgM —  $1,1 \pm 0,1U$  и  $0,8 \pm 0,3U$  соответственно ( $p > 0,05$ ).

Анализ вышеизложенного свидетельствует о том, что IgG-АКЛ могут передаваться трансплацентарно от матери, в крови которой циркулирует повышенный уровень данных антител к плоду, что под-

тверждают также данные других исследователей. Поэтому мы и смогли определить повышенный уровень данных антител в пуповинной крови новорожденного. Возможно, что повышенный уровень IgG-АКЛ, длительно циркулирующий как в крови матери, так и плода может быть причиной хронической гипоксии и гипотрофии плода, нарушать нормальные процессы его созревания, а также увеличивать частоту перинатальной заболеваемости и смертности.

Возможность трансплацентарного перехода АКЛ-IgG приводит к неонатальной патологии, согласно данным О.Е. Бондарь, а также к множественным плацентарным сосудистым тромбозам и диссеминированному тромбозу новорожденных по данным и других исследователей. По данным Scheven E. et al. (2002), обнаружение в сыворотке крови у новорожденных антител к  $\beta_2$ -ГП-1 может ассоциироваться с инсультом. Но само по себе определение антител к  $\beta_2$ -ГП-1 обладает значительно более низкой чувствительностью для диагностики АФС по сравнению с определением АКЛ. В позднем неонатальном периоде АФЛ могут совсем не определяться в сыворотке крови у детей и некоторые исследователи объясняют данный факт тем, что антитела могут инактивироваться и что трансплацентарная передача антител к фосфолипидам не обязательно будет сопровождаться в дальнейшем соответствующей манифестацией аутоиммунного заболевания.

Анализируя вышеизложенное, следует отметить, что повышенные уровни АФЛ и фосфолипидсвязывающим белкам при беременности могут быть причиной преждевременного прерывания беременности, а также рождения детей с признаками гипотрофии, что может увеличивать частоту перинатальной заболеваемости и смертности. По результатам наших исследований, среди пациенток с развившимся ВТЭО при беременности СЗРП плода был диагностирован в 45,1% наблюдений в группе с повышенным уровнем АФЛ и антител к фосфолипидсвязывающим белкам и в 20,2% — в группе с нормальным уровнем АФЛ и антител к фосфолипидсвязывающим белкам ( $p < 0,05$ ). Ранний неонатальный период протекал с осложнениями у новорожденных из группы с повышенным уровнем АФЛ и антител к фосфолипидсвязывающим белкам и наличием генетической патологии системы гемостаза в 31,8% наблюдениях, а у новорожденных из группы с нормальным уровнем АФЛ и антител к фосфолипидсвязывающим белкам — в 19,1% наблюдениях ( $p < 0,05$ ). Аномалии развития наблюдались у новорожденных из группы с повышенным уровнем АФЛ в 10,6% случаях, и из группы с нормальным уровнем АФЛ — в 4,9% наблюдениях ( $p < 0,05$ ).



Наиболее часто встречающейся патологией были ишемическая гипоксия ЦНС разных степеней, нарушения мозгового кровообращения разных степеней, внутриутробная инфекция.

Таким образом, генетическая и приобретенная тромбофилия (АФС) является клинически значимой патологией не только для взрослых, но и для детей. Новорожденные от матерей с врожденной тромбофилией и/или АФС должны быть обследованы на наличие у них полиморфизма генов, предрасполагающих к тромбофилии, а также на наличие у них АФЛ и фосфолипидсвязывающим белкам. Дети с выявленной патологией системы гемостаза и/или повышенным уровнем АФЛ и фосфолипидсвязывающим белкам должны быть взяты под диспансерное наблюдение. Уровень АФЛ необходимо обследовать дополнительно через 2–3 мес после рождения с учетом возможной элиминации данных антител из организма ребенка.

# Глава 6

---

## Профилактика тромбозов в акушерстве

Актуальность проблемы венозных тромбозов в акушерстве обусловлена увеличившейся в 2–3 раза распространенностью данных осложнений, нередко приводящих к гибели пациенток. Частота венозных тромбозов при беременности составляет в среднем 0,42%, в послеродовом периоде — 3,5%. По данным ВОЗ, до 1980-х гг. в структуре причин материнской смертности в индустриально-развитых странах ведущее место занимали преэклампсия, акушерские кровотечения и инфекции (сепсис). С 1980-х гг. среди причин материнской смертности первое место, помимо преэклампсии, стали занимать и эмболии.

По данным В.Б. Соболева, в Московской области в 1971–1987 гг. в структуре материнской смертности ТЭО составляли 18,3% и занимали 2-е место: на 1-м месте — преэклампсия (20,1%), на 3-м месте — акушерские кровотечения — 15,9%. В России смертность от ТЭО колеблется от 1,5 до 2,7 на 10 000 родов, и в структуре материнской смертности ТЭЛА занимает 6–7-е место, являясь причиной гибели в 3,5–6,3% случаев. Удельный вес тромбозов и эмболий в структуре причин материнской смертности составляет в европейских странах от 8% (Германия)

до 26,3% (Швейцария). Венозные тромбозы магистральных вен, кроме того, приводят к тромбированию сосудов плаценты, значительно ухудшают маточно-плацентарное кровообращение и внутриутробное состояние плода, увеличивают перинатальную заболеваемость и смертность.

Необходимо отметить, что тромбозы и эмболии встречаются в 5–6 раз чаще среди беременных, чем у небеременных женщин. Более того, после одного случая тромбоземболии в 12% случаях есть риск повторного тромбоза при этой же беременности и от 5% до 10% — риск тромбоземболии при последующих беременностях. Высокая частота ВТЭО в акушерстве объясняется отсутствием у практических врачей знаний о патогенезе заболевания, недооценкой опасности претромботических состояний, что влечет за собой и позднее начало профилактической терапии.

Актуальность проблемы венозных тромбозов обусловлена также тяжелыми последствиями этого заболевания. У женщин, перенесших ТГВ нижних конечностей, в дальнейшем нередко отмечаются рецидивы, почти в 100% случаев формируется посттромботическая болезнь и возникает хроническая венозная недостаточность вплоть до развития трофических язв, что существенно снижает трудоспособность и качество жизни. У пациенток, перенесших ТЭЛА, развивается тяжелая хроническая гипертензия малого круга кровообращения с прогрессирующей сердечно-легочной недостаточностью, что приводит к инвалидизации молодых женщин.

В последние годы среди беременных постоянно увеличивается число пациенток, перенесших ТЭО при предыдущих беременностях, в послеродовом или послеоперационном периодах, что позволяет включить их в группу риска по развитию ТЭО при настоящей беременности. Расширение группы риска среди беременных, рожениц и родильниц диктует необходимость проведения комплекса профилактических мероприятий по предотвращению ТЭО, в связи с чем в 2014 г. в России опубликованы клинические рекомендации (протокол) «Профилактика ВТЭО в акушерстве и гинекологии», что еще раз подчеркивает, какое важное медико-социальное значение имеет профилактика венозных тромбозов и тромбоземболий.

Полученные результаты по изучению этиологии и патогенеза данных осложнений дают возможность подойти к решению этой проблемы с новых позиций. Установлено, что венозные тромбозы чаще возникают у женщин, имевших сердечно-сосудистую или эндокрин-

ную патологию до беременности, а также у тех, у кого беременность протекала с явлениями угрозы прерывания, с ранним токсикозом или преэклампсией, на фоне анемии, острой или хронической инфекции. Важное значение имеют также гиподинамия, наличие многоводия, многоплодия или крупного плода.

Однако помимо перечисленных причин еще более важное значение имеют генетические факторы: наличие мутаций в генах, кодирующих факторы свертывания крови и белки, участвующие в этом сложном многоступенчатом процессе. Так, например, исследованиями, проведенными на кафедре акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, установлено, что у 12% пациенток с венозными тромбозами была мутация Leiden (в гене фактора V), у 7,5% — мутация в гене протромбина, у 52% — мутация в гене фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, которая приводит к изменениям в сосудистой стенке, активно участвующей в процессах свертывания крови. Кроме того, в активации процессов тромбообразования принимают активное участие циркулирующие аутоантитела к фосфолипидам. Установлено, что среди молодых женщин с развившимися венозными тромбозами у 6% выявлены антитела волчаночного типа, у 44% — антитела к кардиолипину, а у 14% — оба вида данных антител. Следовательно, пациенткам, имеющим врожденную или приобретенную тромбофилию, показано проведение профилактической терапии во избежание развития серьезных осложнений.

## ВЫДЕЛЕНИЕ ГРУППЫ РИСКА

Для эффективной профилактики венозных тромбозов в акушерстве группа риска должна быть выделена еще среди пациенток, планирующих беременность. В группу риска следует включать пациенток, имеющих клинические факторы риска, а также изменения гемостазиограммы.

Для оценки риска следует пользоваться таблицей (табл. 6.1), представленной в клинических рекомендациях «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии», принятыми в России в 2014 г. Для оценки риска на этапе планирования беременности используют часть таблицы, содержащую анамнестические данные и соматические факторы.

**Таблица 6.1.** Оценка риска венозных тромбоэмболических осложнений во время родов и в послеродовом периоде (модифицированная) (*RCOG Green-top Guideline No 37a*)

<b>Анамнестические данные</b>	<b>Баллы</b>
Предшествующие рецидивирующие ВТЭО	3
Предшествующие ВТЭО, ничем не спровоцированные или связанные с приемом эстрогенов	3
Предшествующие спровоцированные ВТЭО	2
Семейный тромботический анамнез	1
<b>Соматические факторы</b>	<b>Баллы</b>
Возраст более 35 лет	1
Курение	1
Ожирение, индекс массы тела >30	1
Варикозное расширение вен ног	1
Соматические заболевания (артериальная гипертензия, нефротический синдром, злокачественные заболевания, сахарный диабет 1 типа, инфекционно-воспалительные заболевания в активной фазе, СКВ, заболевания легких и сердца, серповидноклеточная анемия)	2
<b>Акушерско-гинекологические факторы</b>	<b>Баллы</b>
3 и более родов в анамнезе	1
Многоплодная беременность	1
Дегидратация	1
Затяжные роды (более 24 ч)	1
Полостные или ротационные щипцы	1
Экстренное кесарево сечение	1
Длительная иммобилизация (более 4 сут)	1
Хирургические вмешательства во время беременности или в послеродовом периоде	2
Послеродовое кровотечение >1 л, требующее гемотранфузии	1
Презкламсия	1
Тяжелая форма презкламсии, внутриутробная гибель плода во время данной беременности	2
Тромбофилии (гомозиготная мутация фактора V Leiden, протромбина G20210A, антифосфолипидный синдром, дефицит АТ-III, протеина S и C)	3
Итого	

Риск ВТЭО оценивают как умеренный при выявлении факторов риска, соответствующий по сумме 2 баллам. У пациенток, имеющих по сумме факторов риска для возникновения тромботических осложнений 3 и более баллов, риск оценивают как высокий или очень высокий. Степень риска нужно оценивать в динамике (до беременности, во время беременности при возникновении осложнений, при госпитализации, при необходимости инвазивных вмешательств и т.п.).

После тщательного статистического анализа факторов, имевшихся у **беременных** с развившимися венозными тромбозами, сотрудники кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (г. Москва) выделили 18 факторов риска, приводящих к нарушению венозного кровотока и гемостатического гомеостаза (Макаров О.В., Озолина Л.А., 1998) (табл. 6.2).

**Таблица 6.2.** Факторы риска тромбоза глубоких вен/тромбоэмболии легочной артерии в акушерстве

Факторы, приводящие к венозному стазу при беременности	Факторы, нарушающие гемостатический гомеостаз при беременности
Варикозная болезнь нижних конечностей Посттромботическая болезнь Длительные статические нагрузки Гиподинамия Многоводие Крупный плод Многоплодие	Возраст старше 30 лет Ожирение Эндокринная патология Частый эмоциональный стресс Острые и хронические инфекции Ятрогенное повышение тромбогенного потенциала (назначение медикаментов, повышающих свертываемость крови; инвазивные методы исследования) Анемия Артериальная гипертензия Ранний токсикоз Эклампсия (преэклампсия)

Вероятностно-статистическими расчетами установлено, что среди клинических наиболее часто встречающимися являются следующие факторы риска: варикозная болезнь нижних конечностей, гиподинамия, возраст старше 30 лет, ожирение, анемия, ранний токсикоз. Выявление факторов риска желательно начинать среди женщин, планирующих беременность, и особенно важно проводить среди беременных, т.е. на всех стадиях клинического наблюдения за женщиной. Беременные, имеющие хронические экстрагенитальные заболевания, должны наблюдаться совместно с врачами других специальностей. Беременные женщины должны пройти гемостазиологическое обследование, целью которого является выявление реальной и скрытой гемо-

филии. При выявлении данной патологии такие беременные должны быть проконсультированы у специалиста (гематолога). Под особым наблюдением должны находиться пациентки с врожденными и приобретенными нарушениями в системе гемостаза.

## ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

У пациенток группы риска должно быть проведено обследование всех звеньев гемостаза: тромбоцитарного, плазменного, антикоагулянтного и фибринолитического.

О предтромботическом состоянии свидетельствуют следующие изменения<sup>1</sup>.

1. В сосудисто-тромбоцитарном звене:

- а) прогрессирующее снижение числа тромбоцитов (ниже  $250 \times 10^9/\text{л}$ );
- б) появление спонтанной агрегации тромбоцитов и повышенная способность к агрегации при воздействии индукторами агрегации: АДФ — более 75%, ристоцетином или коллагеном — более 80%.

2. В плазменном звене:

а) наличие гиперкоагуляции:

- ✦ АВР — менее 70 с;
- ✦ АЧТВ — менее 25 с;
- ✦ концентрация фибриногена — более 4 г/л;
- ✦ при тромбозаграфии:
- ✦ снижение константы коагуляции ( $r+k$ ) — менее 14 мм;
- ✦ повышение максимальной амплитуды ( $ma$ ) — более 52 мм;
- ✦ повышение ИТП более 12 у.е.

3. В антикоагулянтном звене:

- снижение концентрации и активности АТ-III менее 80%;
- снижение ИЧГ менее 1,6.

4. В фибринолитическом звене:

- снижение ФАП более 240 мин.

О предтромботическом состоянии свидетельствует также наличие синдрома ДВС крови, который диагностируется по выявлению комплексов ТАТ, фибрин-мономеров и РКМФ, повышенной концентрации D-димера, наличию фрагментации эритроцитов и др. тестами.

<sup>1</sup> В различных лабораториях нормальные значения некоторых показателей могут отличаться.

## ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Пациенток с отягощенной наследственностью по сосудистой патологии, а также имевших ранее тромбозы различной локализации необходимо обследовать, по крайней мере, на наличие следующих наследственных факторов тромбофилии.

1. Мутация в гене фактора V (лейденовская мутация).
2. Мутация в гене протромбина.
3. Дефицит АТ-III.
4. Дефицит протеина С.
5. Дефицит протеина S.

К наследственной тромбофилии **высокого риска** относится выявление изолированных мутаций в гене фактора V (лейденовская мутация) или в гене протромбина в гомозиготном состоянии, комбинация гетерозиготных мутаций в гене фактора V и протромбина, а также наследственный дефицит естественных антикоагулянтов (АТ-III, протеинов С и S). Другие полиморфизмы генов гемостаза, а также генов фолатного цикла (мутации гена *МТГФР*) не относятся к наследственным тромбофилиям высокого риска, так как нет достаточной доказательной базы о связи этих полиморфизмов с клинически значимым увеличением риска ВТЭО при беременности. В результате проведенных нами исследований установлено, что 12% пациенток с развившимися венозными тромбозами имеют мутацию в гене фактора V (Leiden), 7,5% — мутацию G20201A в гене протромбина и 52% — мутацию в гене фермента МТГФР (Озолия Л.А., 1999). При установленной наследственной тромбофилии, несущей высокий риск возникновения тромбозов, необходимая коррекция гемостаза, основанная на данных гемостазиограммы, должна быть назначена как можно раньше (на этапе планирования беременности или с момента установления факта наличия беременности).

## ВЫЯВЛЕНИЕ АНТИТЕЛ К ФОСФОЛИПИДАМ

При наличии отягощенного по ВТЭО соматического и акушерско-гинекологического анамнезов пациенток необходимо обследовать на наличие циркуляции в крови АФЛ, так как это состояние приводит к нарушению фосфолипидзависимых реакций свертывания крови, его активации и повышенному тромбообразованию в не меньшей степени, чем врожденная тромбофилия высокого риска. Согласно современным



рекомендациям специалистов по АФС, пациенткам нужно провести три обязательных теста:

- 1) обследование на ВА;
- 2) определение АКЛ ИФА;
- 3) определение антител к  $\beta_2$ ГП-1.

Обнаружение повышенных концентраций АФЛ в сыворотке крови обследуемых должно быть подтверждено повторными анализами, выполненными не ранее чем через 12 нед во избежание ложноположительных результатов, так как циркулируя АФЛ может быть временная, например, после перенесенной вирусной инфекции, а в дальнейшем данные антитела могут элиминироваться и диагноз АФС уже не может быть выставлен.

С целью профилактики ВТЭО всем беременным группы риска следует назначать профилактическую противотромботическую терапию, которая должна включать элементы неспецифической и специфической профилактики. При выборе схемы профилактики следует ориентироваться на табл. 6.3.

**Таблица 6.3.** Рекомендации по проведению профилактики венозных тромбозных осложнений при наличии тромбофилии/или венозных тромбозных осложнений в анамнезе (*RCOG Green-top Guideline No 37a*)

Риск	Анамнез	Рекомендации
Очень высокий	Перенесенные ранее ВТЭО на фоне длительного приема варфарина. Дефицит АТ-III. АФС с ВТЭО в анамнезе	Во время беременности назначить НМГ в терапевтических дозах. В послеродовом периоде назначить НМГ или варфарин в терапевтических дозах не менее 6 нед
Высокий	Множественные ВТЭО в анамнезе. Однократное ВТЭО в анамнезе без установления факторов риска. ВТЭО в анамнезе при наличии тромбофилии. ВТЭО в анамнезе + семейный анамнез ВТЭО. Бессимптомная тромбофилия высокого риска	Во время беременности и в течение 6 нед послеродового периода назначить НМГ в профилактических дозах
Промежуточный (умеренный)	Однократное ВТЭО в анамнезе, связанное с транзитным фактором риска, который отсутствует в настоящее время, без тромбофилии, семейного анамнеза или других факторов риска. Бессимптомная тромбофилия (за исключением тромбофилии высокого риска)	Во время беременности не назначать рутинную профилактику НМГ. В течение 7 дней послеродового периода (или 6 нед при наличии семейного анамнеза или других факторов риска) назначить НМГ в профилактических дозах

При отсутствии необходимости в рутинной профилактике с использованием низкомолекулярного гепарина необходимо продолжать контроль системы гемостаза в динамике и проводить меры неспецифической профилактики ВТЭО.

## НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Неспецифическая профилактика ТЭО начинается с выявления факторов риска возникновения тромбозов и попытки их устранения.

При ожирении следует рекомендовать диету с ограничением животных жиров, белков, сахара, а также продуктов, содержащих большое количество холестерина, и, наоборот, больше включать в рацион овощей и фруктов, богатых клетчаткой. Всем пациентам с повышенным риском тромбозов назначается антитромботический рацион по J. Casper (1973), исключающий жирное мясо, сало, бобовые, твердые сорта сыра, жирное цельное молоко, листовые овощи (шпинат, сельдерей, пертушка). Желательно употреблять в пищу продукты, способствующие снижению свертываемости крови: морепродукты, корнеплоды, ягоды (клюква, брусника, виноград, калина, черноплодная рябина), сухофрукты (инжир, финики, чернослив, курага, изюм), морскую капусту, имбирь.

Очень важны мероприятия по устранению малоподвижного образа жизни, борьба с гиподинамией. Дозированная физическая нагрузка, регулярно повторяющаяся в течение дня, является хорошим профилактическим мероприятием, она способствует повышению фибринолитической активности крови, антитромбогенной активности стенки сосудов, улучшению кровотока в сосудах нижних конечностей. Как известно, основными факторами, ведущими к застою крови в венах нижних конечностей, являются нарушения функции мышечного насоса (гиподинамия при беременности и в послеродовом периоде), ограничение движений диафрагмы, варикозная или посттромботическая болезнь. При этом риск ТЭО повышается со степенью выраженности венозного застоя и его продолжительностью. Беременным следует избегать длительного стояния, подъема тяжести, периодически в течение дня принимать горизонтальное положение с приподнятыми ногами (на 10–15 см над уровнем кровати). Полезно также при варикозной болезни проводить самомассаж ног, способствующий лучшему венозному оттоку. Пациенткам с посттромботической болезнью может быть рекомендована электромагнитная терапия. Полезно для беременных плавание в чистой воде комфортной температуры.

Для уменьшения застоя крови в венозной системе и улучшения венозного оттока различными авторами были предложены следующие мероприятия: подъем нижних конечностей в кровати с одновременным применением эластических чулок и с активными движениями в голеностопных суставах (Flans C. et al., 1968), пассивная дорзофлексия

стопы во время операции с помощью педали с мотором (Roberts V.C. et al., 1971; Sabri S. et al., 1971); электрическое стимулирование мышц нижних конечностей во время операции гальваническим током каждые 2 с (Могош Г., 1979), применение «пневматических чулок», которые надевают больным на голени во время операции (Савельев В.С. с соавт., 1976). Многие авторы подчеркивают, что активные движения в постели, раннее вставание после операции или родов способствуют улучшению циркуляции крови и заметно снижают частоту тромбоэмболических осложнений (Баскаков В.П. с соавт., 1977, Канищева О.Э., 1971). Пациенткам с варикозной или посттромботической болезнью следует рекомендовать постоянную эластическую компрессию нижних конечностей в виде ношения хорошо подобранных по размеру и степени компрессии градуированных компрессионных чулок, специальных колгот (оптимальное давление в области лодыжки 40 мм рт. ст., в нижней части голени — 36 мм рт.ст., в верхней части голени — 21 мм рт.ст.) или эластического бинтования обеих нижних конечностей. Эластическая компрессия при правильном ее выполнении улучшает венозный отток от нижних конечностей в 3–5 раз, так как при этом создаются благоприятные условия для преимущественного оттока крови по глубоким венам. Нарушение правильности бинтования приводит к ухудшению оттока крови и венозному застою, что при активации системы гемостаза в послеродовом или послеоперационном периоде может сопровождаться образованием в сосудистом русле фибрина, его задержкой в застойных венах и локальным образованием кровяных сгустков.

В неспецифической профилактике тромбофлебитов беременных и родильниц важную роль играет санация хронических очагов инфекции: кариозные зубы, хроническая инфекция окологлоточных миндалин, хронический синусит, хронический пиелонефрит и т.п. (Сольский Я.П. с соавт., 1979).

Одной из мер неспецифической профилактики ТЭО у тромбоопасных пациенток является осторожное применение медикаментозной терапии, особенно препаратов, повышающих тромбогенный потенциал крови. Не следует злоупотреблять внутривенными введениями, так как внутрисосудистое введение концентрированных гиперосмотических растворов может привести к повреждению стенки сосудов как в результате травмирования иглой или катетером, так и в результате химического повреждения интимы сосудов.

Серьезным фактором риска возникновения ТЭО является гормональная терапия, предшествующая наступлению беременности или

применяемая во время беременности с целью ее сохранения. Гормональные препараты увеличивают концентрацию в крови фибриногена, факторов VII и X, снижают концентрацию АТ-III и антитромбогенную активность стенки сосудов. Риск развития тромбоэмболических осложнений увеличивается еще больше, если проведение гормональной терапии сочетается с соблюдением постельного режима, т.е. с замедлением венозного кровотока.

