

## ЗНАЧЕНИЕ ВЫЯВЛЕНИЯ ТРОМБОФИЛИИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ЛАПАРОСКОПИИ ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ

**А. Шмаков**

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Медицинский женский центр, Москва

**E-mail:** prodroma@bk.ru

*Показано, что применение противотромботических препаратов после выявления тромбофилии (при подготовке к лапароскопии пациенток с бесплодием, обусловленным синдромом поликистозных яичников) позволяет предотвратить развитие тромботических и тромбоемболических осложнений в периоперационном периоде.*

**Ключевые слова:** бесплодие, синдром поликистозных яичников, тромбофилия, лапароскопия, тромбопрофилактика.

Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) включают множество различных факторов, в том числе генетических, но ключевая роль в каскаде взаимосвязанных нарушений отводится инсулинорезистентности (ИР). Гиперинсулинемия вследствие ИР оказывает влияние на морфологию и функцию яичников, способствует гипертекозу овариальной стромы и может быть причиной развития гиперандрогении, а также нарушения липидного обмена [1, 3], механизмы развития которых окончательно не установлены.

Согласно последним данным, причиной бесплодия и отягощенного течения беременности у женщин с СПКЯ являются не только гормональные нарушения, но и склонность к тромботическим нарушениям [2].

Обнаружена взаимосвязь между ИР и повышенным уровнем ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1), источником которого в условиях ИР может быть жировая ткань, в основном стромальные клетки висцеральной жировой ткани и печень (обнаружена прямая корреляция между плазменным уровнем РАI-1 и стеатозом печени).

Причинами повышения уровня РАI-1 могут быть инсулин, липополисахариды, липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), свободные жирные кислоты, глюкоза, ангиотензин II, глюкокортикоиды, ИЛ1, а также воспалительные цитокины – фактор некроза опухоли-α (ФНОα) и ИЛ6, продуцируемые жировой тканью [2, 3].

Кроме того, возможны генетический дефект РАI-1, равно как и других факторов свертывания крови, ассоциированных с тромбофилией, а также циркуляция антифосфолипидных антител (АФА) и их сочетание.

Наличие генетической и приобретенной тромбофилии способствует неполноценной nidации и недостаточной инвазии трофобласта, обуславливая высокую

частоту ранних выкидышей, преэмбрионических потерь, плацентарных аномалий и гестоза, и повышает риск тромбоемболических осложнений, что необходимо учитывать при ведении пациенток.

Мы обследовали 78 женщин с бесплодием, обусловленным СПКЯ, в возрасте от 18 до 35 лет (основная группа). Всем проводились клинико-гемостазиологическое обследование и подготовка к оперативному лечению (оперативной лапароскопии). Контрольную группу составили 50 обследованных без СПКЯ.

На I этапе проводили диагностику тромбофилии. С этой целью тщательно собирали анамнез – тромботический, в том числе семейный и акушерский (особенности течения предыдущих беременностей, наличие осложнений и неблагоприятных исходов, обусловленных тромбофилией) у пациенток с вторичным бесплодием, выявляли генетические формы тромбофилии, циркуляции АФА, проводили гемостазиологическое исследование.

У 11 (14,1%) женщин выявлен отягощенный личный тромботический анамнез: в том числе тромбоз глубоких вен голени (у 2), илеофemorальный тромбоз (у 3), тромбоемболия легочной артерии – ТЭЛА (у 3), тромбоз артерий сетчатки (у 1), ишемический инсульт (у 1), транзиторные ишемические атаки (у 1).

У 45 (57,7%) женщин был отягощен семейный тромботический анамнез (ранние инфаркты миокарда, инсульты, тромбозы, ТЭЛА у ближайших родственников), что указывало на наследственную предрасположенность к тромбофилии, которая, вероятно, усугублялась приобретенной патологией системы гемостаза вследствие нарушения обмена веществ, имевших место у пациенток с СПКЯ.

Оценка акушерского анамнеза показала, что у 40 (51,3%) женщин бесплодие было первичным; из 38 (48,7%) пациенток, имевших беременности в анамнезе, у 20 (52,6%) были преэмбрионические и ранние эмбрионические потери, у 5 (13,2%) – ранний самопроизвольный выкидыш, у 11 (28,9%) – неразвивающаяся беременность, у 1 (2,6%) – поздний самопроизвольный выкидыш, у 2 (5,3%) – антенатальная гибель плода, у 11 (28,9%) – неудачи экстракорпорального оплодотворения.

