

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

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

2-е издание, исправленное и дополненное



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	5
Введение	8
Глава 1. Причины внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования	11
Классификация факторов эндотелиальной дисфункции	13
Генетические причины тромбофилии	20
Тромбофилии, вызванные комбинированными аномалиями генов	41
Антифосфолипидный синдром	68
Приобретенные нарушения функционального состояния гемостаза	89
Глава 2. Современные методы диагностики предтромботических состояний и венозных тромбозов	110
Современные методы диагностики предтромботических состояний	110
Диагностика венозных тромбозов и тромбоземболии легочной артерии при беременности	141
Глава 3. Ведение беременности, родов, послеродового периода при венозных тромбоземболических осложнениях	155
Варикозная болезнь нижних конечностей	156
Тромбофлебит поверхностных вен	159
Тромбоз глубоких вен	165
Тромбоземболия легочной артерии	177
Глава 4. Особенности гистологического исследования и электронной микроскопии плаценты у пациенток с венозными тромбоземболическими осложнениями	187
Глава 5. Клиническая характеристика новорожденных от матерей с венозными тромбоземболическими осложнениями	198
Новорожденные от матерей с тромбофлебитом поверхностных вен	198
Новорожденные от матерей с тромбозом глубоких вен	199
Новорожденные от матерей с тромбоземболией легочных артерий	201
Новорожденные от матерей с наследственными и приобретенными формами тромбофилии	202

Глава 6. Профилактика тромбозов в акушерстве	208
Выделение группы риска	210
Исследование состояния свертывающей системы крови.	215
Выявление генетической патологии системы гемостаза	217
Выявление антител к фосфолипидам	217
Неспецифическая профилактика	219
Специфическая профилактика	222
Профилактика тромбозов с использованием дезагрегантов и симптоматических средств	231
Профилактика тромбозов низкомолекулярным гепарином	233
Профилактика тромбозов с применением ингаляций нефракционированного гепарина	238
Профилактика тромбозов у пациенток с наличием антител к фосфолипидам	238
Профилактика тромбозов при генетической патологии системы гемостаза	240
Глава 7. Профилактика венозных тромбозов в гинекологии	244
Выделение группы риска	246
Исследование состояния системы гемостаза	249
Выявление генетической патологии системы гемостаза	249
Определение антител к фосфолипидам.	250
Определение адекватности венозного кровотока	251
Методы профилактики тромбозов в гинекологии.	252
Профилактика низкомолекулярным гепарином	260
Профилактика тромбозов нефракционированным гепарином	263
Применение ингаляций гепарина	264
Профилактика тромбозов при антифосфолипидном синдроме	269
Профилактика тромбозов при генетической патологии системы гемостаза	270
Профилактика тромбозов при гипергомоцистеинемии	271
Заключение	273
Список литературы	278
Предметный указатель	287

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы венозных тромбозов и тромбозмболий 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 тромбозмболией. 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 тромбоэмболий различной локализации.

В последние годы во многих странах отмечен рост венозных тромбоэмболических 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, тромбоэмболические осложнения являются одной из наиболее частых причин материнской смертности в таких странах, как Япония (1-е место), Франция, Турция (2-е место), США (3-е место). В России смертность от тромбоэмболических осложнений колеблется от 1,5 до 2,7 на 10 000 родов, и в структуре материнской смертности тромбоэмболические осложнения варьируют от 2,8 до 18,3%. В начале XXI в. значительного снижения венозных тромбоэмболических 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 при отсутствии 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 тромбоэмболических 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% 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 этиологию и патогенез 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 «эндотелиальная дисфункция» 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 с помощью 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). 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-я группа** — факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простациклин).
- **2-я 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-я 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-го и 2-го типов (PAI-1, -2), сосудисто-эндотелиальный фактор роста, фактор некроза опухолей альфа и нейроспецифическая енолаза).
- **4-я группа** — факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (t-PA) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С).