Не следует забывать, что одним из факторов, вызывающих активацию системы гемостаза, является эмоциональный стресс. Волнения беременных о дальнейшей судьбе сохраняемой беременности, а также исходе родов могут вызвать стрессовую реакцию, следствием которой является внутрисосудистая активация системы гемостаза: внутрисосудистая агрегация тромбоцитов, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, снижение антитромбогенной активности стенки сосудов, уменьшение активности антиоксидантной системы. Такие сдвиги в гемостатическом гомеостазе могут привести к тромбообразованию. В связи с этим очень важно найти контакт с пациентками, уметь внушить им уверенность в благоприятном исходе беременности, родов, а в случае необходимости, по показаниям, может быть проведена медикаментозная профилактика стресса и тем самым предупреждение внутрисосудистой активации системы гемостаза. Большую помощь в таких ситуациях оказывает поддержка мужа и семьи.

## СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Специфическая профилактика тромбозов включает мероприятия, направленные на восстановление и нормализацию процессов свертывания крови, функциональных антитромбогенных свойств стенки сосудов, а также устранение факторов, способных вызвать повреждение стенки сосудов и внутрисосудистую активацию системы гемостаза.

С целью специфической профилактики тромбозов могут быть назначены следующие группы лекарственных препаратов, которые различаются по механизму действия на отдельные звенья системы гемостаза.

- 1) Препараты, препятствующие образованию фибрина, — антикоагулянты.
- 2) Препараты, ингибирующие агрегацию тромбоцитов, — дезагреганты.

3) Вещества, восстанавливающие антитромбогенную активность стенки сосудов.

**Антикоагулянты.** Все антикоагулянты по механизму действия, скорости наступления и продолжительности эффекта разделяют на антикоагулянты *прямого и непрямого* действия. К антикоагулянтам *прямого* действия относят гепарин и гирудин, а также гирудиноиды. Гепарин натрия представляет собой анионный полисахарид, молекулярная масса которого колеблется от 2000 до 40 000 Да. В последние годы многие зарубежные и отечественные клиники широко используют для профилактики ТЭО НМГ, который обладает избирательным антитромботическим эффектом с меньшей частотой геморрагических осложнений, так как активность его обусловлена тормозящим воздействием на фактор Ха и, в меньшей степени, — на фактор IIa. Именно более выраженная анти-Ха активность НМГ отличает его от НФГ стандартного гепарина, который обладает большей аффинностью к тромбину. Блокируя фактор Ха, НМГ ингибирует процесс свертывания крови на фазе образования протромбиназы, т.е. гораздо раньше, чем его высокомолекулярный аналог. Кроме того, согласно усилительному механизму свертывания крови, для блокирования системы на ранних стадиях требуется меньше ингибитора, чем на конечных. Не следует забывать также, что высокомолекулярный гепарин не оказывает непосредственного антикоагулянтного действия на прокоагулянты. Он является катализатором образования комплексов основного антикоагулянта — АТ-III с тромбином и другими активированными факторами свертывающей системы крови. В случае дефицита АТ-III у пациентки вводимый гепарин не оказывает антикоагулянтного действия. При обнаружении дефицита АТ-III гепарин натрия необходимо вводить одновременно с введением концентрата АТ-III (например, препарата *Kubernin* производства Behring, Германия) или со свежей донорской плазмой, содержащей АТ-III.

Для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в акушерской практике используют подкожное введение малых доз гепарина. Предпочтение следует отдавать НМГ. В России в акушерской практике разрешены к применению следующие препараты НМГ: эноксапарин натрия (*Clexane*), далтепарин натрия (*Fragmin*), надропарин кальция (*Fraxiparine*). В клинических рекомендациях «Профилактика венозных ТЭО в акушерстве и гинекологии» приводятся следующие дозировки НМГ для применения в акушерстве (табл. 6.4).

**Таблица 6.4.** Профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов для профилактики венозных тромбозмболических осложнений в дородовом и послеродовом периодах (адаптировано из *Green-top Guideline No 37a. G; 2009*)

Масса тела, кг	Эноксапарин (клексан)	Дальтепарин (фрагмин)	Надропарин (фраксипарин)
<50	20 мг ежедневно	2500 ЕД ежедневно	2850 МЕ ежедневно
50–90	40 мг ежедневно	5000 ЕД ежедневно	5700 МЕ ежедневно
91–130	60 мг ежедневно*	7500 ЕД ежедневно*	7600 МЕ ежедневно
131–170	80 мг ежедневно*	10 000 ЕД ежедневно*	9 500 МЕ ежедневно
>170	0,6 мг/кг/сут*	75 ЕД/кг/сут	86 МЕ/кг/сут

\*Доза может быть разделена на два приема

Если клиренс креатинина менее 30 мл/мин, следует применять более низкие дозы эноксапарина и дальтепарина в качестве профилактических. Это эквивалентно сывороточной концентрации креатинина 200 мкмоль/л у 30-летней женщины с массой тела 70 кг.

При необходимости использования для профилактики ВТЭО промежуточных (высоких профилактических) или даже лечебных (терапевтических) доз НМГ, следует ориентироваться на табл. 6.5.

**Таблица 6.5.** Промежуточные и терапевтические дозы низкомолекулярных гепаринов для профилактики венозных тромбозмболических осложнений в дородовом и послеродовом периодах (адаптировано из *Green-top Guideline No 37a. G; 2009*)

Доза НМГ	Эноксапарин (клексан)	Дальтепарин (фрагмин)	Надропарин (фраксипарин)
Высокая профилактическая (промежуточная) доза при массе тела 50–90 кг	40 мг каждые 12 ч	5000 ЕД каждые 12 ч	5700 МЕ каждые 12 ч
Терапевтическая доза *	1 мг/кг каждые 12 ч до родов; 1,5 мг/кг/ежедневно после родов	100 ЕД/кг каждые 12 ч или 200 ЕД/кг ежедневно после родов	86 МЕ/кг/каждые 12 ч

\* При дефиците АТ-III могут оказаться необходимыми и более высокие дозы НМГ (скорректированные по массе тела: 75% или 100% от терапевтической дозы), исходя из уровней анти-Ха активности.

Эффективность применения малых доз гепарина в профилактике ВТЭО не меньше чем больших, зато значительно снижается опасность геморрагических осложнений. Малыми дозами считают введение обычного гепарина до 15 000 МЕ в сутки, когда гепарин вводится по 2500–5000 МЕ через каждые 8–12 ч. При использовании препаратов

низкомолекулярного гепарина первоначальная доза, исчисляемая в анти-Ха МЕ, составляет 0,2–0,5 мл. Максимальная концентрация препарата в плазме крови отмечается через 2–3 ч, а терапевтическая доза удерживается в течение 12–18 ч, причем 98% препарата присутствует в крови в биологически активной форме. Такое длительное поддержание необходимой дозы препарата в плазме крови позволяет сократить кратность инъекций до 1–2 р/сут. При профилактическом применении НМГ время свертывания крови изменяется незначительно, поэтому нет необходимости применять дополнительный лабораторный контроль. Достаточным является подсчет тромбоцитов до начала лечения, а затем — 1–2 раза в неделю. Установлено, что низкомолекулярные гепарины гораздо меньше нарушают функцию тромбоцитов, чем стандартный гепарин, не вызывают увеличение в плазме концентрации триглицеридов и лишь незначительно удлиняют АЧТВ.

В послеродовом периоде введение НМГ осуществляется 1–2 р/сут (см. табл. 6.2), причем первая инъекция производится через 4–6 ч после родов через естественные родовые пути или через 8–12 ч после операции кесарева сечения. Длительность гепаринопрофилактики составляет, в зависимости от степени риска, от 7 сут до 6 нед. При окончании профилактики НМГ нет необходимости в снижении дозы препарата перед его отменой, как это рекомендуется при назначении обычного гепарина в качестве противотромботической терапии. НМГ, как и его высокомолекулярный аналог, не проникает через плацентарный барьер, не обладает тератогенным эффектом и не обнаруживается в молоке в период лактации.

К сожалению, при всех достоинствах препаратов фракционированного гепарина их использование в некоторых случаях ограничено высокой стоимостью. Существует еще один метод гепаринотерапии — внутрилегочный путь введения растворов полидисперсных препаратов гепарина в виде аэрозоля, величина частиц которого не превышает 10 мкм. Такой способ позволяет создавать длительную гипокоагуляцию, глубина которой невелика и постоянна в течение нескольких дней, кроме того, ингаляционный способ введения позволяет избежать осложнений, возникающих при частых инъекциях (гематомы, инфильтраты и др.). Длительное (более 24 ч) воздействие гепарина на свертываемость крови в виде антитромботического действия можно получить также при ректальном и внутрикожном введении, однако ингаляционный способ введения В.С. Ефимов и соавт. (1992) считают более удобным. Ингаляции гепарина создают в кровотоке длительную и равномерную гипокоагуляцию, глубина которой не превышает 30–40%

и не вызывает побочных эффектов (количество тромбоцитов достоверно не изменяется). Механизм пролонгированной гипокоагуляции при попадании гепарина в легкие изучен еще не полностью. Известно, что он поступает в кровь несколькими путями. Начало воздействия на систему гемокоагуляции обусловлено скорее всего появлением в кровотоке низкомолекулярных фракций гепарина, которые проникают во время ингаляции непосредственно в кровь через аэрогематический барьер. Обилие образующихся в крови при этом их комплексов с АТ-III на протяжении ближайших 2–3 ч после ингаляции обеспечивает угнетение активности всех факторов свертывания — сериновых протеаз. Однако примерно через 5 ч таких комплексов становится существенно меньше, что приводит к значительному восстановлению наиболее чувствительных к ним факторов Ха, IIa, VIIa и Va. Вместе с тем нормализация свертываемости крови в этот момент не наступает, так как в кровотоке уже появляются и другие, более крупные молекулы гепарина, которые избирательно подавляют активность факторов VIIIa, IXa, XIa и XIIa. Таким образом обеспечивается эффект пролонгированной гипокоагуляции, которая при однократной ингаляции продолжается не менее 24 ч. Считают, что макромолекулы гепарина накапливаются в клеточном депо, а затем в активном состоянии равномерно поступают в кровоток. Функции клеточного депо при этом могут выполнять эндотелиальные клетки кровеносных сосудов, альвеолярный эпителий и легочные макрофаги, тучные клетки соединительной ткани. Кроме того, существуют доказательства того, что определенная часть гепарина при его ингаляции попадает в лимфатические капилляры из интерстициального пространства.

Профилактика ТЭО антикоагулянтами *непрямого действия* проводится в акушерской практике по серьезным показаниям, в основном, в послеродовом периоде. Антикоагулянты непрямого действия снижают свертываемость крови в организме в результате угнетения синтеза витаминов К-зависимых прокоагулянтов — факторов II, VII, IX, X, а также антикоагулянтов — протеина С и протеина S. Родильницам с высоким риском тромбоэмболических осложнений антикоагулянты непрямого действия [варфарин, фениндион, этил бискумацетат (пелентан<sup>▲</sup>), аценокумарол (синкумар<sup>▲</sup>)] сначала назначают в сочетании с гепарином, а затем переходят только на антикоагулянты непрямого действия. Вопрос о необходимости включения антикоагулянтов непрямого действия в схему профилактики и длительность их применения решается совместно с хирургами. Обязательным условием лечения непрямыми антикоагулянтами является строгий контроль тромбопла-



стинового времени или тромботеста и определение в моче эритроцитов. При назначении антикоагулянтов непрямого действия в послеродовом периоде тромбопластиновое время определяют до назначения антикоагулянтов и в первые 4–5 дней лечения ежедневно, а в последующие дни — через день, до прекращения лечения. Обычно лечение антикоагулянтами непрямого действия продолжается не менее 2–3 нед.

При передозировке антикоагулянтов в процессе лечения иногда возникают кровотечения, которые могут быть вызваны не только значительным снижением свертываемости крови, но и снижением резистентности стенки сосудов, повышением их проницаемости. Если кровотечение возникло при лечении гепарином и не является значительным, то, учитывая период полураспада гепарина в крови, равный 90 мин, для предупреждения кровотечения достаточно прекратить введение гепарина. При выраженных кровотечениях для инактивации гепарина вводят антидот — сульфат протамина или хлоргидрат протамина в соотношении с гепарином 1:1. При возникновении кровотечения на фоне лечения антикоагулянтами непрямого действия больным вводят препараты витамина К для восстановления нормального состояния системы гемостаза, а также свежемороженную плазму. Лабораторный контроль осуществляют на основании определения тромбопластинового времени.

**Дезагреганты.** В связи с тем, что тромбоциты играют фундаментальную роль не только в образовании гемостатического тромба у места повреждения стенки сосудов, но и в патогенезе тромбозов, особенно артериальных, для профилактики ТЭО в определенных ситуациях необходимо назначение препаратов, снижающих адгезивность и агрегацию тромбоцитов.

Из большого количества дезагрегантов наибольшее распространение в профилактике тромбозов в акушерской практике нашли препараты, ингибирующие циклооксигеназу (ацетилсалициловая кислота), тромбксансинтазу [никотиновая кислота, ксантинола никотинат (компламин<sup>®</sup>)] и ингибиторы фосфодиэстеразы (папаверин, теофиллин, дипиридамол, пентоксифиллин).

Для профилактики тромбозов беременным и родильницам ацетилсалициловую кислоту назначают в малой дозе: 2,0–3,5 мг/кг/сут (125–250 мг). Эта доза является достаточной для ингибирования циклооксигеназы и антиагрегационного действия ацетилсалициловой кислоты. Никотиновую кислоту применяют в дозе 1 мг/кг (70–100 мг) 3 р/сут. Ксантинола никотинат назначают по 150 мг 3 р/сут, дипиридамол — по 25–50 мг, пентоксифиллин — по 100–200 мг также 3 р/сут.

Противотромботическим действием обладают также декстраны. По своему химическому строению декстраны принадлежат к классу полисахаридов, состоящих из  $\alpha$ -D-глюкозы. В практическом здравоохранении используются в основном декстран-40 (молекулярная масса 40 000 Да) и декстран-70 (молекулярная масса — 70 000 Да). Противотромботическое действие декстранов обусловлено их положительным влиянием на стенку сосудов, гемодинамику, функциональное состояние системы гемостаза, а также улучшением реологических свойств крови. При внутривенном введении декстрана его молекулы прилипают к поверхности сосудов, особенно в местах повреждения, адсорбируются на тромбоцитах и эритроцитах. В результате этого на внутренней поверхности сосудистой стенки и мембране тромбоцитов образуется мономолекулярный слой, препятствующий агрегации тромбоцитов и прилипанию их к сосудистой стенке. Для профилактики ТЭО декстраны могут быть использованы накануне родов, на протяжении послеродового — раннего послеродового периодов, а также в первые 2–3 сут после родов. Суточная доза декстранов составляет 400–800 мл.

**Вещества, восстанавливающие антитромбогенные свойства стенки сосудов.** Снижение антитромбогенной активности стенки сосудов является одним из ведущих факторов риска возникновения тромбоза, может вести к усиленному отложению тромбоцитов на стенке сосудов, локальной активации системы гемостаза и тромбозу. Для восстановления антитромбогенной активности стенки сосудов могут быть использованы следующие препараты: дипиридамол по 25 мг 3 раза в день, курсом в 2–4 нед; фитин (по 0,25 г 3 раза в день), глютаминовая кислота (по 0,25 г 3 раза в день), витамин Е (100 мг в день). Для профилактики ТЭО вышеперечисленные препараты следует назначать за месяц до предполагаемых родов на 2 нед, а затем продолжить в послеродовом периоде еще 2–3 нед.

## **ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДЕЗАГРЕГАНТОВ И СИМПТОМАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

При отсутствии изменений в плазменном звене гемостаза, но выявлении изменений в сосудисто-тромбоцитарном звене возможно назначение, помимо неспецифической профилактики, дезагрегантной терапии. В настоящее время доказано, что назначение дезагрегантной терапии снижает риск артериальных тромбозов, поэтому ее назначают преимущественно лицам с сердечно-сосудистой патологией, угрожае-

мым по инфаркту миокарда и ишемическому инсульту головного мозга. Вместе с тем дезагрегантная терапия улучшает микроциркуляцию и в определенных случаях может применяться у беременных. В частности дезагреганты назначают беременным с АФС длительными курсами для улучшения исходов у плода. Беременным без АФС также при определенных ситуациях можно назначать дезагреганты в виде курса на 10–14 дней, используя при этом 1–2 препарата из представленных ниже:

- ингибитор циклооксигеназы — ацетилсалициловая кислота по 0,125 г 1 р/сут, начиная со II триместра;
- ингибитор тромбоксансинтетазы — никотиновая кислота по 0,05 г 3 р/сут;
- ингибитор фосфодиэстеразы — папаверин по 0,1 г 3 р/сут или трентал по 0,1 г 3 р/сут;
- ингибитор фосфодиэстеразы — пентоксифиллин по 0,1 г 3 р/сут;
- препарат, действующий на мембраны тромбоцитов и транспорт ионов кальция в тромбоцитах, — дипиридамол по 50 мг 3–4 р/сут.

В родах в качестве дезагрегантной терапии в первом периоде родов возможно внутривенное капельное введение реополиглюкина из расчета 5 мл/кг (в среднем 400 мл) или внутривенное введение раствора трентала в количестве 5,0 мл. При необходимости обезболивания родов пациенткам, получавшим дезагреганты, возможно применение эпидуральной и спинномозговой анестезии, которые при этом не противопоказаны.

В послеродовом периоде должна быть произведена переоценка степени риска, и, возможно, потребуются проведение коррекции системы гемостаза профилактическими дозами НМГ продолжительностью в 7 дней или даже 6 нед, согласно клиническим рекомендациям «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии» (2014 г.). При недооценке риска ВТЭО возможно их развитие. На рис. 6.1 представлена ультразвуковая картина пристеночного тромбоза бедренной вены слева у роженицы К. (сканирование в В-режиме), перенесшей экстренное кесарево сечение в связи со слабостью родовой деятельности и острой гипоксией плода. Пациентка должна была быть отнесена в группу высокого риска по развитию ВТЭО, так как у нее были следующие факторы риска: избыточная масса тела, варикозная болезнь нижних конечностей, преэклампсия средней степени тяжести. В послеродовом периоде, через 8–12 ч после кесарева сечения ей нужно было назначить препараты НМГ в профилактических дозах, однако это не было сделано, и на 3-й день после родов пациентка пожаловалась на боли в нижней конечности. При УЗИ (рис. 6.1) выяв-

лен пристеночный тромбоз бедренной вены левой нижней конечности, а при доплерографии (рис. 6.2, см. цв. вклейку) — фазный пристеночный кровоток, огибающий тромб в бедренной вене.



**Рис. 6.1.** Ультразвуковая картина пристеночного тромбоза бедренной вены слева у больной К. Сканирование в В-режиме

Таким образом, при профилактике ВТЭО нужно правильно оценивать их риск и применять по показаниям препараты НМГ, которые нормализуют процессы коагуляции и препятствуют повышенному тромбообразованию. Назначение дезагрегантов не может уменьшить имеющуюся гиперкоагуляцию, их действие направлено на купирование излишней агрегации тромбоцитов, т.е. на другое звено гемостаза, поэтому назначение данных препаратов у некоторых пациентов бесполезно.

## ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ ГЕПАРИНОМ

В качестве НМГ могут быть использованы препараты эноксапарин (Clexane, Енохарарин sodium), надропарин (Fraxiparine, Nadroparin calcium), дальтепарин (Fragmin, Dalteparin natrium).

**Эноксапарин натрия (Клексан)** внесен в рекомендации на основании рекомендаций American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2011), Royal College of obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009). Эноксапарин может быть назначен в профилактической, про-

межуточной или терапевтической дозе, в зависимости от степени риска. Профилактическая доза зависит от массы тела пациентки (см. табл. 6.4), поэтому варьирует от 20 до 80 мг и выше (0,6 мг/кг), а вводится подкожно 1 р/сут. Высокая профилактическая (промежуточная) доза, согласно клиническим рекомендациям 2014 г., составляет для пациенток с массой тела 50–90 кг — 40 мг каждые 12 ч. При очень высокой степени риска развития венозных тромбоэмболических осложнений в дородовом и послеродовом периодах может быть назначена терапевтическая доза, которая обычно используется для лечения уже возникших венозных тромбозов. Терапевтическая доза эноксапарина составляет 1 мг/кг массы тела каждые 12 ч до родов и 1,5 мг/кг ежедневно в послеродовом периоде. При дефиците АТ-III могут оказаться необходимыми и более высокие дозы НМГ (скорректированные по массе тела: 75% или 100% от терапевтической дозы), исходя из уровней анти-Ха активности.

Ингибирующая активность в отношении Ха-фактора эноксапарина продолжается в течение 24 ч. Длительность назначения эноксапарина при беременности должна составлять не менее 7–10 дней, но может продолжаться и всю беременность, в зависимости от степени риска. Деагреганты при этом можно параллельно не назначать, так как эноксапарин, одновременно с противотромботическим, оказывает и деагрегантное действие.

В родах, помимо введения реополиглюкина и пентоксифиллина, особо тромбоопасным роженицам может быть назначен нефракционированный гепарин (НФГ) в профилактической дозе за 4–6 ч до ожидаемого рождения плода. В послеродовом периоде длительность назначения эноксапарина составляет не менее 7 дней, но может быть продолжена до 6 нед, в зависимости от степени риска ВТЭО.

Клексан® (эноксапарин натрия) — низкомолекулярный гепарин. Выпускается в виде заполненных шприцев с системой защиты иглы, содержащих 20, 40, 60 и 80 мг эноксапарина натрия. Показания к применению включают профилактику и лечение венозных тромбозов и эмболий, лечение ОКС, а также применение при проведении процедуры гемодиализа. Клексан внесен во все ведущие мировые рекомендации по профилактике венозных тромбозов в акушерстве и гинекологии, в том числе American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2011), Royal College of obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009), а также Российские клинические рекомендации. Регистрационный номер: П № 014462/01. Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

**Далтепарин натрия (фрагмин<sup>▲</sup>)** внесен в клинические рекомендации на основании рекомендаций American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2011), Royal College of obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2009). Дальтепарин может быть назначен в профилактической дозе, которая зависит от массы тела (см. табл. 6.4) и варьирует от 2500 ЕД ежедневно до 10 000 ЕД (за 1–2 введения) ежедневно и может достигать 75 ЕД/кг массы тела в сутки. Промежуточная доза далтепарина при массе тела 50–90 кг составляет 5000 ЕД каждые 12 ч. Терапевтическая доза далтепарина натрия составляет 100 ЕД/кг каждые 12 ч при беременности и 200 ЕД/кг ежедневно после родов.

**Надропарин кальция (фраксипарин<sup>▲</sup>)** внесен в рекомендации на основании российского опыта применения у беременных. Надропарин может быть назначен в профилактических дозах от 2850 МЕ (0,3 мл) ежедневно до 9500 МЕ (1,0 мл) ежедневно, в зависимости от массы тела (см. табл. 6.4) и при большой массе тела его профилактическая доза составляет 86 МЕ/кг/сут. Высокая профилактическая (промежуточная) доза надропарина при массе тела 50–90 кг — 5700 МЕ (0,6 мл) каждые 12 ч. При очень высоком риске ВТЭО применяются терапевтические дозы надропарина, которые составляют 86 МЕ/кг/каждые 12 ч.

При выявлении у беременных дефицита АТ-III в качестве заместительной терапии необходимо применять инфузии свежемороженой плазмы во время беременности, во 2–3 периоде родов, а также в первые дни после родов. Плазму следует вводить внутривенно струйно после оттаивания и согревания из расчета 10–15 мл/кг массы тела в 3–4 приема, то есть общий объем плазмы может составить 600–1500 мл.