Рожавших было 15 женщин. Беременность у 6 из них протекала с гестозом, у 7 – с фетоплацентарной недостаточностью; в 2 случаях роды были преждевременными.

Генетические формы тромбофилии выявлены у всех пациенток с СПКЯ, превалировал полиморфизм 675 4G/5G гена РАI-1 (94,9%), у 45 (57,7%) пациенток – гомозиготной формы (см. рисунок).

У 54 (68,2%) женщин был обнаружен полиморфизм I/D в гене тканевого активатора плазминогена (t-PA), у 50 (64,1%) – полиморфизм гена фибриногена 455 G/A, у 47 (60,3%) – мутация гена МТНFR C677T, у 41 (52,5%) – мутация FV Leiden, у 29 (37,2%) – полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, у 21 (26,9%) – полиморфизм I166A/C-рецептора к ангиотензину II, у 43 (55,1%) – полиморфизм гена ФНОα.

Высокой оказалась частота полиморфизма тромботитарных гликопротеинов GP Ia 807 C/T и GP IIIa 1565 T/C – 68 и 39,8% соответственно. У 1 пациентки выявлена мутация протромбина G20210A.

У всех пациенток с СПКЯ генетическая тромбофилия была мультигенной, т.е. у каждой женщины имелось

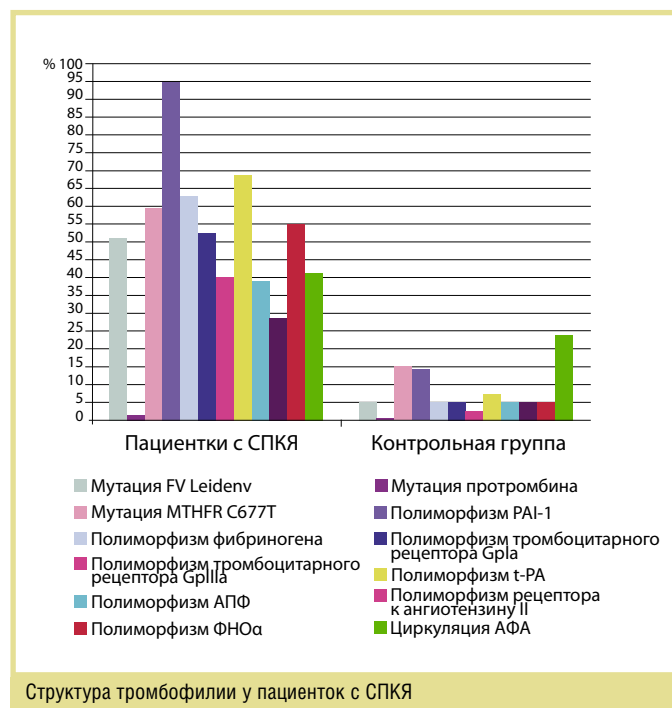
не менее 2 различных мутаций, предрасполагающих к тромбозам. У 33 (42,3%) пациенток, кроме того, обнаружена циркуляция АФА.

По данным глобальных общесеченочных тестов, гиперкоагуляция выявлена у 45 (57,7%) женщин, гиперактивность тромбоцитов обнаружена у 63 (80,7%) пациенток. Маркеры тромбофилии определялись в повышенных концентрациях у всех пациенток, более высокие значения D-димера и показателя тромбин-антитромбин (ТАТ) установлены у пациенток с гомозиготными формами мутаций, полиморфизма и циркуляцией АФА, у которых в анамнезе были тромботические эпизоды. В целом тромбофилия носила невыраженный характер (см. таблицу).

На следующем этапе (собственно подготовка к оперативной лапароскопии) с учетом выявленной патологии назначали противотромботические препараты – низкомолекулярный гепарин (НМГ) и аспирин.