К эндотелиальным факторам дилатации относятся:

- **фактор гиперполяризации эндотелия** вызывает открытие калиевых каналов в гладкой мускулатуре, что и приводит к расслаблению 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 тина С** — 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;
- **адреномедулин** — вазоактивный пептид, впервые выделенный из клеток феохромоцитомы. Не так давно обнаружена способность эндотелиальных клеток человека секретировать этот пептид. Адреномедулин действует как прямой вазодилататор на гладкомышечные клетки за счет увеличения продукции циклического аденозинмонофосфата (АМФ) в результате активации аденилатциклазы.

К эндотелиальным факторам констрикции относят:

- **эндотелины**, один 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:
 - ✧ тромбоксан А₂;
 - ✧ простагландин F₂;
 - ✧ эндоперексиды.

Атромбогенность сосудистой стенки обеспечивают:

- оксид азота (NO);
- t-PA — тканевой активатор пламиногена — и их ингибиторы образуются и секретируются в эндотелии, при постоянной секреции выброс может резко увеличиться в случаях физической нагрузки, венозной окклюзии. Протеолитическая система пламиноген—t-PA—PAI-1 имеет значение не только для фибринолиза, она вовлечена во многие другие физиологические и 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 свидетельствует о повреждении сосудистого эндотелия (Omar Farouque 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 про-

цессах, 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 повышение 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).

Ряд исследователей установили, 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.

В настоящее время общая теория патогенеза варикозной болезни до конца не сформулирована. Существуют представления о восходящем механизме развития заболевания, которые подразумевают начало патологического процесса с расширения варикозных притоков большой или малой подкожных вен. Последние, в свою очередь, увеличивают общий объем венозного русла, который обуславливает дополнительную нагрузку на подкожные магистрали и определяет развитие относительной клапанной недостаточности ствола большой подкожной вены или малой подкожной вены. В то же время восходящая теория патогенеза варикозной болезни не дает точной характеристики значению клапанной недостаточности перфорантных вен, связанных с варикозно измененными притоками, а известно, что в большинстве случаев сохраненные первично несостоятельные перфорантные вены восстанавливают свою клапанную функцию после удаления варикозных вен (Pittaluga P. et al., 2008; Золотухин И.А. и др., 2012; Воронцова А.В., 2019).

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 А-III, т.е. оказывают прокоагулянтное действие. Увеличивающийся во время беременности в 1,5 раза объем циркулирующей крови и нарастающий стаз в системе нижней поллой 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. Происходят снижение тонуса вен и расширение их просвета, которое усугубляет развитие артериоловеноулярного шунтирования. Кроме того, в конце последового 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% — в 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), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)] в анамнезе у 41,9% беременных с развившимися венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) (Макаров О.В., Озолиня 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 тромбофлебитом (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 тромбоэмболии в анамнезе имели 30% пациенток).

Кроме того, мы считаем, что венозный застой в нижних конечностях усиливается при повышении внутрибрюшного давления, увеличивающегося с ростом беременности, перерастяжении матки за счет крупного плода, многоводия, многоплодия, опухоли 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 (диаметром более 10 см) констатирована у 56% гинекологических больных с развившимися венозными тромбозами (Макаров О.В., Озолиня 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% 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 большее 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 «тромбофилия», 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 быть 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 тромбофобической 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 совместно 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 IIa, 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 тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у больных с диагностированным дефицитом АТ-III (Schipper 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, 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 подвид Пс, 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 возрасте (Макацария А.Д., Просвирякова И.Г., 1989; Бауэр К.А., 1997; van Boven Н.Н., Lane D.А., 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, ГЭЛА. 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 отмечаются 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 при отсутствии 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 др., 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% 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 голеней. Рецидивирующие поверхностные тромбофлебиты также характерны для врожденного дефицита протеина С, а вот артериаль-

ные 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% 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 P.C. Comp (1997), происходит физиологическое снижение уровня протеина S приблизительно на 70% исходного. В литературе имеются данные, что среди женщин, имевших при беременности такие осложнения, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелая преэклампсия (гестоз), внутриутробная гибель плода, замершая 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 С, что приводит к гиперкоагуляции. Соответственно, риск образования тромбов

при возникновении резистентности активированного фактора V к активированному протеину C 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.