При выборе метода родоразрешения беременных группы риска по развитию тромбоэмболических осложнений предпочтение следует отдавать ведению родов через естественные родовые пути, так как кесарево сечение, выполненное в плановом порядке, увеличивает риск ВТЭО в послеродовом периоде в 2 раза, а экстренное кесарево сечение — в 4 раза, по сравнению с пациентками, родившими через естественные родовые пути. К кесареву сечению следует прибегать лишь в случаях сочетанной экстрагенитальной и акушерской патологии, требующих оперативного родоразрешения.

Выбор обезболивания акушерских операций должен быть обсужден совместно акушером-гинекологом и анестезиологом, учитывая потенциальную возможность повышенной кровоточивости и возникновения гематом на фоне применения антикоагулянтов и дезагрегантов. Известно, что общий эндотрахеальный наркоз в значительной

степени снижает кровоток в нижних конечностях и способствует как венозному стазу, так и гиперкоагуляции. В то же время эпидуральная или спинномозговая анестезия, благодаря созданию симпатического блока, снижает сосудистое сопротивление и может снижать вязкость крови вследствие обычно проводимой гемодилюции. Вместе с тем при выполнении эпидуральной или спинномозговой анестезии на фоне введения антикоагулянтов, ранение сосудов во время их пункции и катетеризации опасно, в связи с возможностью возникновения гематом, сдавливающих спинной мозг и требующих хирургического вмешательства. Эпидуральная или спинномозговая анестезия может быть применена беременным и роженицам спустя 24 ч после введения НМГ в терапевтической дозе или спустя 12 ч после введения профилактической дозы НМГ. Если необходимость обезболивания родов возникает ранее указанных временных интервалов, роженицам следует назначать спазмолитики и анальгетики, включая наркотические (на основе опиатов). При выполнении эпидуральной анестезии рекомендуется использовать левую боковую позицию (положение на левом боку) при установлении блока, для снижения давления на брюшную аорту, нижнюю полую вену и расширения эпидуральных вен. При этом пункцию следует производить по средней линии, так как при латеральном подходе повреждение эпидуральных вен более вероятно. При необходимости дальнейшее введение антикоагулянтов может быть осуществлено после установления спинального блока, но извлекать катетер следует не ранее чем через 12 ч после введения профилактической дозы НМГ или через 4 ч после введения НФГ, т.е. при отсутствии у пациентки выраженной гипокоагуляции. После извлечения катетера (или после выполнения спинномозговой анестезии) назначение НМГ или НФГ возможно через 4–6 ч.

При проведении эндотрахеального наркоза следует избегать грубого манипулирования со слизистой ротовой полости, бережно вводить трубку в трахею, не устанавливая трубку в нос, не вводить тампон в горло и строго следить за интра- и постоперационными кровотечениями.

В послеродовом периоде профилактика ВТЭО возобновляется через 6–8 ч после родов через естественные родовые пути или через 8–12 ч после кесарева сечения. Продолжительность назначения НМГ зависит от степени риска и продолжается при умеренном риске — 7 сут, а при высоком и очень высоком — до 6 нед. Родильницам после планового кесарева сечения, не имеющим других факторов риска, профилактика ВТЭО сводится к перемежающейся пневматической компрессии,

эластической компрессии нижних конечностей и ранней активизации. При наличии дополнительных факторов риска у пациенток после планового кесарева сечения должна проводиться также и профилактика ВТЭО путем применения НМГ, длительность использования которых составляет, с учетом клинических рекомендаций (2014 г.), 7 сут или 6 нед (в зависимости от степени риска). После кесарева сечения, выполненного в экстренном порядке, назначение НМГ обязательно (при отсутствии противопоказаний), и продолжительность назначения профилактических доз НМГ должна быть не менее 7 сут, а при дополнительных факторах риска — 6 нед. Родильницам с ожирением 3-й стадии (индекс массы тела  $>40$  кг/м<sup>2</sup>) даже при отсутствии других факторов риска независимо от метода родоразрешения, рекомендуется проводить профилактику НМГ в течение 7 сут профилактическими дозами. Если у пациентки с умеренным риском появились дополнительные факторы риска возникновения ВТЭО (длительная иммобилизация, раневая инфекция), введение НМГ должно быть продолжено, согласно клиническим рекомендациям (2014 г.) до момента прекращения действия этих дополнительных факторов риска или до 6 нед после родов.

Назначение НМГ, НФГ, варфарина или ацетилсалициловая кислота не противопоказано при лактации, которая может быть продолжена безопасно для плода. Только применение препарата фондапаринукса натрия как не имеющего еще должного клинического исследования в послеродовом периоде, рекомендуется прекратить и перейти на более безопасные препараты для новорожденного (НФГ или варфарин).

## **ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГАЛЯЦИЙ НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО ГЕПАРИНА**

Профилактика с применением ингаляций гепарина была нами апробирована у пациенток с умеренным риском ВТЭО. Для проведения ингаляций можно использовать ультразвуковой ингалятор «МУССОН», с помощью которого осуществляется внутрилегочное введение раствора полидисперсного препарата гепарина в виде аэрозоля, величина частиц которого не превышает при этом 10 мкм. Суточную дозу, составляющую 400 ЕД/кг массы тела, лучше разделить на два приема, растворив в дистиллированной воде в соотношении 1:4. Ингаляции проводят каждые 12 ч в течение 7–10 дней, что позволяет создать длительную гипокоагуляцию, глубина которой не превышает



30–40% и сохраняется еще в течение нескольких дней после прекращения ингаляций гепарина.

Ингаляцию гепарина у особо тромбоопасных больных можно проводить также в I периоде родов, за 4–6 ч до ожидаемого рождения плода, наряду с введением дезагрегантов: реополиглукина или трентала.

В послеродовом периоде ингаляции гепарина в той же дозе можно возобновить через 6–8 ч после родов через естественные родовые пути или через 8–12 ч после кесарева сечения и проводить в течение 7 дней (каждые 12 ч), если риск ВТЭО оценивается как умеренный.

## ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ У ПАЦИЕНТОК С НАЛИЧИЕМ АНТИТЕЛ К ФОСФОЛИПИДАМ

Схема обследования пациенток, имеющих АФЛ, должна быть следующей:

- 1) определение уровней АФЛ (антител к кардиолипину IgG, IgM и  $\beta_2$ -ГП-1 IgG и IgM) и проведение тестов на наличие антител волчаночного типа — каждые 2–3 мес в течение беременности и через 3–6 мес после родов;
- 2) исследование гемостазиограммы — каждые 2–3 нед, а при возникновении осложнений — чаще;
- 3) УЗИ плода — не реже 1 раза в триместр и, по показаниям — чаще; скрининг плацентарной недостаточности начинают с 17–18 нед;
- 4) доплерография с цветовым доплеровским картированием возможна с 23–24 нед гестации;
- 5) КТГ плода с 30 нед беременности — 1 раз в 3 нед, а при ухудшении функционального состояния плода — ежедневно.

Пациентки с АФС относятся в группу высокого риска ВТЭО при беременности, однако исследований с высоким уровнем доказательности относительно антенатальной тромбопрофилактики у пациенток с АФС не существует. В связи с высоким риском развития как артериальных, так и венозных тромбозов, пациентки с подтвержденным АФС контролируют гемостазиограмму и нередко получают коррекцию гемостаза начиная с этапа планирования беременности, а в дальнейшем, при наступлении беременности, они чаще всего получают НМГ всю беременность. Доза НМГ зависит от конкретной ситуации (были или нет эпизоды тромбозов, каковы показатели гемостазиограммы). Если пациентка получает НФГ, то при АФС назначают также аспирин и неспецифическую профилактику тромбозов. Ведение пациенток с АФС

осуществляют совместно с ревматологом и/или гематологом. В определенных ситуациях пациенткам с АФС назначают глюкокортикостероидную терапию, а при наличии противопоказаний к глюкокортикостероидной терапии беременным может быть рекомендован лечебный плазмаферез, который может быть выполнен в одном из двух режимов: прерывистом (дискретном) — с использованием мешков «Гемакон 500/300» или непрерывном — с использованием аппаратов, например, «Автоферез» фирмы «Бакстер» (США). При плазмаферезе происходит удаление из крови определенного объема плазмы (в среднем 600 мл), содержащей аутоантитела, иммунные комплексы, продукты метаболизма, в результате чего повышается функциональная активность кроветворных, стромальных и иммунокомпетентных клеток, улучшается микроциркуляция и реологические свойства крови. Курс лечения включает 3 сеанса плазмафереза с перерывом между сеансами 1–2 дня. Курс плазмафереза может быть назначен с 8–10 нед беременности. После проведенного курса плазмафереза контроль уровня аутоантител проводят через каждые 2–3 мес. В случае нарастания титра аутоантител курс лечебного плазмафереза может быть повторен.

Перед родами антикоагулянтную терапию прерывают, а дезагрегантная (трентал, реополиглюкин) может быть продолжена и во время родов. Роды ведут по возможности через естественные родовые пути, оперативное родоразрешение показано при сопутствующей экстрагенитальной и акушерской патологии.

В послеродовом периоде профилактика обычно продолжается до 6 нед, из которых первые 7 дней — НМГ, независимо от метода родоразрешения, доза НМГ (профилактическая, промежуточная или терапевтическая) зависит от конкретной ситуации, а в дальнейшем возможен переход на варфарин, при назначении которого контролируют МНО (целевое значение составляет 2,0–3,0). У новорожденных рекомендуют проверить наличие АФЛ сразу после рождения (в пуповинной крови), а затем — через 2–3 мес.

## **ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ ПРИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

Генетическая патология гемостаза должна быть заподозрена у пациенток, имеющих такие черты тромбофилии, как семейный характер тромбоза, тромбоз в молодом возрасте после травм, операций, на фоне беременности, оральной контрацепции, имеющих в анамнезе само-

произвольные аборт, внутриутробную гибель плода, раннее развитие и тяжелое течение преэклампсии, преждевременные роды, синдром задержки роста плода, преждевременную отслойку плаценты. При обследовании таких пациенток следует пользоваться следующей схемой.

1. Расширенная гемостазиограмма.
2. Тесты для идентификации недостаточности АТ-III, протеинов С и S, резистентности к активированному протеину С. В момент обследования, во избежание получения ложноположительных результатов, пациентки не должны получать антикоагулянты непрямого действия, оральные контрацептивы и витамины. У небеременных обследование следует проводить в лютеиновую фазу цикла, а у беременных — необходимо повторное обследование спустя 10–12 нед после родов.
3. Обследование на наличие АФЛ.
4. Генетическое исследование на наличие хотя бы следующих наиболее значимых мутаций: лейденовской (в гене фактора V), в гене протромбина, дефицита АТ-III, протеинов С и S.

К высокому риску тромбозов приводит наличие лейденовской мутации в гомозиготном состоянии, мутации протромбина в гомозиготном состоянии, сочетание лейденовской мутации и мутации протромбина в гетерозиготном состоянии у одной и той же пациентки, а также наличие наследственного дефицита естественных антикоагулянтов (АТ-III, протеинов С и S). Другие полиморфизмы генов гемостаза, а также полиморфизмы генов фолатного цикла (мутации генов метилентетрагидрофолатредуктазы) не относятся в тромбофилиям высокого риска. Нет достаточной доказательной базы о связи этих полиморфизмов с клинически значимым увеличением риска ВТЭО во время беременности, хотя наличие нескольких полиморфизмов при определенной ситуации, с нашей точки зрения, может внести свой вклад в развитие тромбозов различной локализации.

При наличии в анамнезе ВТЭО у пациентки с подтвержденной наследственной тромбофилией ей необходим динамический контроль состояния системы гемостаза и при необходимости корригирующая терапия еще до наступления беременности (особенно на этапе прегравидарной подготовки). Контроль гемостаза продолжается и при наступлении беременности. Если пациентка до беременности получала варфарин, в связи с его эмбрио- и фетотоксичным действием нужно рекомендовать переход на НМГ с момента подтверждения факта наличия беременности и продолжать введение НМГ всю беременность и 6 нед после родов. Доза НМГ может варьировать от профилактической

до терапевтической, в зависимости от конкретной ситуации. В случае появления кровотечения у беременной на фоне применения НМГ во II и в III триместре беременности НМГ надо отменить и выполнить гемостазиограмму для определения дальнейшей тактики ведения. При начале регулярной родовой деятельности НМГ также отменяют или переводят на НФГ (препарат с более коротким периодом полувыведения) при высоком риске ВТЭО.

Всем пациенткам с наследственным дефицитом естественных антикоагулянтов (АТ-III, протеинов С и S) показано переливание донорской свежезамороженной плазмы как источника естественных антикоагулянтов и назначение препаратов, активирующих фибринолиз (теоникол или ксантинола никотинат). При наличии мутации в гене фермента МТГФР могут быть назначены фолиевая кислота, витамины В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, которые участвуют в фолатном цикле.

Таким образом, профилактика венозных тромбозов в акушерстве у пациенток группы риска необходима и возможна. В современных условиях успех профилактики зависит от своевременного выявления факторов риска и назначения беременным, роженицам и родильницам адекватной профилактической терапии. В состав терапии должны быть включены как меры неспецифической, так и специфической профилактики. Наш опыт показывает, что правильный индивидуальный подбор терапии позволяет избежать развития венозных тромбозов даже у беременных с высоким риском его развития.

# Глава 7

---

## Профилактика венозных тромбозов в гинекологии

Актуальность проблемы венозных тромбозов в гинекологии обусловлена увеличившейся в 2–3 раза распространенностью данных осложнений, нередко приводящих к гибели пациенток. С данными осложнениями приходится сталкиваться в послеоперационном периоде, при неадекватном назначении гормональной терапии, при септических состояниях, при наличии доброкачественных или злокачественных опухолей гениталий. Особенно велика частота венозных тромбозов после гинекологических операций, которая достигает в отсутствие их профилактики, по данным радиоизотопного фибриногенового теста, 25% случаев. Нередко тромбофлебиты и флеботромбозы являются первыми симптомами скрыто протекающего и невыявленного роста злокачественной опухоли, на многие месяцы опережающими клинические проявления новообразования.

Высокая частота ВТЭО в гинекологии объясняется отсутствием у врачей знаний о патогенезе заболевания, недооценкой опасности предтромботических состояний, что влечет за собой и позднее начало профилактической терапии.

Актуальность проблемы венозных тромбозов обусловлена также тяжелыми последствиями этого заболевания. У женщин, перенесших ТГВ нижних конечностей, в дальнейшем нередко отмечаются рецидивы, у большинства

больных формируется посттромботическая болезнь и возникает хроническая венозная недостаточность, вплоть до развития трофических язв, что существенно снижает трудоспособность и качество жизни. У пациенток, перенесших ТЭЛА, развивается тяжелая хроническая гипертензия малого круга кровообращения с прогрессирующей сердечно-легочной недостаточностью, что может привести к стойкой утрате трудоспособности молодых женщин. Поэтому профилактика и лечение венозных тромбозов и тромбоэмболий имеет важное медико-социальное значение.

Полученные результаты по изучению этиологии и патогенеза венозного тромбоза дают возможность подойти к решению этой проблемы с новых позиций. Установлено, что венозные тромбозы чаще возникают у женщин, имевших сердечно-сосудистую или эндокринную патологию, на фоне анемии, острой или хронической инфекции, а также у тех, у кого в анамнезе беременность протекала с явлениями угрозы прерывания и другой акушерской патологией (преэклампсия, СЗРП, преждевременная отслойка плаценты). Важное значение имеют также гиподинамия, наличие варикозной болезни нижних конечностей, тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе. У гинекологических больных венозные тромбозы чаще развиваются в возрасте старше 45 лет, при наличии опухоли больших размеров, после длительной и травматичной операции. Вместе с тем в настоящее время появляется все больше доказательств возможности генетических факторов риска тромбофилии: наличие мутаций в генах, кодирующих факторы свертывания крови и белки, участвующие в этом сложном многоступенчатом процессе. Также, помимо врожденной тромбофилии, у гинекологических больных может иметь место и приобретенная тромбофилия, например, АФС. Заслуживает внимания тот факт, что у некоторых больных возможно сочетание врожденной и приобретенной патологии гемостаза. Следовательно, пациенткам, имеющим врожденную и/или приобретенную тромбофилию, показано проведение профилактической терапии во избежание развития серьезных осложнений.

Причины ТЭО многофакторны, сложны и до сих пор до конца не изучены. При нарушении венозного кровотока, повреждении сосудов и изменении гемостатического гомеостаза может возникнуть повышенная склонность крови к внутрисосудистому свертыванию и тромбообразованию. Вместе с тем внутрисосудистое свертывание крови, даже массивное, не всегда переходит в тромбоз. Ликвидация нарушений гемостаза, а также нормализация венозного кровотока являются основными направлениями в профилактике венозных тромбозов.

## ВЫДЕЛЕНИЕ ГРУППЫ РИСКА

Для эффективной профилактики выявления факторов риска развития ВТЭО должно проводиться на всех этапах наблюдения и лечения гинекологических больных. В группу риска следует включать пациенток, имеющих клинические факторы риска, а также изменения гемостазиограммы.

При изучении факторов риска у гинекологических больных нами был выделен 21 признак, наличие которых способствует венозному стазу в нижних конечностях и нарушению гемостатического гомеостаза (табл. 7.1).

**Таблица 7.1.** Факторы риска тромбоза глубоких вен/тромбоэмболия легочной артерии в гинекологии

Факторы, приводящие к венозному стазу	Факторы, нарушающие гемостатический гомеостаз
Варикозная болезнь нижних конечностей. Посттромботическая болезнь. Длительные статические нагрузки. Гипокинезия. Опухоль больших размеров	Возраст старше 45 лет. Ожирение. Частые эмоциональные стрессы. Эндокринная патология. Острые и хронические инфекции. Ятрогенное повышение тромбогенного потенциала (назначение медикаментов, повышающих свертываемость крови), инвазивные методы исследования (гистероскопия, диагностическое выскабливание матки и т.п.). Анемия. Артериальная гипертензия. Доброкачественные опухоли. Злокачественные опухоли. Органические заболевания сердца. Системные или аллергические заболевания. Кровопотеря более 200 мл, переливание крови

При статистическом анализе оказалось, что наиболее часто встречающимися факторами риска у гинекологических больных с развившимися ВТЭО являются следующие факторы: варикозная болезнь нижних конечностей, гипокинезия, опухоль больших размеров, возраст старше 45 лет, ожирение, предшествующая терапия половыми стероидами, инвазивные методы исследования, кровопотеря более 200 мл.

Для оценки степени тромбоопасности у гинекологических больных в 1998 г. нами была разработана компьютерная программа «Прогнозирование ТЭО в гинекологии» (представлена в главе 2), которая создана с использованием современного статистического метода — ИНС.

Использование данного статистического метода в некоторой степени является использованием «искусственного интеллекта». Тестирование программы показало, что она осуществляет прогноз с вероятностью 95%. Данный метод прогнозирования может быть применен как в стационаре, так и амбулаторно, до исследования гемостаза. Более того, врач избавлен от сложных математических расчетов, которые осуществляет ЭВМ.

Более прогрессивной компьютерной прогнозирующей программой является модель оценки риска ВТЭО Caprini, которая оценивает риски путем суммирования баллов для различных факторов риска ВТЭО. Согласно представленной классификации, риск ВТЭО классифицируется как очень низкий (0–1 балл), низкий (2 балла), умеренный (3–4 балла) или высокий (5 и более баллов). Оценка Caprini была валидизирована при проведении крупного ретроспективного исследования с выборкой пациентов из общей, сосудистой и урологической хирургии. Хотя оценка Caprini пока не валидизирована у гинекологических больных, считается, что эти пациентки похожи на других пациентов, чтобы позволить данное обобщение (табл. 7.2).

**Таблица 7.2.** Стратификация риска в гинекологии. Модель оценки риска Caprini (ACCP, 2012)

1 балл	2 балла	3 балла	5 баллов
Возраст 41–60 лет	Возраст 61–74 лет	Возраст >75 лет	Инсульт (<1 мес)
Малая хирургия	Артроскопическая хирургия	ВТЭО	Элективная артропластика
Индекс массы тела 25 кг/м <sup>2</sup>	Крупная открытая хирургия	Семейный анамнез венозных тромбозомболических осложнений	Перелом бедра, таза или ноги
Отеки ног	Лапароскопическая хирургия (>45 мин)	Мутация фактора V Лейдена	Острая травма спинного мозга (<1 мес)
Варикозные вены	Злокачественные опухоли	Мутация протромбина 20210А	
Беременность или после родов	Постельный режим (>72 ч)	Волчаночный антикоагулянт	
Необъяснимый или рецидивирующий спонтанный аборт в анамнезе	Иммобилизация гипсовой повязкой	Антикардиолипиновые антитела	
Оральные контрацептивы или ЗГТ	Катетеризация центральной вены	Повышенный уровень гомоцистеина	



Окончание табл. 7.2

1 балл	2 балла	3 балла	5 баллов
Сепсис (<1 мес)		Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	
Болезни легких, включая пневмонию (за <1 мес)		Другие врожденные или приобретенные тромбофилии	
Острый инфаркт миокарда			
Застойная сердечная недостаточность (за <1 мес)			
Воспалительные заболевания кишечника в анамнезе			
Пациент на постельном режиме			

Прогнозирующая программа Caprini позволяет оценить степень риска и увидеть рекомендуемые меры профилактики.

## ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

У пациенток группы риска целесообразно проводить обследование всех звеньев гемостаза: тромбоцитарного, плазменного, антикоагулянтного и фибринолитического.

О предтромботическом состоянии свидетельствуют следующие изменения.<sup>2</sup>

### 1. В сосудисто-тромбоцитарном звене:

- а) прогрессирующее снижение числа тромбоцитов (ниже  $250 \times 10^9/\text{л}$ );
- б) появление спонтанной агрегации тромбоцитов и повышенная способность к агрегации при воздействии индукторами агрегации: АДФ — более 75%, ристоцетином или коллагеном — более 80%.

### 2. В плазменном звене:

- а) наличие гиперкоагуляции:
  - ◇ АВР — менее 70 с;
  - ◇ АЧТВ — менее 25 с;
  - ◇ концентрация фибриногена — более 4 г/л;
  - ◇ при тромбозах:
  - ◇ снижение константы коагуляции ( $r+k$ ) — менее 14 мм;

<sup>2</sup> В различных лабораториях нормальные значения некоторых показателей могут отличаться.

- ♦ повышение максимальной амплитуды (*ma*) — более 52 мм;
  - ♦ повышение ИТП более 12 у.е.
3. В антикоагулянтном звене:
    - снижение концентрации и активности АТ-III менее 80%;
    - снижение ИЧГ менее 1,6.
  4. В фибринолитическом звене:
    - снижение фибринолитической активности плазмы (ФАП) более 240 мин.

О предтромботическом состоянии свидетельствует также наличие синдрома ДВС крови, который диагностируется по выявлению комплексов ТАТ, увеличению концентрации РКМФ и уровня D-димера, наличию фрагментации эритроцитов и др. тестами.

## ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Пациенток с отягощенной наследственностью по сосудистой патологии, а также имевших ранее тромбозы различной локализации необходимо обследовать, по крайней мере, на наличие следующих наследственных факторов тромбофилии.

1. Мутация в гене фактора V (лейденовская мутация).
2. Мутация в гене протромбина.
3. Дефицит АТ-III.
4. Дефицит протеина С.
5. Дефицит протеина S.