Показатели системы гемостаза у женщин с СПКЯ			
Показатель	До начала терапии	7-й день терапии	Контроль (n=50)
АЧТВ, с	26,6±1,9	22,0±0,6	35,2±2,4
Тромбоэластограмма:			
г+к	17,2±0,7	20,9±0,4	12,3±1,5
ИТП, у. е.	25,9±0,9	19,9±0,2	22,4±2,2
Агрегация тромбоцитов:			
АДФ, ×10 <sup>-3</sup> М, %	59,9±0,9	40,4±0,5	39,5±5,5
Ристомин, ×10 <sup>-3</sup> М, %	59,2±0,8	39,0±0,5	54,3±3,2
Фибриноген, г/л	4,2±0,1	3,5±0,1	3,2±1,1
ТАТ, нг/мл	6,7±0,3	3,8±0,3	2,6±0,1
D-димер, мкг/мл	2,2±0,2	1,6±0,1	0,3±0,2

**Примечание.** ИТП – индекс тромбодинамического потенциала; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.



Дозу НМГ определяли с учетом выраженности тромбофилии – по показателям маркеров тромбофилии, агрегационной активности тромбоцитов и массы тела женщины. Препарат вводили в профилактической дозе 1 раз в сутки подкожно). Аспирин назначали по 75 мг/сут.

Помимо антикоагулянтной терапии, всем женщинам в исследуемой группе назначали витаминотерапию, включающую фолиевую кислоту (1 мг/сут), антиоксиданты (микрогидрин), витамин Е (400 МЕ), полиненасыщенные жирные кислоты (ω-3). Пациентки с мутацией MTHFR C677T и гипергомоцистеинемией получали более высокие дозы фолиевой кислоты (4 мг/сут), а также дополнительно витамины группы В в таблетированной форме.

Проводимая терапия способствовала снижению активности системы свертывания крови, что отражалось в статистически достоверном снижении уровня маркеров тромбофилии и агрегационной активности тромбоцитов (см. таблицу). В 85,9% случаев произошла нормализация функции тромбоцитов.

В большинстве случаев 7 дней противотромботической терапии оказалось достаточно для нормализации уровня маркеров тромбофилии. Недостаточное их снижение у 5 пациенток с тромбозом в анамнезе было показанием к продолжению противотромботической терапии (продолжительность последней определяли индивидуально с учетом уровня маркеров). Контроль эффективности терапии осуществляли на 10–14-й день.

Пациенток оперировали через сутки после отмены препарата. У 43 (55,1%) женщин была выполнена клиновидная резекция яичников, у 35 (44,9%) – каутеризация яичников. При выявлении наружного генитального эндометриоза применяли диатермокоагуляцию эндометриоидных гетеротопий – у 19 (24,4%) женщин. У всех пациенток путем хромогидротубации оценивали проходимость маточных труб с целью исключения трубно-перитонеального фактора бесплодия. Кроме того, 4 (5,1%) женщинам проводили диагностическое выскабливание.

В послеоперационном периоде всем больным возобновляли инъекции НМГ через 8 ч после операции и продолжали их в течение 7 дней, поскольку все пациентки с СПКЯ, входившие в наше исследование, относились к группе высокого риска по развитию тромбозов и тромбоэмболий, риск которых возрастает после операции.

Состояние системы гемостаза оценивали на 1-е и 5-е сутки послеоперационного периода. В 1-е сутки отмечена ее активация вследствие проведенной операции, на 5-е происходило снижение гемостатического потенциала, что позволяло определить длительность проведения профилактики НМГ.

Случаев тромбоза и тромбоэмболии не было.

Таким образом, включение в период подготовки к оперативному вмешательству диагностики тромбофилии и применение противотромботических препаратов в предоперационном периоде позволяют предупредить возможные тромботические и тромбоэмблические осложнения, риск которых необычайно высок у пациенток с СПКЯ.

Противотромботическая профилактика с применением НМГ в послеоперационном периоде предупреждает возможность указанных осложнений в послеоперационном периоде.

Эффективность терапии НМГ оценивали по динамике уровней маркеров тромбофилии. Безопасность терапии НМГ в плане риска развития геморрагий контролировали с помощью общеоценочных тестов, развития гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ) — подсчитывая количество тромбоцитов до назначения НМГ и на фоне терапии. Ни одного случая развития ГИТ и геморрагических осложнений не зафиксировано.

Проведенное исследование свидетельствует о высокой частоте генетической и приобретенной тромбофилии у женщин с СПКЯ и бесплодием.