В Омском регионе России, по данным И.В. Медянской (2019), частота встречаемости гетерозиготных генотипов гена *F5 (1691 G>A, Arg506Gln)* среди беременных с акушерскими осложнениями составляет 1,4–2,7%.

Риск тромбоэмболических и гестационных осложнений определен и значим как для генотипа *F5L(1691)AA*, так и для генотипа *F5L(1691)GA*. Определено, что носительство *F5L(1691)GA* увеличивает риск развития ранних репродуктивных потерь в 1,68 раза; преэклампсии — в 2,19; задержки роста плода — в 2,68; преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты — в 4,7 раза (Quenby S., Mountfield S. et al., 2004; Robertson L. et al., 2006; Shannon M. Bates, Ian A. Greer et al., 2008; Farahmand K., Totonchi M. et al., 2015). Вместе с тем остается нерешенным вопрос, почему клинически значимое событие реализуется только у 20–25% носителей генетической тромбофилии *Лейдена* (Marik P.E., Plante L.A., 2008; American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin, 2011, N 124).

Следует отметить, что риск развития венозных тромбозов значительно увеличивается (8-кратное увеличение), если пациент, кроме мутации *Лейдена*, также имеет аллель T полиморфизма *C677T* в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*).

Повышенная склонность к тромбообразованию может приводить к артериальным тромбоэмболиям, 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 сердечно-сосудистыми 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 тромбоемболии. 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 стало изучение полиморфизма *G1691A* в гене фактора V у пациенток с гиперплазией эндометрия (ГПЭ), аденокарциномой эндометрия, венозными тромбозами и у 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 показателями 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 A-аллеля (GA, AA-генотипы) ассоциируется с повышенным риском ТЭО в 3–6 раз. Частота встречаемости гетеро-

зиготы 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.

Заслуживают внимания данные, полученные М.Г. Николаевой (2018) по изучению влияния генотипа с мутацией Лейдена на развитие тромботических осложнений и акушерской патологии в Алтайском регионе. Анализ личной истории тромбозов 20 пациенток с генотипом *F5L(1691)AA* показал, что ВТЭО были зарегистрированы у 5 женщин (25,0% от 20), против 70 (14,0% от 500) в группе гетерозигот [*F5L(1691)GA*] и против 9 (1,5% от 600) в группе контроля (пациентки без тромбозов и акушерской патологии). Риск развития тромбозов при генотипе *F5L(1691)AA* в 16,6 раза [PP 16,6; 95% Хл6,1–45,2; $p < 0,0001$] выше по сравнению с генотипом *F5L(1691)GG* и в 2,4 раза [PP 2,1; 95% Хл0,9–4,7; $p=0,0587$] выше по сравнению с генотипом *F5L(1691)GA*. В свою очередь, риск реализации тромботических событий у носительниц генотипа *F5L(1691)GA* оказался в 9,3 раза больше, чем при генотипе *F5L(1691)GA* [PP 9,3; 95%Хл 4,7–18,5; $p < 0,0001$].

Во время беременности носительство генотипа *F5L(1691)GA* реализовалось развитием ВТЭО в 6,6% случаев. При этом первичный флеботромбоз зарегистрирован в 1,2% наблюдений, что статистически значимо больше, чем при генотипе *F5L(1691)GG* — 0,2% [PP 4,7; 95% Хл 1,5–14,7; $p=0,0069$].

Исследование, проведенное в Алтайском регионе (Николаева М.Г., 2018), по изучению неблагоприятных исходов и осложнений беременности при генотипе *F5L(1691)AA* показало, что число последних статистически значимо больше, чем у женщин с генотипом *F5L(1691)GG* и сопоставимо с таковым при гетерозиготном носительстве *F5L(1691)GA*.