К наследственной тромбофилии высокого риска относится выявление изолированных мутаций в гене фактора V (лейденовская мутация) или в гене протромбина в гомозиготном состоянии, комбинация гетерозиготных мутаций в гене фактора V и протромбина, а также наследственный дефицит естественных антикоагулянтов (АТ-III, протеинов С и S). Другие полиморфизмы генов гемостаза, а также генов фолатного цикла (мутации гена *МТГФР*) не относятся к наследственным тромбофилиям высокого риска, так как нет достаточной доказательной базы о связи этих полиморфизмов с клинически значимым увеличением риска ВТЭО. В результате проведенных нами исследований установлено, что 12% пациенток с развившимися венозными тромбозами имеют мутацию в гене фактора V (Leiden), 7,5% — мутацию G20201A в гене протромбина и 52% — мутацию в гене фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (Озолия Л.А., 1999). При установленной наследственной тромбофилии, несущей высокий риск возникновения тромбозов, необходимая

коррекция гемостаза, основанная на данных гемостазиограммы, должна быть назначена как можно раньше во избежание развития ВТЭО.

Для генетических исследований предварительно выделяют ДНК из периферической крови по методу В. Lindblom, G. Holmlund (1988) с модификациями с последующей ПЦР по методике Л.И. Патрушева и соавт. (1993).

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИТЕЛ К ФОСФОЛИПИДАМ

При наличии отягощенного соматического и акушерско-гинекологического анамнезов пациенток необходимо обследовать на наличие циркуляции в крови антител к фосфолипидам, так как это состояние приводит к нарушению фосфолипидзависимых реакций свертывания крови, его активации и повышенному тромбообразованию. Наиболее доступными являются:

- 1) определение антител волчаночного типа по удлинению времени свертывания цитратной плазмы, богатой тромбоцитами, в 4 фосфолипидзависимых коагуляционных тестах на 2–3 sd;
- 2) определение АКЛ иммуноферментным методом (концентрации АКЛ-IgG и -IgM);
- 3) определение антител к  $\beta_2$ ГП-1 иммуноферментным методом (концентрации антител IgG и IgM).

При СКВ с вторичным АФС тромбозы развиваются в 23–57% случаев (Баркаган З.С., 1991), при первичном АФС — в 38% случаев (Вокарева М.И., 1995). По нашим данным, АФЛ присутствуют у 50% больных с развившимися тромбозами: АКЛ — у 44%, волчаночного типа — у 6%, оба вида антител — у 14% пациенток. Тесты на антитела волчаночного типа могут быть проведены по методу Austen в модификации Л.З. Прудниковой и Т.В. Сайковской (1988), а определение антикардиолипиновых антител и антител к  $\beta_2$ ГП-1 — ИФМ, описанным А.Е. Gharavi и соавт., с небольшой модификацией Е.Л. Насонова и соавт. (1987).

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ АДЕКВАТНОСТИ ВЕНОЗНОГО КРОВОТОКА

Для оценки венозного кровотока в нижних конечностях и венах малого таза, а также для диагностики венозного тромбоза следует использовать комплексное УЗИ (ангиосканирование и доплерографию).

При УЗАС необходимо проводить осмотр поверхностных и глубоких вен обеих нижних конечностей, а также сафено-феморального соустья по общепринятой методике. На протяжении всего исследования визуальные данные следует дополнять результатами диагностических проб, к которым относятся компрессионная проба и проба Вальсальвы. Первая из них заключается в легком давлении датчиком на ткани в проекции исследуемой вены и определении степени сужения ее просвета («сжимаемости» вены) на экране монитора. При выполнении пациенткой пробы Вальсальвы отмечается степень увеличения диаметра вены по высоте пробы по отношению к ее диаметру в состоянии покоя. С помощью доплерографии можно оценить характер венозного кровотока в покое и при выполнении диагностических проб. Комплексное УЗИ позволяет выявить также наличие тромбоза в венах нижних конечностях и венах таза. На рис. 7.1, рис. 7.2 (см. цв. вклейку) — ультразвуковая картина тромбоза подколенной вены справа у больной А., которая не получила полноценной профилактической антитромботической терапии в послеоперационном периоде, хотя имела факторы риска повышенного тромбообразования еще до операции и перенесла лапаротомию с экстирпацией матки.



Рис. 7.1. Ультразвуковая картина тромбоза подколенной вены справа у больной А. Сканирование в В-режиме

Считаем, что всем гинекологическим больным с выраженной сосудистой патологией необходимо проведение комплексного УЗИ сосудов нижних конечностей, включающее ангиосканирование и доплерографию до оперативного вмешательства и на 7–8-й день после операции.

При отсутствии сосудистой патологии, согласно клиническим рекомендациям «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии» (2014 г.), выполнять периодическое наблюдение с помощью компрессионной ультрасонографии не рекомендуется в связи с низкой вероятностью выявления венозных тромбозов.

## МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЗОВ В ГИНЕКОЛОГИИ

В основу профилактики ТЭО должны быть положены мероприятия, направленные на устранение факторов риска возникновения тромбозов, восстановление и нормализацию функционального состояния системы гемостаза, антитромбогенных свойств стенки сосудов, мероприятия, предупреждающие замедление и нарушение кровотока, обезвоживание организма и устранение факторов, способных вызвать повреждение стенки сосудов и внутрисосудистую активацию системы гемостаза. Мероприятия по предупреждению ТЭО при гинекологических заболеваниях включают элементы специфической и неспецифической профилактики. Для оценки степени риска развития ВТЭО после оперативных вмешательств в гинекологии можно ориентироваться на табл. 7.3.

**Таблица 7.3.** Степень риска послеоперационных венозных тромботических осложнений в гинекологии

Риск	Факторы риска, связанные с операцией	Факторы риска, связанные с состоянием больной
Низкий (IA)	I. Неосложненные операции продолжительностью до 45 мин: искусственный аборт, лечебно-диагностическое выскабливание полости матки, гистероскопия, диагностическая лапароскопия (может быть с небольшой операцией: диатермокаутеризация, тубэктомия, цистэктомия и т.п.)	A. Отсутствуют

Риск	Факторы риска, связанные с операцией	Факторы риска, связанные с состоянием больной
Умеренный (IB, IC, IA, IIB)	II. Большие вмешательства: пластические операции (влагалищный доступ), консервативная миомэктомия (удаление 1–3 субсерозных узлов), удаление придатков матки, резекция яичника, надвлагалищная ампутация матки	V. Имеются факторы риска, кроме злокачественной опухоли, генетической патологии гемостаза, антифосфолипидного синдрома
Высокий (IIC, IIIA, IIIB, IIIC)	III. Расширенные вмешательства: экстирпация матки с придатками или без них, лечение выпадения матки (влагалищно-абдоминальный доступ), консервативная миомэктомия с удалением большого количества узлов, проникновением в полость матки	С. Онкологические заболевания. Тромбоз глубоких вен и тромбозомболия легочной артерии в анамнезе. Генетическая патология гемостаза. Циркуляция антител к фосфолипидам

Больным с **низким** риском следует проводить малозатратные профилактические меры. Неспецифическую профилактику можно начинать за 3–5 дней перед планируемой операцией, и она должна включать низкокалорийную диету (с ограничением жиров, легкоусвояемых углеводов и соли), седативную терапию (нозепам, сибазон), эластическую компрессию нижних конечностей. В послеоперационном периоде неспецифическая профилактика должна быть дополнена ранней активизацией и лечебной физкультурой.

С целью уменьшения гиподинамии может быть рекомендована дозированная физическая нагрузка, регулярно повторяющаяся в течение дня: лечебная физкультура, комплекс спортивных упражнений, активная прогулка перед сном. Пациенткам с варикозной или посттромботической болезнью следует рекомендовать постоянную эластическую компрессию нижних конечностей в виде ношения хорошо подобранных по размеру и степени компрессии градуированных компрессионных чулок, специальных колгот (оптимальное давление в области лодыжки 40 мм рт.ст., в нижней части голени — 36 мм рт.ст., в верхней части голени — 21 мм рт.ст.) или эластического бинтования нижних конечностей. Эластическое бинтование нижних конечностей больные должны выполнять утром, не вставая с постели. Они должны начать бинтование со стопы, последовательно закрыть стопу, пятку, голеностопный сустав и бедро до его верхней трети. По мере бинтования в проксимальном направлении степень давления нужно уменьшать, каждый последующий тур бинта должен покрывать предыдущий не менее

чем наполовину. Эластическое бинтование конечностей способствует сдавлению подкожных вен, уменьшению застойных явлений и увеличению (в 3–5 раз) скорости кровотока.

С целью увеличения объемного кровотока в венах нижних конечностей применяются такие методы неспецифической профилактики, как пассивная дорзофлексия стоп во время операции с последующей гимнастикой, перемежающая пневмоническая компрессия голеней, электрическое стимулирование мышц нижних конечностей. Сокращение длительности постельного режима после хирургического вмешательства — один из действенных способов предотвращения венозного застоя. С этих позиций анестезиологическое обеспечение операции и характер самого вмешательства должны предусматривать возможность активизации пациентки уже спустя несколько часов после его завершения.

Мероприятиями неспецифической профилактики являются также лечение имеющихся очагов инфекции до планируемой операции (кариозные зубы, хронический тонзиллит, хронический пиелонефрит и т.д.).

Мерой неспецифической профилактики ТЭО у тромбоопасных больных является и правильное проведение лечения основного заболевания. При проведении медикаментозной терапии таким пациенткам следует избегать назначения препаратов, повышающих тромбоцитный потенциал крови. К таким препаратам, в частности, относятся эстрогенсодержащие препараты. Целесообразно исключить длительные внутривенные введения, особенно с катетеризацией сосудов, а также обязательно разводить концентрированные растворы препаратов перед внутривенным введением.

В состав профилактической противотромботической терапии, назначаемой гинекологическим больным с **умеренным** риском, следует включать элементы неспецифической и специфической профилактики.

Согласно клиническим рекомендациям «Профилактика венозных тромбозоболоческих осложнений в акушерстве и гинекологии» (2014 г.), при наличии умеренного риска ВТЭО и отсутствии высокого риска развития кровотечения, необходимо применять НМГ, НФГ в профилактических дозах, начиная до операции, и механическую профилактику ВТЭО в виде компрессионного трикотажа или пневмокомпрессии. Если же у гинекологической больной с умеренным риском ВТЭО имеется высокий риск развития кровотечения на фоне введения НМГ или НФГ во время операции, рекомендуется применять механическую профилактику ВТЭО в виде компрессионного трикотажа или

пневмокомпрессии до тех пор, пока риск кровотечения не уменьшится и можно будет начать фармакологическую профилактику. На практике это означает, что таким больным введение НМГ или НФГ до операции не проводится, а надо начинать введение НМГ или НФГ через 8–12 ч после операции, в профилактических дозах, в течение 7 сут. Во время операции и в первые часы после операции необходима инфузионная терапия в достаточном объеме для предотвращения гемоконцентрации и гиповолемии.

При наличии **высокого** риска ВТЭО у гинекологических пациенток с отсутствием высокого риска кровотечения необходимо использовать НМГ или НФГ в профилактических или промежуточных дозах, начиная до операции, совместно с механической профилактикой в виде компрессионного трикотажа или пневмокомпрессии. Пневмокомпрессия во время операции считается более эффективным методом профилактики ВТЭО по сравнению с компрессионным трикотажем. Если же у больной с высоким риском ВТЭО имеется и высокий риск кровотечения во время операции, ей рекомендуется начинать профилактику после того, как этот риск уменьшится, т.е. в послеоперационном периоде.

При наличии оперативного вмешательства по поводу злокачественного новообразования и отсутствии высокого риска развития кровотечения рекомендуется применять фармакологическую профилактику НМГ до операции и в послеоперационном периоде более длительно, чем обычно, — до 4 нед. Согласно проведенным исследованиям, более длительная профилактика с использованием НМГ снижает риск метастазирования у онкологических больных и дает возможность провести необходимую химиотерапию в лучших условиях по сравнению с состоянием без НМГ, которое сопровождается гиперкоагуляцией, внутрисосудистым свертыванием, нарушением микроциркуляции и тромбозом сосудов в жизненно важных органах (например, в почках, с возникновением почечной недостаточности, что является противопоказанием к продолжению химиотерапии).

При наличии высокого риска развития ВТЭО и противопоказаний к назначению НМГ и НФГ и отсутствии высокого риска развития кровотечения рекомендуется применять дезагреганты (ацетилсалициловая кислота в низких дозах) и/или механическую профилактику в виде компрессионного трикотажа или пневмокомпрессии. Изолированное использование малых доз аспирина в качестве дезагреганта является эффективной мерой предотвращения артериального тромбоза. В отношении ТГВ профилактический эффект его также зарегистрирован,



однако он существенно уступает таковому при использовании антикоагулянтов и даже эластической компрессии. Поэтому после уменьшения риска кровотечений (в послеоперационном периоде) желательно перейти на НМГ или НФГ.

Профилактическое введение временных (съёмных) кава-фильтров не рекомендуется даже больным с очень высоким риском ВТЭО, так как данное вмешательство само по себе небезопасно и может вызвать осложнения.

Назначение антикоагулянтов непрямого действия, то есть АВК с целью профилактики ВТЭО допустимо только в послеоперационном периоде. Предоперационная профилактика тромбозов данными препаратами многими авторами считается недостаточно оправданной из-за высокого риска кровотечений во время операций и отсутствия анти-дотов немедленного действия на антикоагулянты непрямого действия. Возможно назначение вначале НФГ, затем комбинации гепарина и АВК с последующим переходом на назначение одних АВК, особенно в случаях необходимости более длительного назначения антикоагулянтов (1 мес и более). Контроль состояния системы гемостаза обязателен при назначении антикоагулянтов непрямого действия и осуществляется путем определения МНО, которое должно увеличиться примерно в 2 раза, по сравнению с исходным.

Несмотря на то что НМГ в настоящее время становится «золотым стандартом» антикоагулянтной терапии в акушерстве и гинекологии, в ряде случаев возможно и применение НФГ, который представляет смесь отрицательно заряженных линейных высокосульфатированных глюкозаминогликанов, различающихся по химическому составу и длине молекулы. Препарат гепарин получают путем экстрагирования из крупного рогатого скота или свиней, поэтому препараты различных производителей могут различаться по величине входящих в них полисахаридных цепей. От соотношения последних зависят и биологические эффекты препаратов. НМГ являются синтетическими, поэтому их состав более стандартизован. Действие препаратов НФГ на систему свертывания крови многозначно. Во-первых, гепарин в 50 тыс. раз усиливает функциональную активность АТ-III. Во-вторых, недавно было открыто ингибирующее влияние гепарина на полимеризацию фибрин-мономера. В-третьих, комплекс гепарин–антитромбин III способен связываться с эндотелиальными клетками и стимулировать высвобождение из них ингибитора тканевого фактора. Наряду с действием на систему гемостаза гепарин обладает противовоспалительным действием, ингибирует ряд ферментов, увеличивает коронарный кро-

воток, легочную вентиляцию, активирует липопротеинлипазу. После внутривенного введения гепарин быстро распределяется в тканях. Значительная часть внутривенно вводимого гепарина связывается с крупномолекулярными гликопротеинами. Максимальное содержание в крови после внутривенного введения достигается через 15–20 мин, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 2–6 ч и зависит от дозы препарата. Частично он разрушается гепариназой, а часть в неизменном виде выделяется с мочой. Наиболее продолжительный гипокоагуляционный эффект наблюдается при подкожном введении НФГ. Избыточное действие гепарина нейтрализуют либо прекращением введения препарата, либо введением протамин сульфата. Протамин сульфат образует вместе с гепарином ионную пару, и антикоагулянтные свойства гепарина нейтрализуются.

При наличии у гинекологических больных сосудистой патологии в виде варикозной или посттромботической болезни нижних конечностей, кроме антикоагулянтов, им необходимо назначать препараты, обладающие **флебодинамическим действием**:

- диосмин (1 таб. утром);
- гесперидин+диосмин (по 1–2 таб. в сутки);
- эсцин (по 12–15 капель 3 р/сут);
- рутозид (по 0,3 г 2 р/сут);
- троксерутин (по 0,3 г 2–3 р/сут);
- троксерутин (по 1 капсуле 2 раза в день).

Среди препаратов, обладающих флебодинамическим действием, предпочтение, на наш взгляд, следует отдавать высокоочищенному диосмину, содержащемуся в препарате Флебодиа 600<sup>▲</sup>. Многочисленными исследованиями доказано, что Флебодиа 600<sup>▲</sup> обладает хорошим флеботонизирующим действием, улучшает лимфатический дренаж и микроциркуляцию, а также обладает противовоспалительным действием в отношении сосудистой стенки.

Пациенткам с **высоким риском**, обусловленным выраженным дефицитом физиологических антикоагулянтов (АТ-III, протеина С, протеина S, гепаринового кофактора II), а также плазминогена и других компонентов фибринолитической системы для профилактики ВТЭО целесообразно использовать свежезамороженную плазму в качестве заместительной терапии. Активность АТ-III и плазминогена в свежезамороженной плазме возрастает в процессе замораживания и составляет 200% от исходной. Переливать плазму следует после оттаивания и согревания до температуры 25 °С внутривенно, в дозе 200–300 мл. В случаях тяжелого наследственного дефицита естественных антикоа-

гулянтов (АТ-III, протеинов С или S) переливание свежезамороженной плазмы возможно до операции (1–2 раза с интервалом 24–48 ч), а затем во время операции — 1–2 дозы и в послеоперационном периоде — как до операции, по 200–300 мл 1–2 раза с интервалом 24–48 ч.

Выбор обезболивания гинекологических операций должен обсуждаться совместно гинекологом и анестезиологом, учитывая потенциальную возможность повышенной кровоточивости и возникновения гематом на фоне применения гепаринов. Известно, что общий эндотрахеальный наркоз в значительной степени снижает кровоток в нижних конечностях и способствует как венозному стазу, так и гиперкоагуляции. В то же время эпидуральная или спинномозговая анестезия, благодаря созданию симпатического блока, снижает сосудистое сопротивление и может снижать вязкость крови вследствие обычно проводимой гемодилюции до выполнения анестезии. Вместе с тем при выполнении эпидуральной или спинномозговой анестезии на фоне введения антикоагулянтов возможно ранение сосудов во время их пункции и катетеризации, что опасно, в связи с возможностью возникновения гематом, сдавливающих спинной мозг и требующих хирургического вмешательства. Эпидуральная или спинномозговая анестезия может быть применена пациентам, у которых после последней инъекции НМГ в терапевтической дозе прошло более 24 ч, а в профилактической дозе — 12 ч и которые имеют нормальные показатели уровня тромбоцитов и АЧТВ. Таким пациенткам при выполнении анестезии может быть использована левая боковая позиция (положение на левом боку) при установлении блока. При этом пункцию следует производить по средней линии, так как при латеральном подходе повреждение эпидуральных вен более вероятно. При необходимости дальнейшее введение антикоагулянтов может быть осуществлено после установления спинального блока (через 4–6 ч), но извлекать катетер при этом следует только при отсутствии у пациентки выраженной гипокоагуляции, то есть через 12 ч после введения профилактической дозы НМГ или через 4 ч после введения профилактической дозы НФГ. В случае ранения сосудов процедуру необходимо прекратить и перейти к другим методам анестезии.

При проведении эндотрахеального наркоза следует избегать травмирования слизистой ротовой полости, бережно вводить трубку в трахею, не устанавливая трубку в нос, не вводить тампон в горло и строго следить за интра- и постоперационными кровотечениями.

Для профилактики тромботических осложнений у гинекологических больных могут быть применены следующие схемы.

## ПРОФИЛАКТИКА НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ ГЕПАРИНОМ

Согласно рекомендациям «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии» (2014 г.), препараты НМГ должны применяться в гинекологической клинике при наличии у пациентки умеренного или высокого риска ВТЭО при отсутствии у нее высокого риска кровотечений.

НМГ являются частью молекулы гепарина и занимают приблизительно  $\frac{1}{3}$  размера молекулы. Преимущества антитромботического эффекта данных препаратов состоят в том, что длительность их действия в 3–4 раза превышает длительность действия аналогичной дозы высокомолекулярного гепарина. В связи с тем, что НМГ обладает более выраженной аффинностью к фактору Ха и меньшей к тромбину, он ингибирует процесс свертывания крови на фазе образования протромбиназы. Кроме того, необходимая доза НМГ значительно меньше, так как, согласно каскадному механизму свертывания крови, для блокирования системы на более ранних стадиях требуется меньше ингибитора, чем на конечных.

Преимущества НМГ перед НФГ заключаются в следующем:

- хорошая биодоступность и быстрое всасывание при подкожном введении;
- более предсказуемое антикоагулянтное действие;
- отсутствие необходимости в регулярном лабораторном контроле лечения;
- устойчивость к подавляющему действию активированных тромбоцитов;
- длительность действия и возможность подкожного введения 1–2 р/сут;
- более низкая частота тромбоцитопении.

Биоусвояемость НМГ составляет до 90%. Период полужизни — 190–270 мин, что в 3 раза превышает таковой у НФГ. При подкожном введении продолжительность антитромботического действия НМГ достигает 18–28 ч, а при внутривенном болюсном введении — 8–12 ч. Частота развития вторичной тромбоцитотерапии у НМГ ниже (0,5%), кроме того, в терапевтических дозах НМГ незначительно удлиняет АЧТВ.

Согласно последним рекомендациям, у гинекологических пациентов в России могут применяться следующие НМГ: эноксапарин натрия (Clexane, Enoxaparin), далтепарин натрия (Fragmin, Dalteparin sodium), надропарин кальция (Fraxiparine, Nadroparin calcium).

Первую дозу эноксапарина натрия вводят подкожно за 3–12 ч до операции, если нет высокого риска кровотечения во время предстоящей операции. В зависимости от степени риска может быть применена профилактическая, промежуточная (высокая профилактическая) или терапевтическая доза. Профилактическая доза применима в случае наличия у пациентки умеренного риска ВТЭО. Величина профилактической дозы эноксапарина натрия зависит от массы тела пациентки и, согласно последним рекомендациям, может варьировать от 20 мг/сут до 0,6 мг/кг/сут. Промежуточная доза рекомендуется пациенткам с высоким риском ВТЭО, но не имеющим при этом высокого риска кровотечения. Промежуточная доза для пациенток с массой тела от 50 до 90 кг составляет 40 мг каждые 12 ч. В практическом здравоохранении чаще используют однократно 40 мг до операции, а дальнейшее введение промежуточных доз осуществляют уже в послеоперационном периоде. Терапевтическая доза (то есть применяемая обычно для лечения уже развившегося тромбоза) достигает 1,5–2 мг/кг/сут (вводится за 2 приема, с интервалом в 12 ч) и применяется только у больных с очень высоким риском ВТЭО, не имеющим при этом высокого риска кровотечения. В практическом здравоохранении таким больным подготовку к операции (коррекцию системы гемостаза) можно осуществлять в течение нескольких дней до операции. При наличии высокого риска кровотечения во время операции или в случае экстренной операции введение НМГ начинают через 6–12 ч после завершения операции, но не позднее этого срока, так как формирование тромба, как правило, начинается уже на операционном столе, либо тотчас после ее окончания. Эноксапарин вводят в дозе, зависящей от степени риска и массы тела, в течение 7 сут пациенткам умеренного и высокого риска по развитию ВТЭО. Онкогинекологическим больным целесообразно применять более длительную профилактику (в течение 4–6 нед). После отмены эноксапарина в некоторых случаях можно рекомендовать проведение дезагрегантной терапии на срок 2–4 нед.

Далтепарин натрия (фрагмин<sup>▲</sup>) назначают подкожно при профилактических дозах в интервале от 2500 МЕ/сут до 75 ЕД/кг/сут за 3–12 ч до операции гинекологическим больным с умеренным риском ВТЭО, не имеющим при этом высокого риска кровотечения во время операции. Промежуточная доза далтепарина натрия назначается при высоком риске ВТЭО пациенткам без высокого риска кровотечения и составляет для больных с массой тела от 50 до 90 кг — 5000 ЕД каждые 12 ч. При очень высоком риске ВТЭО требуется назначение терапевтических доз далтепарина натрия, достигающих 200 ЕД/кг/сут, однако

такая доза допустима для введения до операции только при отсутствии высокого риска развития кровотечения во время ее выполнения. При наличии высокого риска кровотечения во время операции или при экстренной операции профилактика терапевтическими дозами дальтепарина начинается через 6 ч после ее завершения и продолжается не менее 7 сут, а в онкогинекологии — 4–6 нед.