Согласно нашим данным, назначение антикоагулянтов и при необходимости антиагрегантов у женщин с СПКЯ с момента выявления тромбофилии позволяет предотвратить развитие тромботических и тромбоэмболических осложнений в пери- и послеоперационном периодах.

С нашей точки зрения, все пациентки с СПКЯ особенно при наличии обменных нарушений, должны подвергаться скринингу на скрытую тромбофилию (АФА и генетические формы) с целью оптимизации их ведения в периоперационном периоде, поскольку данная категория женщин входит в группу высокого риска по развитию тромботических и тромбоэмболических осложнений, особенно в послеоперационном периоде.

## Литература

1. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Синдром поликистозных яичников: факты, теории, гипотезы // Фарматека. – 2003; 11: 8–19.
2. Шилин Д.Е. Синдром поликистозных яичников: роль инсулинорезистентности и ее коррекция. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. – 50 с.
3. Bhatia V. Insulin resistance in polycystic ovarian disease // South. Med. J. – 2005; 98 (9): 903–910.

### VALUE OF THROMBOPHILIA DETECTION DURING PREPARATION OF FEMALE INFERTILITY PATIENTS FOR LAPAROSCOPY

**A. Shmakov**

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Female Medical Center, Moscow*

*The use of antithrombotic drugs after thrombophilia detection (when preparing female patients with infertility caused by polycystic ovary syndrome) is shown to prevent the development of perioperative thrombotic and thromboembolic events.*

**Key words:** infertility, polycystic ovary syndrome, thrombophilia, laparoscopy, thromboprophylaxis.

## ИНФАРКТ МИОКАРДА У МУЖЧИН СТАРШЕ 70 ЛЕТ

**В. Аникин**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Н. Жуков, Т. Николаева**, кандидат медицинских наук,  
ТГМА, Тверь  
**E-mail:** cardio\_83@mail.ru

*Установлено, что дебют инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин старше 70 лет проявляется многообразием клинических вариантов начала заболевания и особенностями предшествующих факторов риска. Это необходимо учитывать в целях своевременной диагностики ИМ и оптимизации реабилитационной тактики у данной категории больных.*

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, варианты начала, мужчины старше 70 лет, факторы риска.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему занимает ведущие позиции в кардиальной патологии [1]. Известно, что частота коронарной болезни увеличивается с возрастом. Из всех клинических форм ИБС у лиц пожилого и старческого возраста наиболее грозная — инфаркт миокарда (ИМ) [2, 4]. На сегодня около 60% всех верифицируемых случаев острого инфаркта миокарда (ОИМ) приходится на долю пациентов старше 65 лет [3]. Несмотря на внедрение в клиническую практику инновационных методов диагностики и лечения, показатели госпитальной летальности у данной категории больных остаются высокими — 18,5–40% [3]. Установлена существенная роль в этом многогранности клинических проявлений заболевания у пожилых пациентов [1, 2, 4, 5], в связи с чем интересно проанализировать предикторы развития, варианты начала и факторы, определяющие трудности диагностики ИМ у мужчин старше 70 лет.

В условиях специализированного кардиологического отделения Городской клинической больницы № 7 Твери проведено углубленное клинико-функциональное обследование 97 мужчин, перенесших ОИМ в возрасте 70–92 лет (в среднем — 77,16 года), и 50 — в возрасте 35–55 лет (в среднем — 49,76 года). Диагноз у всех больных подтвержден клиническими и лабораторными данными (изменения морфологического состава периферической крови — лейкоцитоз, увеличена ускоренная СОЭ, повышение активности кардиоспецифических ферментов — аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, тропонина I), наличием субфедералитета, характерными изменениями ЭКГ, записанной в покое и при холтеровском мониторинге, результатами ЭхоКГ.

При оценке клинического статуса и сборе анамнестических данных учитывались факторы риска (ФР), анализировались сроки поступления пациентов в стационар с момента появления симптомов заболевания, варианты начала и жалобы на момент поступления, а также предшествующие госпитализации.

Детальный анализ «традиционных» ФР показал (табл. 1), что в структуре предикторов развития ОИМ у мужчин >70 лет преобладали АГ (88,6% случаев), которая отличалась высоким уровнем АД и длительным (>15 лет) течением, а также