Первая инъекция надропарина кальция (фраксипарина<sup>▲</sup>) может быть назначена также за 3–12 ч до предстоящей плановой операции. При умеренном риске ВТЭО доза надропарина кальция составляет, в зависимости от массы тела пациентки, от 2850 МЕ (0,3 мл) до 86 МЕ/кг/сут. При высоком риске ВТЭО, но отсутствии высокого риска кровотечения во время операции используются промежуточные дозы надропарина, составляющие для больных с массой тела от 50 до 90 кг 5700 МЕ (0,6 мл) каждые 12 ч. При очень высоком риске ВТЭО и отсутствии высокого риска кровотечения во время операции до операции рекомендуется применить терапевтическую дозу, которая для надропарина составляет 86 МЕ/кг каждые 12 ч. После операции введение надропарина возобновляется через 6–12 ч после ее завершения, продолжается не менее 7 сут для пациенток умеренного или высокого риска и 4–6 нед для больных с очень высоким риском ВТЭО. В связи с тем, что надропарин потенцирует действие тромбоцитарных дезагрегантов и декстранов, данные препараты на фоне терапии надропаринном лучше не назначать.

Помимо описанных выше НМГ, на фармацевтическом рынке в России появился и препарат фондапаринукс натрия (Фондапаринукс<sup>▲</sup>), который представляет собой синтетический пентасахарид, который действует как антикоагулянт при помощи специфического ингибирования фактора Ха, опосредованного антитромбином. Стандартная профилактическая доза фондапаринукса составляет 2,5 мг подкожно 1 р/сут. К настоящему времени накоплено еще недостаточно опыта применения данного препарата, поэтому его не рекомендуют при беременности и лактации, но у небеременных при определенных обстоятельствах фондапаринукс может быть применен для профилактики ВТЭО.

## **ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ НЕФРАКЦИОНИРОВАННЫМ ГЕПАРИНОМ**

Методика профилактического применения подкожных инъекций гепарина традиционно используется во многих хирургических стационарах в течение уже более 20 лет. До операции больным проводят

неспецифическую профилактику ВТЭО. К сожалению, риск возникновения кровотечений на фоне проведения профилактики ВТЭО с применением НМГ выше, чем при использовании НМГ, и достигает, по данным литературы, 4%. Установлено, что среди факторов, повышающих риск возникновения кровотечения на фоне применения НФГ, имеют значение повышение дозы, совместное применение с фибринолитическими препаратами, сопутствующие нарушения свертывания крови. Первую подкожную инъекцию НФГ в дозе 5000 МЕ необходимо произвести за 2 ч до операции. Во время операции проводится инфузионная терапия (введение кристаллоидных растворов из расчета 10–20 мл/кг массы тела). Оптимальная величина гематокрита перед началом оперативного вмешательства — 27–29%. Во время операции необходимо применение максимально щадящей техники оперативного вмешательства.

Через 6–12 ч после операции необходимо назначить вторую инъекцию гепарина (5000 МЕ подкожно) с последующим введением той же дозы каждые 8 ч в течение 7–10 сут. Возможна также другая кратность введения НФГ, но суточная профилактическая доза должна составлять 15 000 МЕ. Как не парадоксально, но на фоне терапии НФГ могут развиваться ВТЭО, вплоть до ТЭЛА. При дробной гепаринизации трудно создать длительную гипокоагуляцию. Кратковременный гипокоагуляционный эффект гепарина, без его повторения, во многих случаях оканчивается синдромом рикошета и развитием ВТЭО. Поэтому при определенных ситуациях рекомендуют использовать поддерживающие дозы НФГ в виде непрерывного внутривенного введения инфузатом, по 1000–1250 МЕ/ч или внутривенно по 5000–10 000 МЕ каждые 4–6 ч. Также возможно увеличение суточной дозы до 20 000 МЕ с введением по 5000 МЕ каждые 6 ч.

Согласно результатам проведенных нами исследований, данная традиционная методика может быть применена у гинекологических больных моложе 45 лет, имеющих умеренный риск развития ВТЭО, без выраженных изменений гемостазиограммы и не должна применяться у пациенток с высоким риском тромботических осложнений и выраженными изменениями в системе гемостаза.

Больным с высоким риском венозного тромбоза дозировка гепарина должна быть увеличена под контролем АЧТВ, причем этот показатель должен увеличиваться в 1,5–2 раза. Бесконтрольное увеличение доз НФГ существенно увеличивает частоту геморрагических осложнений. К отрицательным сторонам действия гепарина относится также тромбоцитопения, связанная со способностью гепарина связываться

с тромбоцитами, активировать их и вызывать гиперагрегацию. Диагноз гепарин-индуцированной тромбоцитопении должен быть заподозрен при снижении количества тромбоцитов на 50% без других видимых причин.

У пациенток с очень высоким риском ВТЭО необходимо с 5 сут, на фоне снижения гепарина, назначать антикоагулянт непрямого действия (АВК), например, варфарин по 2,5–5 мг/сут, с 7 сут НФГ отменяют и продолжают профилактику ВТЭО варфарином. Контроль дозы осуществляют исследованием МНО, которое на фоне применения АВК должно увеличиться до 2,0–2,5. Корректирующая гемостаз терапия антикоагулянтами непрямого действия должна проводиться в течение 3–5 нед, чтобы общая продолжительность профилактических мероприятий составила 4–6 нед.

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИЙ ГЕПАРИНА

Ингаляционный способ введения НФГ доступен и недорог. При этом гепарин натрия вводится в виде аэрозоля, величина частиц которого не превышает 10 мкм. Аэрозольный метод введения гепарина был впервые предложен в 1965 г. N. Mollino и Bellvardo больным с патологией органов дыхания. На фоне лечения отмечено удлинение времени свертывания цельной крови, времени рекальцификации плазмы, нормализация фибринолитической активности и агрегационной способности тромбоцитов. Авторы сделали вывод о целесообразности применения этого метода при заболеваниях, сопровождающихся гиперкоагуляционными изменениями в системе гемостаза. При ингаляционном способе введения гепарин стимулирует функции тучных клеток, в результате чего повышается концентрация эндогенного гепарина. Стимуляция тучно-клеточного аппарата состоит в интенсивном накоплении в гранулах этих клеток гепарина и последующей равномерной их секреции. При этом не происходило существенной активации противосвертывающей системы, что делает, по мнению авторов, исследовавших этот путь введения препарата, достаточно безопасным. В экспериментальных условиях было доказано, что гепарин при ингаляционном введении может депонироваться в легочных макрофагах и сохраняться без деструкции в лимфатических узлах до 2 нед.

В клинической практике при однократном введении антикоагулянта в дозе 300 мг практически здоровым людям наступает ги-



покоагуляция, которая сохраняется в течение 8 дней. У больных со склонностью к тромбообразованию гепарин быстро утилизируется, поэтому рекомендуется его аэрозольное введение через 12 ч. Наиболее глубокий гипокоагуляционный эффект гепарина натрия при внутрилегочном введении наблюдается только через несколько дней. Гепарин задерживается в организме и постоянно освобождается в кровотоке. Впоследствии было доказано, что при внутрилегочном введении гепарин быстро захватывается клетками ретикулоэндотелиальной системы и в дальнейшем медленно высвобождается из клеточного пула, что является причиной пролонгирования его гипокоагулянтного действия.

С помощью электронной микроскопии и радиоактивного маркирования гепарина подтверждено, что НФГ, введенный через легкие, подвергается быстрому захвату альвеолярными макрофагами капилляров, эндотелием магистральных сосудов и клетками лимфатической системы. Авторы, исследовавшие данный путь введения НФГ, считают, что чем больше гепарин накапливается в указанных структурах, тем продолжительнее его противосвертывающий эффект.

Большим преимуществом аэрозольного метода введения, по мнению большинства исследователей, является то обстоятельство, что возникающая гипокоагуляция носит стабильный характер, что исключает осложнения тромботического или гемморрагического характера. Важным преимуществом ингаляционного введения является, кроме того, отсутствие подкожных инфильтратов или абсцессов, а также синдрома рикошета.

Дальнейшее исследование показало, что гипокоагуляционный эффект при ингаляционном методе введения гепарина сопровождается нормализацией агрегационной способности тромбоцитов и эритроцитов, способствуя восстановлению микрогемодинамики.

Эффективность аэрозольного введения гепарина, в определенной степени зависит от размера частиц аэрозоля, при этом оптимальным размером частиц является 10 микрон и менее. С момента внедрения ингаляционного способа введения гепарин был применен в клинической практике при ряде патологических состояний. При ингаляциях гепарина не зарегистрировано нежелательных последствий. Одновременно выявлена положительная динамика показателей внешнего дыхания и кислотно-щелочного состава крови, увеличение вентиляции легких, нормализации структуры и общей емкости легких, улучшение диффузии газов и условий оксигенации тканей.

В 1977 г. N. Mollino и Bellvardo (1977) впервые сообщили о применении ингаляций гепарина для профилактики рецидива тромбоемболических осложнений у больных с тромботическими заболеваниями. В дальнейшем Т. Mahadoo (1982) с успехом использовал этот метод для профилактики послеоперационных ТЭО. R.L. Vick и соавт. (1985) и D. Quick и соавт. (1985) представили данные о применении ингаляций у больных с тромботической и тромбоемболической болезнью. Курс лечения при этом варьировал от 30 до 485 дней. Только 1 больной имел повторный тромбоз глубоких вен голени, тогда как до ингаляционного введения НФГ у него тромбоз отмечался до 9 раз год.

Как следует из приведенных выше данных, аэрозольный способ введения гепарина при длительном применении (более 5 мес) не имел побочных эффектов. В связи с этим авторы считали, что ингаляционный способ введения НФГ можно рекомендовать даже для амбулаторной профилактики тромботической болезни.

К сожалению, этот метод не нашел еще должного распространения в медицинской практике, хотя даже после однократного введения позволяет создавать длительную гипокоагуляцию, глубина которой невелика и постоянна в течение достаточно длительного времени. Длительность терапевтического воздействия на свертываемость крови в виде антитромботического эффекта гепарина при таком способе введения составляет более 24 ч. В то время как при однократном внутривенном введении длительность данного эффекта составляет 4–5 ч, при внутримышечном — до 6 ч, после подкожной инъекции — не более 8–12 ч. Максимальная продолжительность эффекта после однократной ингаляции достигает 14 дней. Кроме того, обладая уникальной возможностью создавать умеренное и пролонгированное снижение свертываемости крови, ингаляционный способ введения гепарина натрия позволяет избежать осложнений, возникающих при частных инъекциях (гематомы, инфильтраты, абсцессы и др.). Противопоказания к применению этого метода неизвестны.

Механизм пролонгированной гипокоагуляции при попадании гепарина в легкие изучен еще не полностью. Известно, что он попадает в кровь несколькими путями. Начало воздействия на систему гемокоагуляции обусловлено, скорее всего, появлением в кровотоке низкомолекулярных фракций гепарина, которые проникают во время ингаляции непосредственно в кровь через аэрогематический барьер. Обилие образующихся при этом в крови комплексов с АТ-III на протяжении ближайших 2–3 ч после ингаляции обеспечивает угнетение активности всех факторов свертывания — сериновых протеаз.

Однако примерно через 5 ч таких комплексов становится существенно меньше, что приводит к значительному восстановлению наиболее чувствительных к ним факторов Ха, Ia, VIa и Va. Вместе с тем нормализация свертываемости крови в этот момент не наступает, так как в кровотоке уже появляются и другие, более крупные молекулы гепарина, которые избирательно подавляют активность факторов VIIa, XIa, IXa и XIIIa. Таким образом, обеспечивается эффект пролонгированной гипокоагуляции. Длительное (более 24 ч) воздействие гепарина на свертываемость крови в виде антитромботического действия можно получить также при ректальном и внутривенном введении, однако ингаляционный способ введения считается более удобным. Большим преимуществом этого способа является стабильный характер гипокоагуляции, что исключает возможность осложнений тромботического и геморрагического характера (количество тромбоцитов достоверно не изменяется), простота введения и его безболезненность. Установлено, что молекулы гепарина накапливаются в клеточном депо, а затем в активном состоянии равномерно поступают в кровоток. Функции клеточного депо при этом могут выполнять эндотелиальные клетки кровеносных сосудов, альвеолярный эпителий, легочные макрофаги и тучные клетки соединительной ткани. С другой стороны, существуют доказательства того, что определенная часть гепарина при его ингаляции попадает в лимфатические капилляры из интерстициального пространства.

Существует различная тактика профилактики гепарином тромботических осложнений в послеоперационном периоде. Одни авторы рекомендуют проводить профилактику гепарином начиная с первых суток послеоперационного периода, другие проводят предоперационную профилактику, а затем — после операции на протяжении 7–10–14 сут, при необходимости — более продолжительные сроки, зависящие от состояния больного, проводимой неспецифической профилактики тромбозов, показателей, характеризующих функциональное состояние системы гемостаза. Особое значение имеет предоперационная профилактика, так как внутрисосудистое свертывание крови и накопление фибрина в сосудах с замедленным кровотоком, диагностируемое методом радионуклидной индикации с <sup>125</sup>-фибриногеном, возникают во время операции и в 1-е сутки после операции, что может служить основой для образования тромба.

Таким образом, лечебная эффективность использования ингаляций гепарина при заболеваниях, когда существенно снижена его концентрация в кровотоке, отсутствие при этом традиционных побочных реакций, доступность и простота применения препарата в виде аэрозоля

делают этот нетрадиционный метод необходимым для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Для ингаляций обычного (полидисперсного) гепарина может быть использован переносной ультразвуковой ингалятор типа «МУССОН» (Россия), создающий аэрозоль, величина частиц которого не превышает 10 мкм. Суточную дозу гепарина 400 ЕД/кг, необходимую для профилактики тромбозов, следует разделить на 2 приема и вводить с интервалом в 12 ч. До операции ингаляции гепарина необходимо проводить не менее 3 дней. За день до операции ингаляции отменяют. Помимо ингаляций, больным назначают неспецифическую профилактику и дезагреганты.

Во время операции с целью гемодилюции внутривенно капельно вводят кристаллоидные растворы из расчета 10–20 мл/кг.

На 2-е сутки после операции ингаляции следует возобновить еще на 7 дней. В состав профилактической терапии на 2–3-й день после операции необходимо включить реополиглюкин (из расчета 4–7 мл/кг) для улучшения реологических свойств крови, что обычно составляет 200–400 мл, а с 4-го дня — дезагреганты. С 6-го дня после операции больным с высоким риском возникновения венозных тромбозов необходимо назначить антикоагулянты непрямого действия (фениндион по 0,03 г 1–2 р/сут, варфарин по 25–50 мг) на 2–3 нед. Таким образом, данный курс профилактической терапии занимает около 3 нед в стационаре и продолжается еще 2–3 нед амбулаторно.

Необходимо отметить, что ингаляционный способ введения гепарина, даже после однократного введения позволяет создавать длительное снижение свертываемости крови, не приводящее, однако, к повышенной кровоточивости и длящееся в течение достаточно длительного времени. Кроме того, ингаляционный метод введения гепарина позволяет избежать осложнений, возникающих при частых инъекциях (гематомы, инфильтраты, абсцессы и др.) и не имеет противопоказаний. Геморрагические осложнения (гематома послеоперационного шва, повышенная кровоточивость во время операции) на фоне ингаляций гепарина, согласно нашим данным, отмечаются почти в 4 раза реже, по сравнению с данными осложнениями у больных, получавших традиционную профилактику, включающую подкожные инъекции обычного гепарина. В связи с эффективностью и безопасностью систематических ингаляций гепарина, данный метод профилактики тромбозов может быть использован при подготовке к операции пациенток, имеющих сосудистую патологию, а также гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза.

## ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

Схема обследования пациенток, имеющих АФЛ, должна включать:

- 1) определение уровней АФЛ (антикардиолипинов и антител к  $\beta_2$ -ГП-1) и проведение тестов на наличие антител волчаночного типа перед гинекологической операцией;
- 2) исследование гемостазиограммы — перед операцией и в послеоперационном периоде (на фоне корригирующей гемостаз терапии и после ее окончания).

В результате проведенных нами исследований было доказано, что назначение пациенткам с повышенным уровнем АФЛ терапии, корригирующей состояние гемостаза, не снижает уровень АФЛ. Таких гинекологических больных следует относить в группу высокого или очень высокого риска ВТЭО и проводить профилактику осложнений до, во время и после операции. Обязательными у таких пациенток являются мероприятия по неспецифической профилактике ВТЭО, а также назначение НМГ в промежуточных или терапевтических дозах, в зависимости от анамнеза (были или нет эпизоды тромбозов) и данных гемостазиограммы. Длительность применения НМГ после операции должна составлять не менее 4 нед.

При наличии высокого титра АФЛ, перед плановой операцией может быть проведен лечебный плазмаферез (в прерывистом или непрерывном режиме). При плазмаферезе происходит удаление из крови определенного объема плазмы (в среднем 600 мл), содержащей аутоантитела, иммунные комплексы, продукты метаболизма, в результате чего повышается функциональная активность кроветворных, стромальных и иммунокомпетентных клеток, улучшается микроциркуляция и реологические свойства крови. Курс лечения включает 3 сеанса плазмафереза с перерывом между сеансами 1–2 дня. После проведенного курса плазмафереза уровень аутоантител значительно снижается на 2–3 мес.

Одним из возможных дополнительных методов профилактики при наличии циркулирующих антител к фосфолипидам является внутривенное введение иммуноглобулина (IgG) в высоких дозах, выделенного из плазмы доноров, что приводит к уменьшению активности АФЛ и антител к фактору VIII свертывания крови.

В комплекс лечения пациенток следует включать также эссенциале — препарат, содержащий фосфолипиды и некоторые витамины (по 2–3 капсулы 3 раза в день). Курс лечения эссенциале — до 1 мес.

## ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ ПРИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Генетическая патология гемостаза должна быть заподозрена у пациенток, имеющих такие черты тромбофилии, как семейный характер тромбоза, тромбоз в молодом возрасте после травм, операций, на фоне беременности, оральной контрацепции, имеющих в анамнезе самопроизвольные аборт, внутриутробную гибель плода, тяжелую акушерскую патологию. При обследовании таких пациенток следует пользоваться следующей схемой.

- 1) Расширенная гемостазиограмма.
- 2) Тесты для идентификации недостаточности АТ-III, протеинов С и S, резистентности к активированному протеину С. В момент обследования, во избежание получения ложноположительных результатов, пациентки не должны получать антикоагулянты непрямого действия, оральные контрацептивы и витамины. Обследование следует проводить в лютеиновую фазу цикла.
- 3) Обследование на наличие АФЛ (см. выше).
- 4) Генетическое исследование на наличие наиболее значимых мутаций, наличие которых приводит к высокому риску тромбозов: Лейденовской (в гене фактора V) и в гене протромбина. Особенно неблагоприятны данные мутации в гомозиготном состоянии, а также сочетание их в гетерозиготном состоянии. К высокому риску ВТЭО предрасполагает и наличие наследственного дефицита АТ-III, протеинов С и S.

При выявлении других полиморфизмов в генах гемостаза необходимо учитывать данные анамнеза и состояние показателей гемостазиограммы. При отсутствии тромботических эпизодов и акушерской патологии в анамнезе риск можно оценивать как умеренный, при наличии перенесенного ВТЭО — высокий. Соответственно, всем пациенткам с выявленной генетической патологией гемостаза показано проведение профилактической терапии, включающей неспецифические и специфические средства с обязательным использованием НМГ. Пациенткам с генетически обусловленным дефицитом естественных антикоагулянтов, в качестве их источника, может понадобиться переливание донорской свежемороженой плазмы и назначение препаратов, активирующих фибринолиз (теоникол или ксантинола никотинат). При наличии мутации в генах фолатного цикла можно рекомендовать дополнительный прием витаминов группы В для профилактики ГГЦ, которая оказывает отрицательное влияние на эндотелий сосудов.

## ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

Профилактика тромбозов при ГГЦ еще окончательно не разработана. Вместе с тем понятно, что главной мерой профилактики тромбозов при ГГЦ является коррекция уровня гомоцистеина в крови. Снижение уровня гомоцистеина может быть достигнуто назначением фолиевой кислоты, метафолина, витаминов  $B_6$  и  $B_{12}$ .

Помимо коррекции уровня ГЦ должна быть применена одна из выше представленных схем профилактики, с учетом степени риска возникновения тромботических осложнений у конкретной больной. Такие пациентки должны в обязательном порядке и длительно (при врожденной ГГЦ — всю жизнь) проводить неспецифическую профилактику тромбозов и атеросклероза, не курить, не применять гормональную контрацепцию и ЗГТ, а при наступлении беременности или при оперативных вмешательствах — обязательно проводить специфическую (медикаментозную) профилактику тромботических осложнений в полном объеме. Пациенткам с ГГЦ угрожают инфаркт миокарда, инсульт головного мозга в раннем возрасте, артериальные и венозные тромбозы различной локализации, тромбоемболии. Учитывая большой интерес многих исследователей к данной проблеме, более четкая схема профилактики, вероятно, будет разработана в ближайшем будущем.

Правильно выбранная тактика профилактических мероприятий позволяет в значительной мере снизить риск возникновения ТЭО, предупредить развитие синдрома ДВС или, по крайней мере, уменьшить степень его выраженности, сокращает сроки лечения, уменьшает заболеваемость и смертность, вызванные данной патологией. У больных с умеренным и высоким риском развития осложнений стоимость диагностики и лечения развившегося венозного тромбоза настолько велики, что рекомендуемые методы профилактики являются экономически оправданными с позиций минимизации расходов на лечение.

Несмотря на неуклонную тенденцию к учащению ТЭО, целенаправленная профилактика, если она будет проводиться во всех лечебных учреждениях и на всех этапах ведения тромбоопасных пациенток, может в значительной степени снизить частоту этих грозных осложнений и сохранить жизнь многих женщин.

Таким образом, подводя итог сравнительного исследования эффективности различных методик профилактики ВТЭО, можно заключить, что прогнозирование и целенаправленная профилактика тромбозов должна стать неотъемлемой частью тактики ведения гинекологических

больных. Проведение противотромботической профилактики должно начинаться еще в женской консультации при лечении и обследовании гинекологических больных и продолжено в стационаре при подготовке к операции, во время ее выполнения, в послеоперационном периоде. Проведение при этом коррекции гемостаза не только предупреждает возникновения тромбоза, но и оказывает положительное внимание на имеющийся у большинства тромбоопасных гинекологических больных синдром ДВС крови, улучшает течение и исход основного заболевания.

Исходя из накопленного опыта считаем, что в основу профилактики венозных тромбозов в гинекологии должны быть положены мероприятия, направленные на устранение факторов риска возникновения тромбозов, а также методы коррекции системы гемостаза, восстановления нарушенного кровотока и антитромбогенной активности стенки сосудов. Успех профилактических мероприятий возможен при высокой настороженности врача в отношении тромботических осложнений на всех этапах наблюдения за гинекологическими больными. Под высокой тромботической настороженностью следует понимать не только выявление факторов риска, но и применение современных методов исследования системы гемостаза, позволяющих не только проводить дифференциальную диагностику причин тромбофилии, но и осуществлять контроль за проводимой терапией, щадящие методы выполнения гинекологических операций, исключение из арсенала проводимой терапии препаратов, повышающих тромбогенный потенциал, и широкое применение современных антикоагулянтов и дезагрегантов. Учитывая широкую пропаганду среди населения гормональной контрацепции и гормональной заместительной терапии, с целью профилактики ТЭО, вызванных их применением, необходимо обеспечить обследование свертывающей системы крови, до начала приема гормональных препаратов, а также усилить контроль в процессе лечения. Пациенткам, имеющим отягощенную наследственность по сосудистой патологии, перед плановыми операциями или назначением гормонотерапии показано углубленное исследование системы гемостаза, обследование на наличие АФЛ и генетические дефекты гемостаза.



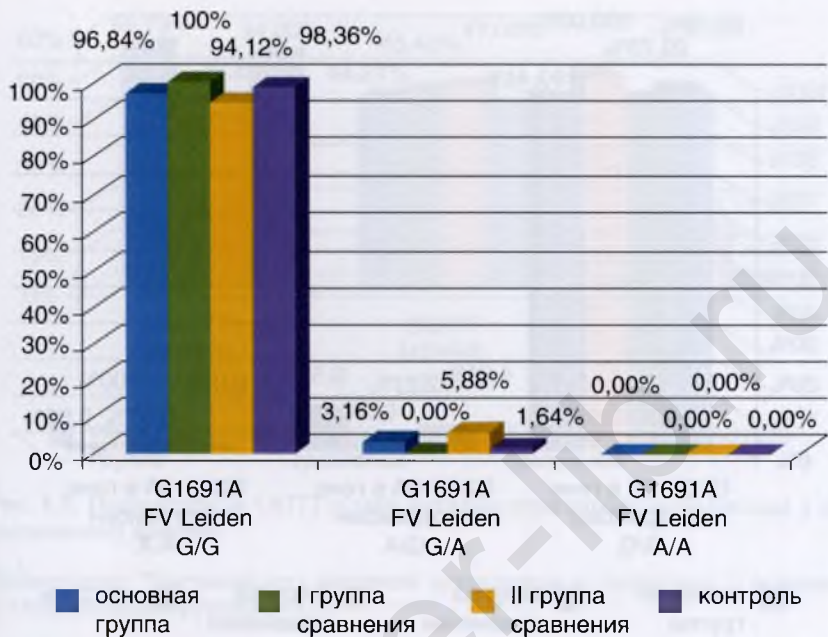


Рис. 1.1. Полиморфизм *G1691A* в гене FV Leiden у обследованных женщин



Рис. 1.2. Полиморфизм *G20210A* в гене протромбина у обследованных женщин

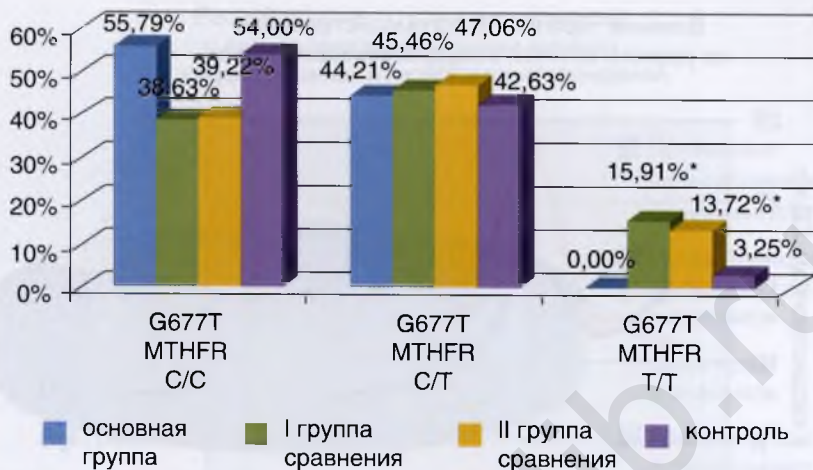


Рис. 1.3. Полиморфизм С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы у обследованных женщин.

Примечание: \*достоверность различий установлена в сравнении с основной и с контрольной группой  $p < 0,05$



Рис. 1.4. Метаболизм гомоцистеина

ДНК, белки, липиды

Влияние терапии гипергомоцистеинемии на уровень антител к кардиолипинам в крови

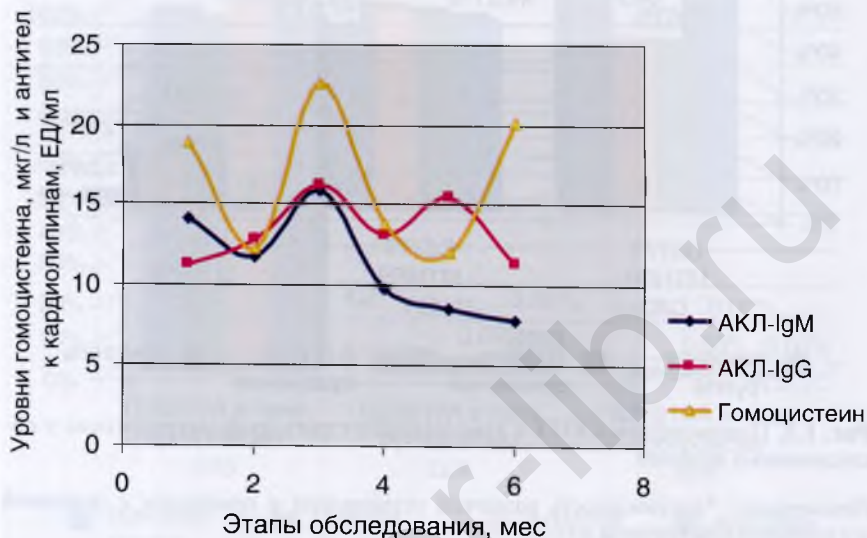


Рис. 1.5. Влияние терапии гипергомоцистеинемии на уровень антител к кардиолипинам в крови

Влияние терапии гипергомоцистеинемии на уровень антител к кардиолипинам в крови

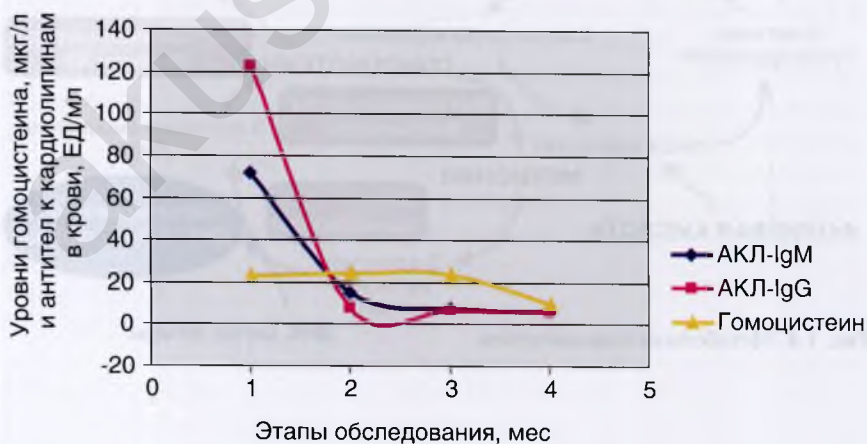


Рис. 1.6. Влияние терапии гипергомоцистеинемии на уровень антител к кардиолипинам в крови

Распределение по группам пациенток с патологическими титрами антител к кардиолипинам и гипергомоцистеинемией

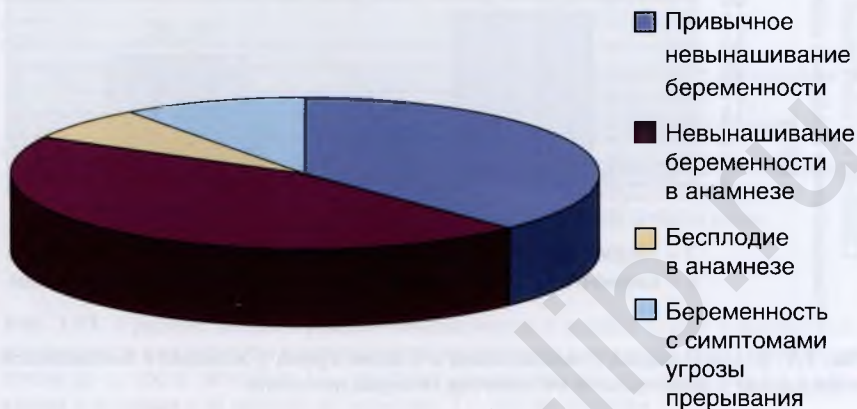


Рис. 1.7. Распределение по группам пациенток с патологическими титрами антител к кардиолипинам и гипергомоцистеинемией

Сочетание патологических титров антител к кардиолипинам и гипергомоцистеинемии с изменениями в гемостазиограмме накануне беременности

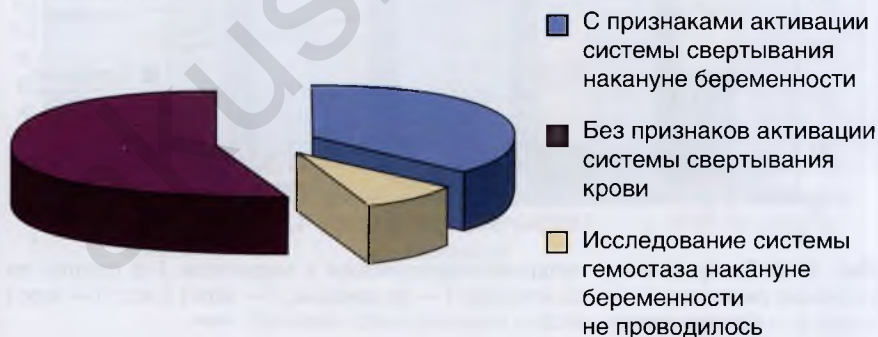


Рис. 1.8. Сочетание патологического титра антител к кардиолипинам и гипергомоцистеинемии с изменениями в гемостазиограмме накануне беременности

Концентрация гомоцистеина в плазме крови у женщин с начавшимся выкидышем в зависимости от наличия гиперандрогении

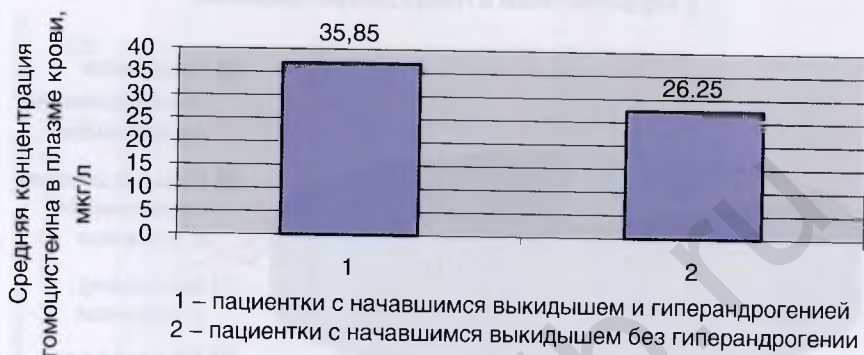


Рис. 1.9. Концентрация гомоцистеина в плазме крови у женщин с начавшимся выкидышем в зависимости от наличия гиперандрогении

Распределение гипергомоцистеинемии у пациенток 1-й группы по степеням тяжести в процессе лечения

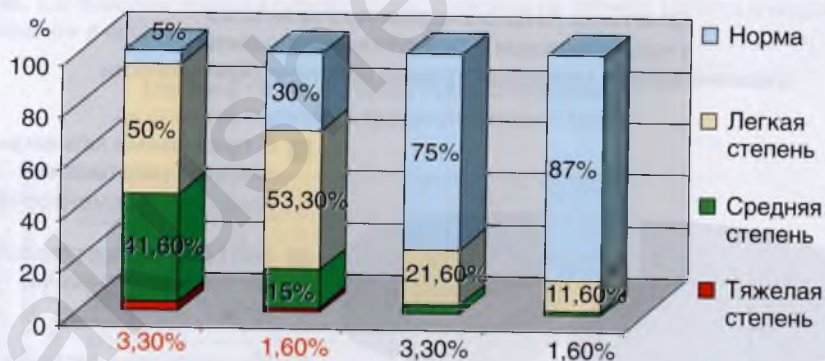


Рис. 1.10. Распределение гипергомоцистеинемии у пациенток 1-й группы по степеням тяжести в процессе лечения: 1 — до лечения; 2 — через 2 нед; 3 — через 4 нед; 4 — через 6 нед

Средние концентрации гомоцистеина в плазме крови у пациенток с начавшимся выкидышем в зависимости от наличия или отсутствия гиперандрогении до и после лечения

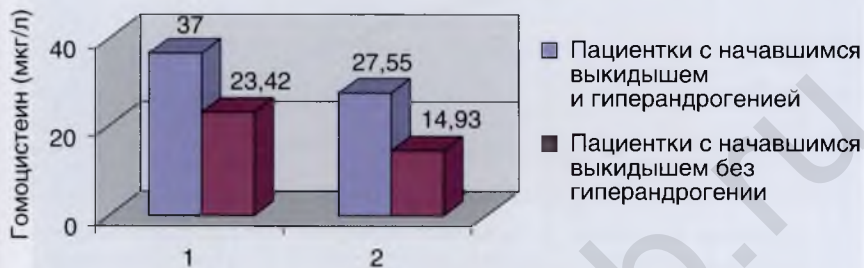


Рис. 1.11. Средние концентрации гомоцистеина в плазме крови у пациенток с начавшимся выкидышем в зависимости от наличия или отсутствия гиперандрогении до и после лечения: 1 — средние концентрации гомоцистеина в плазме крови у женщин 1-й группы до терапии; 2 — после терапии

Уровень гомоцистеина плазмы крови (мкг/л) у здоровых женщин разных возрастных периодов



Рис. 1.13. Уровень гомоцистеина (мкг/л) плазмы крови у здоровых женщин разных возрастных периодов

Уровень эстрадиола (ММЕ/мл)  
у здоровых женщин разных возрастных периодов

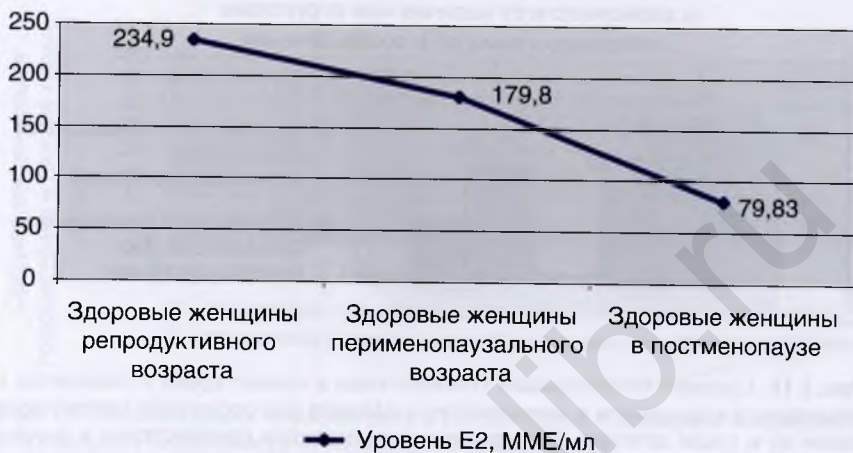


Рис. 1.14. Уровень эстрадиола (ММЕ/мл) у здоровых женщин разных возрастных периодов

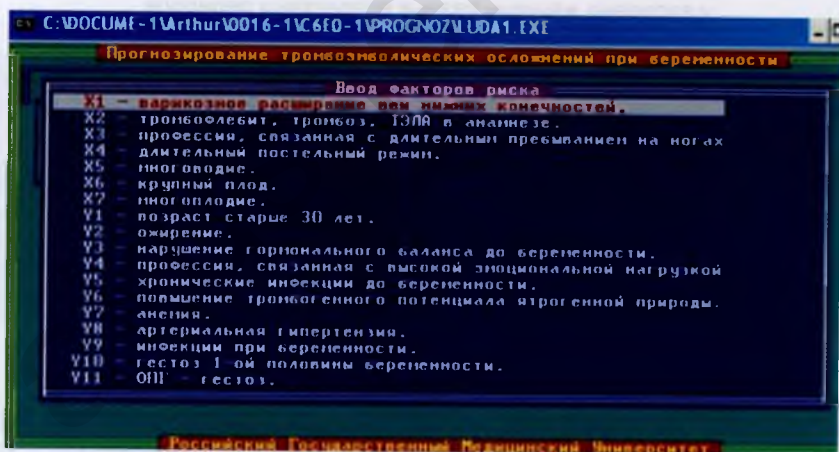


Рис. 2.1. Компьютерная программа «Прогнозирование тромбоземболических осложнений при беременности» — интерфейс для ввода факторов риска



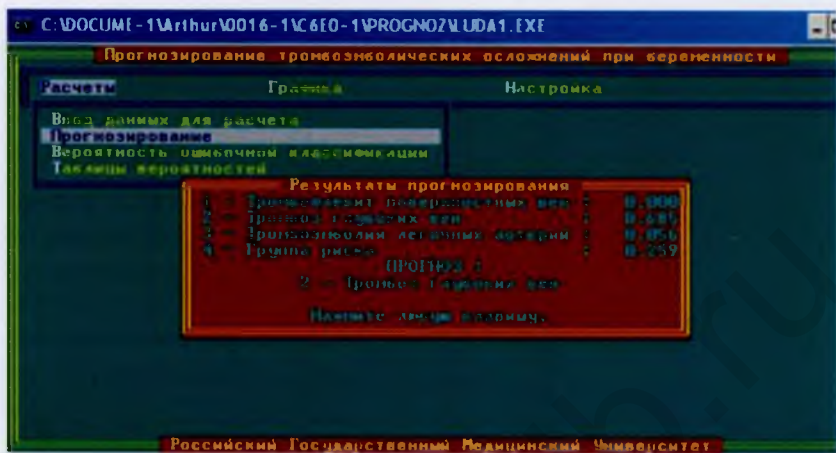


Рис. 2.2. Компьютерная программа «Прогнозирование тромбоэмболических осложнений при беременности» — результаты прогнозирования вероятности возникновения тромбоза у беременной Н.

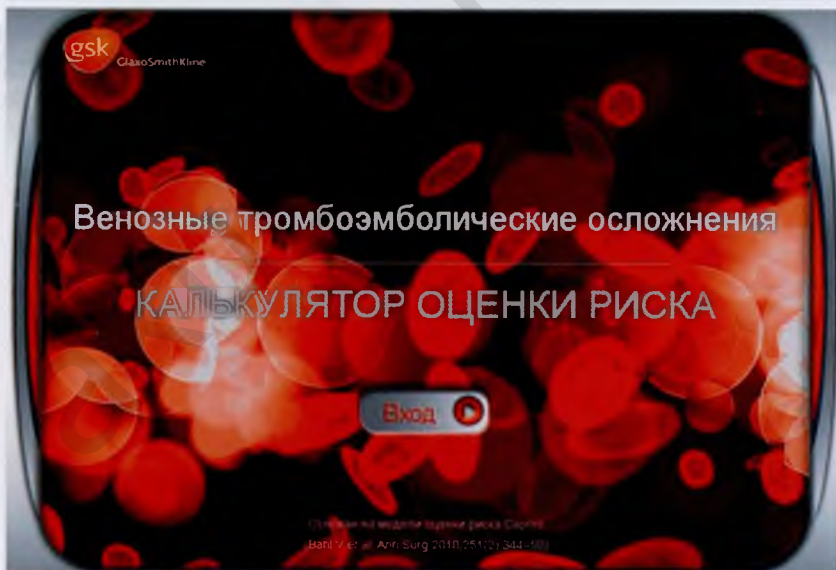


Рис. 2.5. Компьютерная программа «Венозные тромбоэмболические осложнения. Калькулятор оценки риска». Внешний вид на экране монитора

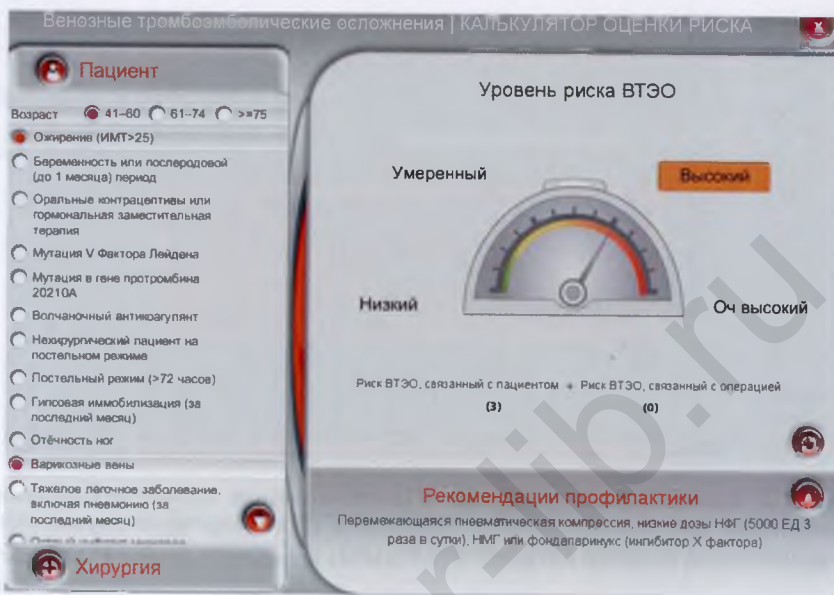
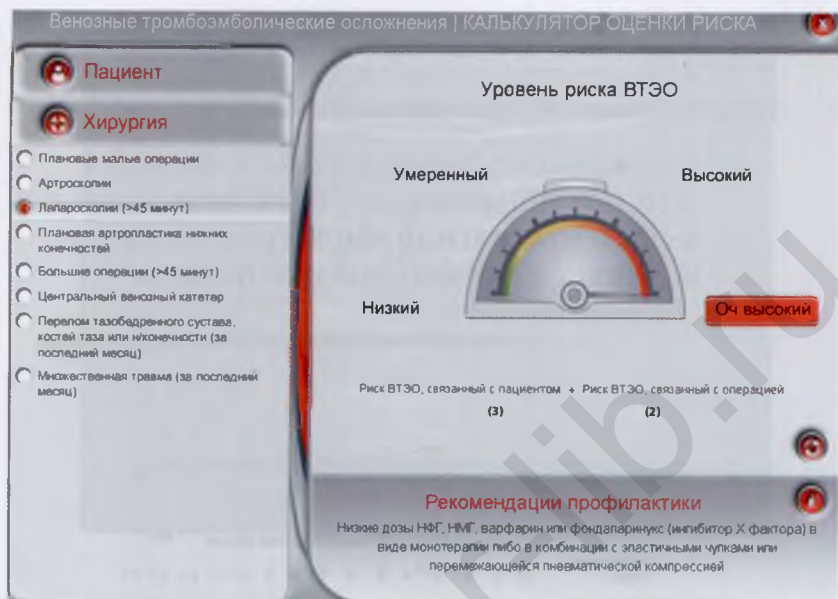


Рис. 2.6. Компьютерная программа «Венозные тромбозэмболические осложнения. Калькулятор оценки риска». Интерфейс для ввода факторов риска у больной до операции. Результат прогнозирования



**Рис. 2.7.** Компьютерная программа «Венозные тромбоемболические осложнения. Калькулятор оценки риска». Интерфейс для ввода факторов риска у больной с учетом предстоящей лапароскопии. Результат прогнозирования

## Скрининг мутаций *Leiden*, G20210A (ген протромбина) и C677T (ген метилентетрагидрофолатредуктазы) у больных с венозными тромбозами

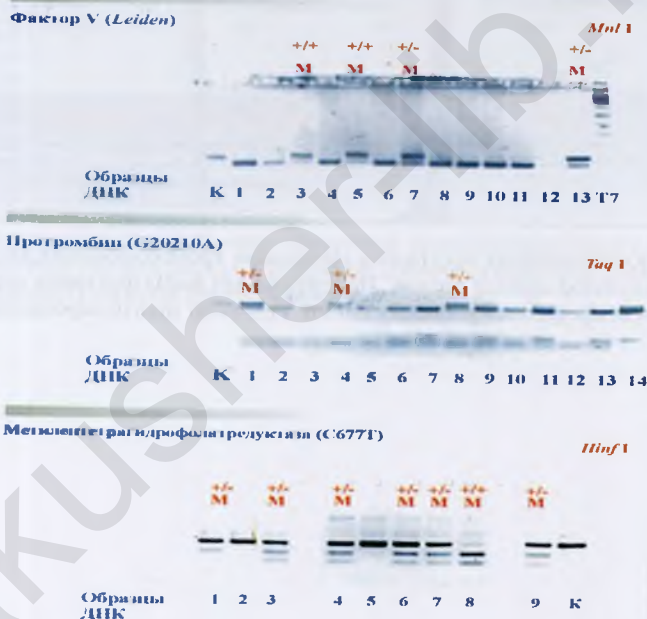
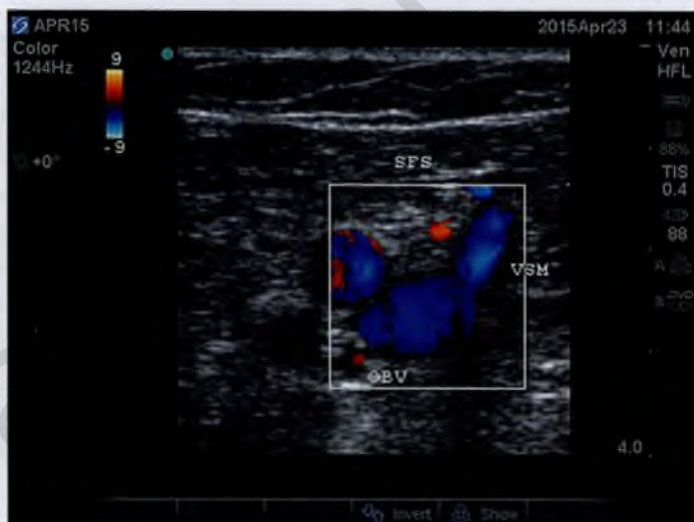


Рис. 2.8. Результаты скрининга мутации фактора V (*Leiden*), мутации в гене протромбина и гена фермента метилентетрагидрофолатредуктазы у больных с венозными тромбозами (объяснения в тексте)



a)



б)

**Рис. 2.9.** Ультразвуковая картина сафено-фemorального соустья в норме при исследовании подколенной вены и сафено-подколенного соустья, датчик устанавливают в области подколенной ямки для проведения поперечного и продольного сканирования. Задние большеберцовые вены сканируют в области медиальных лодыжек

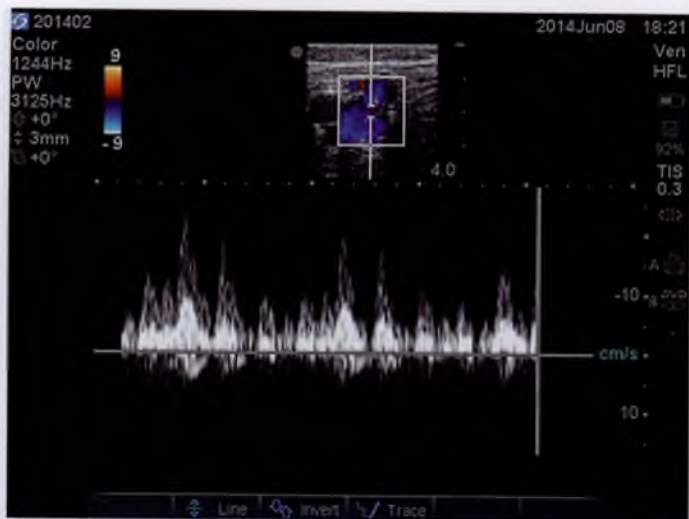


Рис. 2.11. Допплерография большой С. Виден измененный кровоток за счет флотации тромба

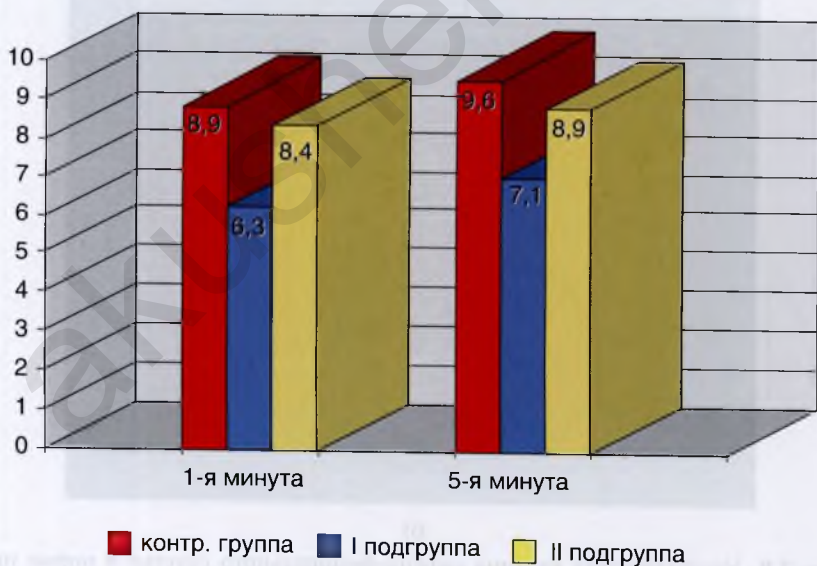


Рис. 5.1. Оценка по шкале Апгар обследуемых новорожденных на 1-й и 5-й минутах

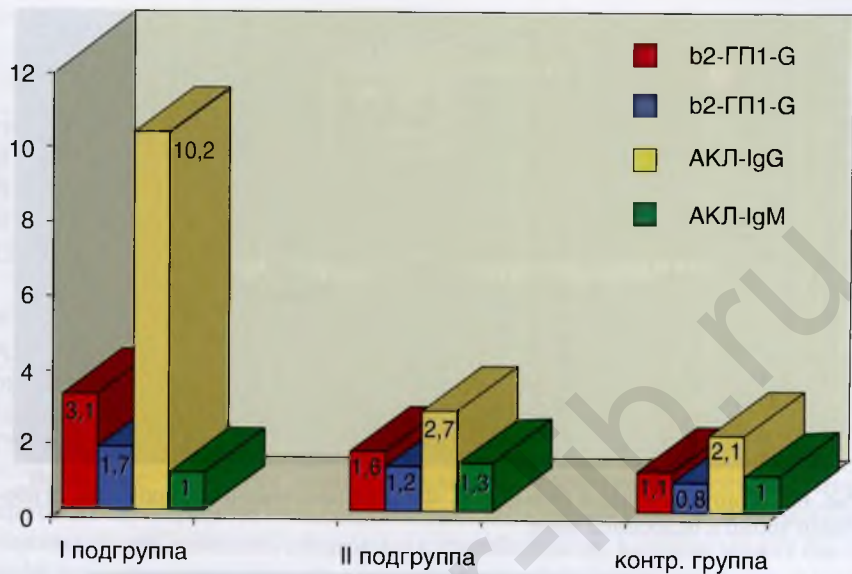


Рис. 5.2. Уровень иммуноглобулинов у обследованных новорожденных от матерей 1-й и 2-й подгрупп в сравнении с контрольной группой

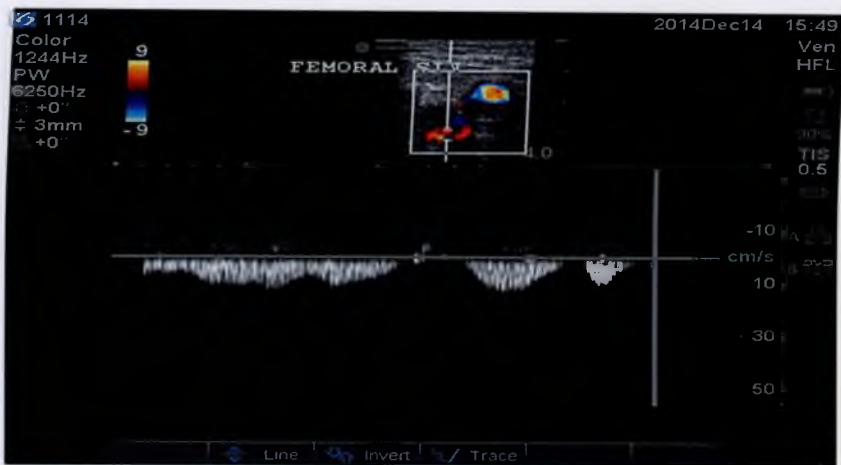


Рис. 6.2. Допплерография больной К. Фазный пристеночный кровоток, обгибающий тромб в бедренной вене

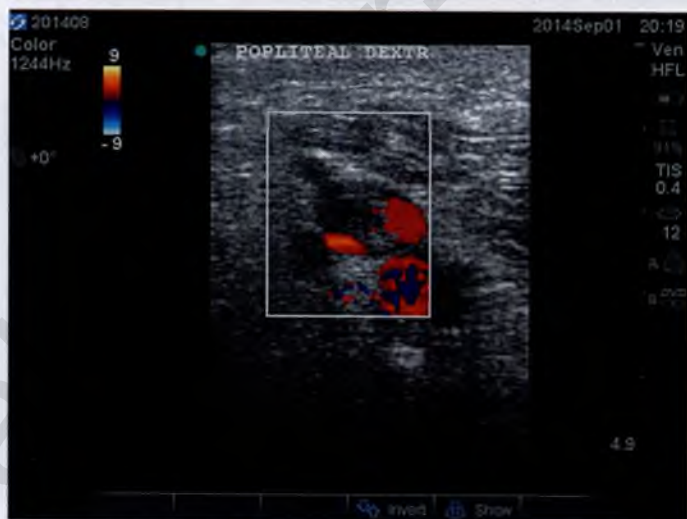


Рис. 7.2. Цветное картирование больной А. Виден пристеночный кровоток (процесс реканализации)



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучению проблемы тромбозов посвящены исследования многих ученых второй половины XX в.: М.С. Мачабели, Г.В. Андреевко, В.П. Балуда, З.С. Баркаган, Б.И. Кузник, Д.М. Зубаиров, Б.А. Кудряшов, В.С. Савельев, И.Н. Бокарев, М. Ферстрате, Ж. Фермилен, Р. Morawitz, R.G. Macfarlane, I.S. Wright, F. Koller, O.D. Ratnoff, E.W. Davie, G.V. Born, P.J. Piper, J.R. Vane, J.V. Smith, E. Perlick.

Большой вклад в изучение этиологии и патогенеза венозных тромбозов в акушерстве и гинекологии внесли Г.Ф. Вдовина, В.П. Скипетров, А.Д. Исаева, Е.Т. Михайленко, В.И. Кулаков, В.Н. Серов, А.Д. Макацария, В.Д. Михайлов, Х.М. Исмаилов, Н.И. Тихомирова, U. Villasanta, J. Bonnar, D.L. Clarke-Pearson, W.S. Jeffries, F. Bochner, J.C. Bolan, C.P. Weiner.

Венозные тромбозы нередко являются следствием бессимптомно протекающей тромботической болезни. Под тромботической болезнью понимают склонность организма к тромбогенезу, которая может быть врожденной, а также приобретенной. О наследственном или врожденном характере тромбофилии могут свидетельствовать молодой возраст (до 45 лет), возникновение тромбозов после операций, травм, инвазивных методов исследования, при беременности. Тромботическая болезнь наблюдается при различных по этиологии и клиническим проявлениям заболеваниях (злокачественные новообразования, атеросклероз, органические заболевания сердца), при приеме оральных контрацептивов. Многие авторы (Villasanta U., 1965; Bonnar J., 1981; Кулаков В.И. и соавт., 1982; Исмаилов Х.М., 1982; Treffers P.E. et al., 1983; Rudigoz R.C. et al., 1983; Jeffries W.S., Bochner F., 1991) отмечали значение факторов риска для развития различных форм венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

Изучение системы гемостаза в последние годы значительно расширило представления о наследственных и приобретенных формах тромбофилии, которые могут быть причиной осложненной беременности или течения гинекологического заболевания. Среди приобретенных форм тромбофилии наиболее значимым является АФС. АФЛ в небольших концентрациях выявляются и у здоровых людей с частотой 2,0–4,0% у небеременных и 5,0–7,0% у беременных. Высокие концентрации ВА, АФЛ, антител к  $\beta_2$ -ГП-1 приводят, как правило, к возникновению тромбозов (артериальных или венозных) и акушерской патологии. Так, например, привычное невынашивание беременности ассоциируется с АФС в 5–48% наблюдений. Также многие исследова-

тели доказали наличие высоких уровней АФЛ у беременных с тяжело протекающей преэклампсией, синдромом задержки роста плода, плацентарной недостаточностью, преждевременной отслойкой плаценты.

Кроме того, возможна и врожденная (наследственная) тромбофилия. Особого внимания заслуживают данные, полученные в последние годы, при обследовании больных с венозными тромбозами на наличие генетической патологии системы гемостаза. Установлено, что у пациентов моложе 45 лет с развившимися тромбозами различной локализации в 10–30% случаев имеет место генетическая патология гемостаза. В настоящее время известно более 20 различных генных мутаций, касающихся, в основном, антитромбинового звена гемостаза, которые предрасполагают к развитию тромбозов: дефицит АТ-III, протеина С, протеина S.

Наиболее опасными в настоящее время считаются гомозиготная форма лейденской мутации, гомозиготная форма мутации гена протромбина, врожденный дефицит естественных антикоагулянтов (АТ-III, протеина С, протеина S), а также сочетание гетерозиготных форм мутаций Лейдена и протромбина. К сожалению, у некоторых пациентов возможно сочетание врожденной и приобретенной тромбофилии, что, безусловно, увеличивает риск тромбозов и тромбоэмболий.

Для предупреждения ТЭО необходимо уметь предугадать их развитие, то есть прогнозировать. Вопрос о реальной опасности тромбозов должен и может решаться при детальной клинической оценке состояния беременной или гинекологической больной, течения заболевания, наличия факторов, предрасполагающих к тромбозам и тромбоэмболиям, а также оценке биохимических параметров состояния системы гемостаза. Вместе с тем определение протромботической тенденции системы гемостаза во многом зависит от возможностей клинического учреждения, своевременного исследования и динамического контроля параметров свертывания крови. К сожалению, необходимо признать тот факт, что еще не все лечебные учреждения нашей страны имеют возможности углубленного исследования системы гемостаза, а лечить больных и заниматься профилактикой ТЭО — обязаны. Учитывая постоянно возрастающее обеспечение врачей персональными компьютерами, для оценки степени риска и прогнозирования возможности возникновения тромбозов могут использоваться специальные прогнозирующие компьютерные программы.

Следующим шагом, после компьютерной оценки степени тромбоопасности, в обследовании беременных и гинекологических больных, на наш взгляд, должно быть углубленное изучение состояния гемоста-

за, определение аутоантител к фосфолипидам, ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей, а также проведение по показаниям генетических исследований.

Наш опыт показывает, что при исследовании свертывающей системы крови у тромбоопасных беременных и гинекологических больных отмечаются изменения во всех звеньях гемостаза, причем степень выраженности данных изменений может быть различной: у одних пациенток преобладают изменения в плазменном звене, у других — гипер-агрегация тромбоцитов, а у третьих — присутствуют изменения во всех звеньях гемостаза.

Анализируя результаты собственных исследований, а также данные других авторов, следует отметить, что система гемостаза у гинекологических, а особенно онкогинекологических больных находится в состоянии выраженного функционального напряжения, в условиях которого воздействие даже незначительного по силе повреждающего фактора может привести к необратимым расстройствам — развитию в 1-е сутки после операции тяжелых тромботических или геморрагических осложнений.

При выявлении высокого риска развития тромбозов у беременных и гинекологических больных своевременно должен быть решен вопрос о назначении им профилактической терапии, при этом необходимо применять меры неспецифической и специфической профилактики. Под неспецифической профилактикой понимают назначение диеты с пониженным содержанием тугоплавких жиров, сахара, пряностей; санацию очагов хронической инфекции, лечебную физкультуру, эластическую компрессию нижних конечностей, раннюю активизацию после родов или операции.

Специфическая профилактика тромбозов должна быть направлена на восстановление и нормализацию процессов свертывания крови, агрегации тромбоцитов, фибринолиза, реологических свойств крови и функциональных антитромбогенных свойств стенки сосудов. Беременным и гинекологическим больным, угрожаемым по возникновению венозных тромбозов, следует назначать НМГ в дозах, подобранных в зависимости от степени риска. В случае выявления сниженной активности антитромбиновой системы в схему лечения вводят концентрат АТ-III, а при его отсутствии заместительная терапия осуществляется за счет переливания свежезамороженной плазмы. Благодаря проводимой корригирующей терапии в ряде случаев удается избежать развития синдрома ДВС крови (вследствие воздействия препаратов на инициальные патогенетические механизмы).

При лечении тромбоопасных пациенток с циркулирующими АФЛ противотромботическую терапию следует начинать с индивидуального подбора антиагрегантов (их сочетаний), а затем подключать гепарин (или НМГ). В ряде случаев для снижения титра аутоантител и их активности специалистам приходится прибегать к назначению кортикостероидов (дексаметазон, метипред) и проведению плазмафереза.

При родоразрешении тромбоопасных беременных в связи с тем, что оперативные роды значительно увеличивают риск ТЭО, предпочтение, по возможности, следует отдавать ведению родов через естественные родовые пути. Показаниями к кесареву сечению в плановом порядке обычно являются сочетания экстрагенитальной и акушерской патологии (тазовое предлежание, хроническая гипоксия и гипотрофия плода, преэклампсия, наличие рубца на матке и т.д.). Учитывая, что болезненные ощущения повышают способность крови к свертыванию, роды должны быть эффективно обезболены применением анальгетиков, спазмолитиков, нейроаксиальной регионарной анестезии. Для уменьшения венозного застоя в нижних конечностях и предупреждения рефлюкса крови в обязательном порядке должна применяться эластическая компрессия нижних конечностей. В первом периоде родов всем роженицам необходима дезагрегантная терапия, а особо тромбоопасным — за 4–6 ч до ожидаемых родов может быть назначен гепарин. Случаев повышенной кровоточивости на фоне применения гепарина, требовавших переливания крови, у тромбоопасных родильниц нами не отмечено. При соблюдении мер профилактики тромбозов, как показали наши исследования, большинство новорожденных (82,0%) родились в удовлетворительном состоянии.

В послеродовом периоде комплексная профилактическая противотромботическая терапия пациенткам группы риска должна быть продолжена. Пациенткам, имевшим в анамнезе венозные тромбоэмболические осложнения, после родов следует произвести комплексное ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей для исключения бессимптомного тромбоза. Продолжительность противотромботической терапии, применяемой в послеродовом периоде, может составлять 7–10 сут при низком и умеренном риске и 6 нед при высоком риске ВТЭО.

В гинекологии проведение противотромботической профилактики должно начинаться еще в женской консультации, при лечении и обследовании гинекологических больных, а продолжено в стационаре при подготовке к операции, во время ее выполнения, в послеоперационном периоде. Выбор методики проведения профилактики венозных тром-

бозов у гинекологических больных зависит от степени риска возникновения данных осложнений. Исследования, проведенные в нашей клинике, показали, что традиционная профилактика тромбоэмболических осложнений, широко применяемая во многих стационарах в течение более 20 лет по методике Kakkar W. et al., (1972), в большинстве случаев не приводит к выраженной гипокоагуляции, однако, при использовании данной методики все-таки приходится сталкиваться с повышенной кровоточивостью во время операции, а также с гематомами в области послеоперационной раны и местах инъекций. Данная методика, безусловно, снижает частоту послеоперационных ТЭО. Так, по данным Н.Н. Александрова (1981), С.Е. Нодельсона (1985), при данном методе профилактики частота послеоперационных тромбозов уменьшается в 5–8 раз, а послеоперационная летальность от тромбоэмболии легочной артерии — в 3,4–8,5 раза. Однако применение данного метода, тем не менее, не дает возможности привести коагуляционный потенциал больных к исходному состоянию, которое у них было до оперативного лечения, не говоря уже о том, чтобы улучшить гемостатический гомеостаз. На фоне применения этой методики тромбозы в послеоперационном периоде у гинекологических больных отмечаются в 2,4–4,1% случаев. Профилактика НФГ, на наш взгляд, может быть применена лишь у гинекологических больных моложе 45 лет, имеющих умеренный риск ВТЭО, без выраженных изменений гемостазиограммы и не должна применяться у пациенток с высоким риском тромботических осложнений и выраженными изменениями в системе гемостаза.

У больных с выраженной сосудистой патологией, имевших эпизоды тромбозов и/или тромбоэмболий в анамнезе, при выраженных гиперкоагуляционных сдвигах в системе гемостаза лучший эффект дает применение препаратов низкомолекулярного гепарина.

Правильно выбранная тактика профилактических мероприятий для конкретной гинекологической больной позволяет в значительной мере снизить риск возникновения ТЭО, предупредить развитие синдрома ДВС или, по крайней мере, уменьшить степень его выраженности, сокращает сроки лечения, уменьшает заболеваемость и смертность, вызванные данной патологией. Целенаправленная профилактика, если она будет проводиться во всех лечебных учреждениях и на всех этапах ведения беременных и гинекологических больных, может в значительной степени снизить частоту этих грозных осложнений и сохранить жизнь многих женщин.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекберова З.С., Кошелева Н.М., Александрова Е.Н. и соавт. Антитела к аннексину-5 у беременных с системной красной волчанкой // Научно-практическая ревматология. — 2007. — № 4. — С. 31–34.
2. Амбулаторная ангиология / Руководство для врачей под редакцией А.И. Кириенко, В.М. Кошкина, В.Ю. Богачева. — М.: Изд-во «Литтерра», 2007. — 327 с.
3. Балуда М.В., Попков С.А., Верткин М.А. и др. Заместительная гормональная терапия препаратом Дивина у женщин с климактерическим синдромом — про- или антитромботическое ее действие / Тромбозы и геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения. — М., 1997. — С. 23–24.
4. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. — М.: Ньюдиамед, 2000. — 142 с.
5. Баркаган З.С., Sanson В.Ј., Lensing А.В.А. et al. Применение низкомолекулярных гепаринов при беременности // Клин. фармакол. и терапия. — 1998. — Т. 7, № 4. — С. 21–24.
6. Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Мамаев А.Н. и др. Предварительные данные о частоте тромбофилии, обусловленной резистентностью к активированному протеину С в российской популяции региона Сибири / Тромбозы и геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения. — М., 1997. — С. 16–17.
7. Баркаган З.С., Цывкина Л.П., Момот А.П. и др. Ошибки, просчеты и пути совершенствования клинического применения низкомолекулярных гепаринов // Клин. фармакол. и терапия. — 2000. — Т. 11, № 1. — С. 78–83.
8. Бицадзе В.О. Патогенетическое обоснование применения низкомолекулярных гепаринов у беременных с заболеваниями сердца и тромбофилией. Автореферат дис. ... к.м.н. — М., 2000. — 24 с.
9. Болдина Е.В., Озолина Л.А., Патрушев Л.И. и др. Генетически обусловленные дефекты гемостаза, предрасполагающие к тромбозам, их значимость в акушерстве и гинекологии // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2011. — № 2. — С. 4–9.
10. Бондарь О.Е., Пономарева Л.П., Ванько Л.В., и др. Антифосфолипидный синдром в перинатологии // Педиатрия. — 1996. — № 5. — С. 89–90.
11. Василюк М.Д., Шевчук М.Г. Варикозная болезнь нижних конечностей у женщин. — Киев, 1992. — 48 с.
12. Винаццар Х. Применение концентратов антитромбина III при шоке и ДВС-синдроме // Патология гемокоагуляции. — М., 1995. — С. 44–6.
13. Воробьев А.И., Буевич Е.И. Проблемы физиологии и патологии системы гемостаза. — Барнаул, 2000. — С. 78–82.
14. Гервазиев В.Б., Баркаган З.С., Карпенко А.А. и др. Связь илеокавальных тромбозов в области имплантации кава-фильтров с гематогенными тромбофилиями / Тромбозы и геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения. — М., 1997. — С. 45–46.
15. Еременко А.А., Ройтман Е.В., Чаус Н.И. и др. Ингаляции гепарина для профилактики тромботических осложнений и ДВС-синдрома в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных / Тромбозы и геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения. — М., 1997. — С. 55–56.

16. Ефимов В.С., Озолина Л.А., Кашежева А.З. и др. Гипергомоцистеинемия в клинической практике. — М.: Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2013. — 79 с.
17. Заболевания вен / под редакцией Х.С. Фронек. Перевод с англ / Под редакцией И.А. Золотухина. — М.: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2010. — 200 с.
18. Зыкова Е.С., Патрушев Л.И., Каюшин А.Л. и др. Новые аллель-специфические праймеры для обнаружения мутации Leiden в экзоне 10 гена фактора V при тромбофилиях // Биоорг. химия. — 1997. — С. 205–210.
19. Капитонова О.А. Вессел Дуэ Ф: характеристика препарата, механизм действия / Тромбозы и геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения. — М., 1997. — С. 68–70.
20. Кашежева А.З., Ефимов В.С. Лекарственное происхождение гипергомоцистеинемии // Тромбоз, гемостаз, реология. — 2001. — № 3. — С. 14–18.
21. Квасов А., Гусева Н., Файзулин Л. Резистентность к активированному протеину С у беременных женщин // Тромбозы и геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения. — М., 1997. — С. 74–75.
22. Керчелаева С.Б. Генетическая тромбофилия как причина невынашивания беременности // Практикум Мед. акушерство и гинекология. — Нижний Новгород, 2010. — № 1. — С. 24–25.
23. Керчелаева С.Б., Макаров О.В. Приобретенные и наследственные факторы тромбофилии в развитии осложнений беременности. — М.: Икар, 2005. — С. 106–117.
24. Керчелаева С.Б., Макаров О.В., Озолина Л.А. и соавт. Изменения в плаценте у беременных с повышенным уровнем антител к фосфолипидам / Юбилейный сборник, посвященный 90-летию кафедры: Сб. тр. Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета РГМУ. — М., 1999. — С. 41–43.
25. Керчелаева С.Б., Макаров О.В., Тамразян А.А. Особенности течения гестационного процесса у пациенток с первичным антифосфолипидным синдромом / Сборник тезисов докладов научно-практической конференции, посвященной 250-летию со дня основания Павловской больницы. — М., 2013. — 108 с.
26. Керчелаева С.Б., Озимковская Е.П., Сластен О.П. и др. Антифосфолипидный синдром в акушерстве // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2009. — № 4. — С. 57–61.
27. Керчелаева С.Б., Озолина Л.О., Богатырев Ю.А. и др. Антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину-1 и фосфолипидам при невынашивании беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2002. — № 5. — С. 23–27.
28. Кириенко А.И., Гриненко Т.Ф., Матюшенко А.А. и др. Успешная эмболектомия из легочной артерии во время беременности // Грудная хирургия. — 1988. — № 3. — С. 86–87.
29. Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Богданец Л.И. и др. Экстренная помощь беременным и родильницам при тромбозе легочной артерии // Рос. мед. журнал. — 1996. — № 5. — С. 22–26.
30. Кириенко А.И., Макаров О.В., Озолина Л.А. и др. Ведение беременности, родов и послеродового периода при тромбозе глубоких вен нижних конечностей // Рос. мед. журнал. — 1996. — № 2. — С. 21–25.
31. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — С. 441–461.

32. Ковальчук Я.Н. Оптимизация мероприятий по профилактике материнской смертности от тромбоэмболических осложнений. Автореф. ... к.м.н. — М., 1996. — 22 с.
33. Корнев Б.М., Козловская Л.В., Попова Е.Н. и др. Тромбоэмболия легочной артерии: факторы риска, диагностика, лечение // *Consilium Medicum*. — 2003. — № 5. — С. 12–16.
34. Лесняк О.М. Клиника, принципы диагностики и лечение антифосфолипидного синдрома // *Д-р Лэндинг*. — 1995. — № 4. — С. 35–37.
35. Макаров О.В., Керчелаева С.Б., Озолина Л.А. Приобретенные и наследственные факторы тромбофилии в развитии осложнений беременности. — М.: РГМУ, 2006. — 120 с.
36. Макаров О.В., Кириенко А.И., Озолина Л.А. Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей в акушерской практике // *Российский медицинский журнал*. — 1996. — № 1. — С. 39–44.
37. Макаров О.В., Кириенко А.И., Краснова Т.А. и др. Ведение беременности и родов при венозных тромбоэмболических осложнениях. — М.: РГМУ, 1998. — 30 с.
38. Макаров О.В., Насонов Е.Л., Озолина Л.А. и соавт. Значение антител к фосфолипидам в развитии плацентарной недостаточности у беременных с тромбоэмболическими осложнениями. // 5-й конгресс международной ассоциации морфологов. — М., 2000. — С. 9–11.
39. Макаров О.В., Озолина Л.А. Венозные тромбозы в акушерстве и гинекологии. — М.: АО ПЦ «Эфир», 1998. — 261 с.
40. Макаров О.В., Озолина Л.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии. — М.: Печатный город, 2004. — 168 с.
41. Макаров О.В., Озолина Л.А., Керчелаева С.Б. Профилактика тромбоэмболических осложнений в гинекологии // *Рос. Вестник ак.-гин.* — 2005. — № 4. — С. 63–71.
42. Макаров О.В., Озолина Л.О., Керчелаева С.Б. и др. Антитела к кардиолипину и  $\beta_2$ -гликопротеину-1 и невынашивание беременности // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2004. — № 3. — С. 18–22
43. Макаров О.В., Озолина Л.А., Шайкова Д.А. и др. Патогенетические аспекты развития акушерской патологии при гипергомоцистеинемии // *Акушерство и гинекология*. — 2008. — № 4. — С. 3–5.
44. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О. и др. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. — М.: Изд-во «Триада-X», 2002. — 496 с.
45. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у больных с антифосфолипидным синдромом // *Акушерство и гинекология*. — 1999. — № 2. — С. 13–17.
46. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. — М.: Russo, 2001. — С. 121–128.
47. Макацария А.Д., Шаховская А.И. Профилактика повторных потерь при антифосфолипидном синдроме // *Врач*. — 2008. — № 10. — С. 89–91.
48. Милованов А.П. Патология системы мать—плацента—плод. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1999. — 446 с.
49. Милованов А.П., Довженко Т.А., Давтян Е.Л. Морфологическая диагностика и патогенез неразвивающейся беременности при антифосфолипидном синдроме // *Архив патологии*. — 2005. — № 1. — С. 9–13.



50. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. и др. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение). — М.: Ярославль, 1995.
51. Насонов Е.Л., Рябова Т.В., Шпитонкова О.Л. и др. Антифосфолипидный синдром в педиатрии // *Детская ревматология*. — 1995. — № 1. — С. 67–73.
52. Озолина Л.А. Ведение беременности и родов при тромбозе в системе нижней полой вены: Автореф. дис. ... к.м.н. — М., 1994. — 24 с.
53. Озолина Л.А. Прогнозирование и профилактика тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии: Автореф. дис. ... д.м.н.. — М., 1999. — 48 с.
54. Озолина Л.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2011. — Т. 11. — № 5. — С. 98–101
55. Озолина Л.А. Профилактика венозных тромбозов у гинекологических больных в послеоперационном периоде. Сборник тезисов научно-практической конференции, посвященной 250-летию со дня основания Павловской больницы. — М., 2013. — С. 134–135.
56. Озолина Л.А., Патрушев Л.И., Болдина Е.Б. и др. Особенности генотипа у больных гиперплазией эндометрия. Сборник тезисов научно-практической конференции, посвященной 250-летию со дня основания Павловской больницы. — М., 2013. — С. 136–138.
57. Озолина Л.А., Болдина Е.Б., Кашежева А.З. Профилактика венозных тромбозов у гинекологических больных в амбулаторно-поликлинической практике // *Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика — в эпицентре женского здоровья»*. — М., 2012. — С. 308–309.
58. Озолина Л.А., Болдина Е.Б., Луценко Н.Н. и др. Гиперплазия эндометрия в репродуктивном периоде: выбор лечения, профилактика осложнений, особенности генотипа. VIII международный конгресс по репродуктивной медицине. Сборник тезисов, «МЕДИ Экспо», 2014. — С. 252–254.
59. Озолина Л.А., Игнатченко О.Ю., Лапина И.А. и др. Возможности гормональной терапии в лечении миомы матки // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. — 2009. — № 4. — С. 112–116.
60. Озолина Л.А., Кашежева А.З. Прегравидарная подготовка женщин с гипергомоцистеинемией // *Гинекология*. — 2013. — № 2. — С. 67–70.
61. Озолина Л.А., Лапина И.А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сосудистых осложнений у больных миомой матки в послеоперационном периоде // *Материалы VIII Научно-практической конференции Ассоциации флебологов России с международным участием: Флебология*. — 2010. — № 2. — С. 4–5.
62. Озолина Л.А., Лапина И.А. Комплексная коррекция тромбофилии у пациенток с синдромом задержки роста плода // *Гинекология*. — 2014. — № 2. — С. 57–61.
63. Озолина Л.А., Лапина И.А. Рациональные подходы к профилактике сосудистых осложнений у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия // *Гинекология*. — 2014. — № 3. — С. 53–57.
64. Озолина Л.А., Лапина И.А., Игнатченко О.Ю. и др. Гипергомоцистеинемия и репродуктивная функция // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. — 2010. — № 4. — С. 46–49.

65. Озолия Л.А., Лапина И.А., Нестерова А.О. Тромбофилия в акушерстве и гинекологии (обзор литературы) // Вестник РГМУ — 2014. — № 4. — С. 80–85.
66. Озолия Л.А., Лапина И.А. Прегравидарная подготовка пациенток с гиперкоагуляционными нарушениями гемостаза и гипергомоцистеинемией. XX Юбилейный Всероссийский Конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь — в эпицентре женского здоровья». — Сборник тезисов. — «МЕДИ Экспо». — М., 2014. — С. 265–267.
67. Озолия Л.А., Лапина И.А. Прогностические критерии развития венозных тромбозов у пациенток с гиперплазией эндометрия. Обоснование терапии. VII Региональный научный форум «Мать и дитя». Тезисы докладов. — 2014. — 267 с.
68. Озолия Л.А., Патрушев Л.И., Колтунова А.А. Роль и перспективы молекулярно-генетических методов исследования при синдроме гиперандрогении // Гинекология. — 2009. — № 1. — С. 24–26.
69. Озолия Л.А., Патрушев Л.И., Болдина Е.Б. и др. Влияние гормональной терапии на систему гемостаза и риск развития венозных тромбоэмболических осложнений // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». — М., 2011. — С. 383–384.
70. Озолия Л.А., Патрушев Л.И., Болдина Е.Б. и др. Особенности гемостаза у больных миомой матки и гиперплазией эндометрия // Материалы 5-й Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии (с международным участием)». — М., 2011. — С. 381–382.
71. Озолия Л.А., Патрушев Л.И., Болдина Е.Б. и др. Особенности генотипа у больных гиперплазией эндометрия. Возможности лечения. Профилактика осложнений // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя» (24–27 сентября 2013 г., Россия, г. Москва). — М., 2013. — С. 358–359.
72. Озолия Л.А., Шайкова Д.А. Роль гипергомоцистеинемии в развитии синдрома задержки роста плода // Гинекология. — 2008. — № 3. — Т. 10. — С. 22–24.
73. Озолия Л.А., Шайкова Д.А., Лапина И.А. Влияние гипергомоцистеинемии на течение второй половины беременности // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2009. — № 4. — С. 62–66.
74. Практикум по лечению варикозной болезни (второе издание) / под ред. Г.Д. Константиновой. — М.: Изд-во «Профиль-2С», 2009. — 187 с.
75. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (протокол). — М., 2014. — 32 с.
76. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. — 2010. — № 4 (2). — 37 с.
77. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. Тромбоэмболия легочных артерий. — М., 1979. — С. 85–140.
78. Савельев В.С. Яблоков Е.Г. Кириенко А.И. Массивная эмболия легочных артерий. — М., 1990. — 333 с.
79. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. — М., 1987. — С. 262–270.

80. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И. и др. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 784 с.
81. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Клиническое применение антитромботических препаратов. — М., 1997. — 176 с.
82. Соболев В.Б., Манухин И.Б., Зыряева Н.В. Пути снижения материнской смертности // Здоровоохранение РФ. — 1992. — № 3. — С. 18–21.
83. Стрижова Н.В., Петрунина Ю.А., Дьячков С.К. Экспериментальное исследование влияния пиявита на течение беременности и физическое развитие потомства // Гирудотерапия и гирудофармакология / Под ред. И.П.Басковой. — М., 1992. — С. 107–109.
84. Сумская Г.Ф., Кацадзе Ю.Л., Красовская Г.А. и др. Применение низкомолекулярного гепарина в комплексном лечении беременных и родильниц // Тромбозы и геморрагии, ДВС-синдром. Проблемы лечения. — М., 1997. — 153 с.
85. Тамразян А.А., Макаров О.В., Керчелаева С.Б. и др. Прогностическая значимость антител к аннексину-5 в развитии осложнений беременности и родов // Вестник Российского университета дружбы народов. — 2011. — № 6. — С. 366–372.
86. Титова Г.П., Тихомирова Н.И. Тромбогеморрагический синдром в неотложной гинекологии // Арх. патологии. — 1995. — Т. 57. — № 2. — С. 46–52.
87. Шилова А.Н., Ходоренко С.А., Баркаган З.С. К обоснованию двухэтапной пролонгированной профилактики и терапии онкотромбозов // Пробл. гематол. и перел. крови. — 2002. — № 1. — С. 98–99.
88. Яблоков Е.Г., Прокубовский В.И., Мурадян Р.А. и др. Эндоваскулярная профилактика тромбоэмболии легочной артерии в акушерстве и гинекологии // Акуш. и гинекол. — 1990. — № 9. — 76 с.
89. Ahearn G.M., Hadjiliadis D., Govert J.A. et. al. Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator: a case report and review of treatment options // Arch. Intern. Med. — 2002. — Vol. 162. — P. 1221–1227.
90. Ansell J., Hirsh J., Dalen J. et al. Managing Oral Anticoagulant therapy. ACCP Consensus / Chest. — 2001. — Vol. 119, Suppl. 1. — P. 22S–38S.
91. Aron A.L., Gharavi A.E., Shoenfeld Y. Mechanisms of action of antiphospholipid antibodies in the antiphospholipid syndrome // Int. Arch. Allergy. Immunol. — 1995. — Vol. 106, N 1. — P. 8–12.
92. Arvieu J. et al. Anti-beta2-glycoprotein monoclonal antibodies induce neutrophil activation and could promote endothelial dysfunction // Lupus. — 1994. — Vol. 3. — 333 p.
93. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8<sup>th</sup> ed. // Chest. — 2008. — Vol. 133, N 6. — P. 844–886.
94. Barbour L.A., Smith J.M., Marlar R.A. Heparin levels to guide thromboembolism prophylaxis during pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 1995. — Vol. 173, N 6. — P. 1869–73.
95. Bick R.L., Ancypa D. The antiphospholipid and thrombosis (APL-T) syndromes. Clinical and laboratory correlates // Clin-Lab-Med. — 1995. — Vol. 15, N 1. — P. 63–84.

96. Bloemenkamp K.W., Rosendaal F.R., Helmerhorst F.M. et al. Enhancement of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen // *Lancet*. — 1995. — Vol. 346. — P. 1593–6.
97. Bokarewa M.I., Blomback M., Bremme K. Phospholipid antibodies and resistance to activated protein C in women with thrombophilia // *Blood-Coagulation-Fibrinolysis*. — 1995. — Vol. 5. — P. 417–22.
98. Bokarewa M.I., Bremme K., Blomback M. Arg506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy // *Br. J. Haematol.* — 1996. — Vol. 92, N 2. — P. 473–8.
99. Crassard I. et al. Familial primary antiphospholipid syndrome / *Lupus*. — 1996. — Vol. 5 — 5 p.
100. Cumming A.M., Tait R.C., Fildes S. et al. Development of resistance to activated protein C during pregnancy // *Br.J.Haematol.* — 1995. — Vol. 90, № 3. — P. 725–7.
101. Fds. A. Falanga, Barbui T. Thrombosis and Malignancy // *Acta Haematologica*. — 2001. — Vol. 106. — P. 1–2.
102. Formstone C.J., Hallam P.J., Tuddenham E.G. et al. Severe perinatal thrombosis in double and triple heterozygous offspring of a family segregating two independent protein S mutations and a protein C mutation // *Blood*. — 1996. May. — Vol. 1, — N 87. — Suppl. 9. — P. 3731–7.
103. Friedrich E., Hameed A.B. Fluctuation of anti-factor a levels with therapeutic enoxaparin anticoagulation in pregnancy // *J. Perinatol.* — 2010. — Vol. 30. — P. 253–257.
104. Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J.* — 2011. — Vol. 32 — P. 3147–97.
105. Guyatt G., Schunemann H., Cook D. et al. Grades of recommendation for anti-thrombotic agents // *Chest*. — 2001. — Vol. 119. — Suppl. 1. — P. 3S–7S.
106. Hirsh J., Dalen J.E., Master M. et al. Guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis The Sixth (2000) ACCP // *Chest*. — 2001. — Vol. 119. — Suppl. 1. — P. 1S–2S.
107. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al. Heparin and low-molecular-weight heparin. Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. ACCP Consensus // *Chest*. — 2001. — Vol. 119, Suppl. 1. — P. 64S–94S.
108. Inherited Thrombophilias in Pregnancy. Practice bulletin No. 111. American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet Gynecol*, 2010. — Vol. 115, N 4. — P. 877–87.
109. Knight M. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes // *BJOG*. — 2008. — Vol. 115. — P. 453–461.
110. Lee T., von Scheven E., Sandborg C. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescent // *Curr Opin Rheumatol*. — 2001. — № 13. — P. 415–421.
111. Maetzsch T. Thromboprophylaxis with LMWH. Economic consideration // *Hemostasis*, 2000. — Vol. 30. — P. 141–145.
112. Nijkeuter M., Ginsberg J.S., Huisman V. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 4. — P. 496–500.

113. Prandoni P., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Below-knee elastic compression stocking to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — N 141. — P. 249–256.
114. Rand J., Wu X.X., Quinn A. et al. Resistance to annexin A5 anticoagulant activity: a thrombogenic mechanism for the antiphospholipid syndrome. — Department of Pathology, Montefiore Mtdical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, N.Y., USA // *Lupus.* — 2008. — Vol. 10, N 17. — P. 922–930.
115. Rand J., Wu X.X., Quinn A. et al. Hydroxychloroquine protects the annexin-V anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. — Department of Pathology, Montefiore Mtdical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, N.Y., USA // *Blood.* — 2009.
116. Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top guideline No. 37a. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). — 2009.
117. Regional Anaesthesia and Antithrombotic Agents. Recommendations of the European Society of Anaesthesiology // *Eur J Anaesthesiol.* — 2010. — Vol. 27, N 12. — P. 999–1015.
118. Regional anesthesia in patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition) // *Reg Anesth Pain Med.* — 2010. — Vol. 35, N 1. — P. 64–101.
119. Roubey RAS. Antiphospholipid antibodies. In vascular manifestation of systemic autoimmune diseases // XRC Press 2001. — P. 33–46.
120. Scheven E., Glidden D., Elder M. Anti- $\beta_2$ -glycoprotein 1 antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome // *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res).* — 2002. — Vol. 47. — P. 414–420.
121. The Acute Management of thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top guideline No. 37b. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2007.
122. The management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Green-top guideline No 5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2006.
123. Thromboembolism in Pregnancy. Practice bulletin No.123. American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet Gynecol.* — 2011. — Vol. 118, N 3. — P. 718–729.
124. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis // *Blood.* — 2011. — Vol. 118. — P. 2670–2678.
125. Von Landenberg P., Lehmann H., Knol A. et al. Antiphospholipid antibodies in pediatric and adult patients with rheumatic disease are associated with parvovirus B19 infection // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48. — P. 1939–1947.
126. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* — 2012. — Vol. 141, Suppl. 2. — P. 691S–736S.

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- D-димер 218  
*Spina bifida* 55  
Адреномедулин 14  
Активатор плазминогена  
тканевый 14  
Ангиосканирование ультразвуко-  
вое 121  
Антагонисты витамина К 144  
Антикоагулянт волчаночный 52, 72  
Антикоагулянты 140, 197  
Антитела  
антимитохондриальные 74  
антифосфолипидные 45, 46, 52,  
65, 66  
к кардиолипину 47, 51, 67  
к фактору активации тромбоци-  
тов 74  
Антитромбин-III 19, 89, 103, 116  
Антитромбин-III 44  
Болезнь  
варикозная 97  
Гланцмана 34  
посттромботическая 187  
Волчанка красная системная 52,  
73, 219  
Время  
протромбиновое 110  
рекальцификации активирован-  
ное 111  
Гипергомоцистеинемия 28, 38, 41,  
61, 239  
Гиперплазия эндометрия 25  
Гликопротеин IIb/IIIa 34  
Гомоцистеин 15, 38, 52, 58, 61  
Гонадотропин человека хориони-  
ческий 50  
Гормон адренокортикотропный 99  
Дезагреганты 141, 201  
Дисфункция эндотелиальная 12  
Заболевания  
тромбоэмболические 26  
Закон Харди–Вайнберга 29  
Илиокавография ретроградная 129  
Индекс Миллера 159  
потенциала тромбодинами-  
ческого 94  
протромбиновый 27, 93, 121  
тромбофилии 105  
чувствительности крови  
к гепарину 90  
Кава-фильтр 148, 153  
Кислота фолиевая 57  
Комплексы мономеров фибрина  
растворимых 91  
Метод иммуноферментный 73  
Мутация лейденовская 25, 192, 218  
Операция Троянова–Тренде-  
ленбурга 139  
Отношение нормализованное  
международное 27, 210  
Проба  
Вальсальвы 119, 128  
компрессионная 118  
Простаглицлин 12, 13  
Протеин  
S 23, 116  
C 22, 72, 116  
Реакция Вассермана биологическая  
ложноположительная 65  
Сети искусственные нейронные  
107  
Синдром  
антифосфолипидный 45, 64, 165,  
209  
катастрофический 52  
Бадда–Киари 21  
свертывания внутрисосудистого  
диссеминированного 21, 85  
Стрептокиназа 158  
Схема  
Domanig 104  
Rappert 105  
Терапия  
антитромботическая 161  
гормональная заместительная 25,  
59, 82

- Триада Вирхова 11, 142  
Тромбастения 34  
Тромбоз  
    вен глубоких 65, 124, 145, 177  
    сафено-фemorальный 123, 139  
    сосудистый 75  
    сосудов трофобласта 165  
    церебральных синусов 25  
Тромбоксан А<sub>2</sub> 92  
Тромбомодулин 72  
Тромбоспондины 32  
Тромбофлебит вен поверхностных  
    139, 176  
Тромбоэластография 111
- Тромбоэмболия артерии легочной  
    65, 82, 130, 155, 179  
Урокиназа 158  
Фактор Виллебранда 13, 15  
Фермент ангио-  
    тензинпревращающий 36  
Фибронектин 15  
Флебография 121  
Фосфотидилэтаноламин 74  
Хроматография жидкостная  
    высокоэффективная 47  
Эмболэктомия 156, 157  
Эндотелины 14