



В. Ю. Парашук, И. А. Тучкина

*Харьковский национальный
медицинский университет*

© В. Ю. Парашук, И. А. Тучкина

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ
С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ**

Резюме. Наличие лейомиомы матки отрицательно влияет на репродуктивное здоровье и общее состояние женщины. Обследованы 60 женщин (I группа — больные с лейомиомой матки, II группа — здоровые женщины без гиперпластических изменений в эндо- и миометрии). Установлено, что у больных с лейомиомой матки в 40% случаев встречается варикозная болезнь вен нижних конечностей и/или малого таза.

Перед операцией у пациенток I группы отмечалось статистически значимое увеличение уровня гомоцистеина крови и резистентности V фактора к активированному протеину С. Это указывает на повышенный риск развития тромбозомболических осложнений в периоперационном периоде, так как операция может играть роль пускового механизма ТЭЛА.

Ключевые слова: лейомиома матки, тромбофилия, тромбоэмболия, тромбоз, протеин С, протеин S, гомоцистеин, антитромбин III, варикозная болезнь.

Вступление

Лейомиома матки — доброкачественное заболевание женских половых органов [1, 5]. В структуре общей заболеваемости данная патология выявляется у 12—35% женщин в возрасте после 30 лет и относится к основным показаниям к оперативному вмешательству [9]. В последние годы проблема лейомиомы матки привлекает все больше внимания ученых и врачей. Это вызвано значительным распространением заболевания и существенными достижениями в гинекологической эндокринологии, современными диагностическими возможностями, внедрением в клиническую практику новых препаратов и усовершенствованием хирургической техники. Данная проблема тесно связана с другими, поскольку развитию лейомиомы нередко предшествуют нейроэндокринные, общесоматические заболевания, изменения в иммунной системе, наследственные факторы [1, 3, 9].

Несмотря на достигнутые успехи в исследовании этого заболевания и консервативном лечении больных, лейомиома матки остается наиболее частой причиной плановых гинекологических операций, достигая 80% в структуре хирургических вмешательств [1, 8]. Лейомиома матки часто проявляется на фоне экстрагенитальной патологии. Одни системные изменения в организме влекут за собой другие. В частности, хроническая вторичная анемия вызывает дистрофические изменения в органах, в том числе в миокарде. Нарушения функции миокарда приводят к расстройствам гемодинамики и изменениям в других органах [1]. Особенно существенные нарушения развиваются в результате хирургического вмешательства. В. С. Савельев (1999) приводит данные, что после гинекологических операций у 19% пациенток развиваются тромбозомболические осложнения

(ТЭО), а у 11,2% умерших на аутопсии выявлена массивная тромбоэмболия.

В последние годы изучены причины целого ряда ранее неизвестных патологических форм тромбоза. Это позволяет выявлять предтромботические молекулярные дефекты, которые могут быть первичными (генетически обусловленными) и вторичными (приобретенными, симптоматическими) [4, 6, 10]. Их диагностика чрезвычайно важна, поскольку позволяет проводить профилактику для предупреждения развития осложнений в послеоперационном периоде.

Цель исследования — усовершенствование ранней диагностики наследственных и приобретенных тромбофилий у больных с лейомиомой матки.

Материалы и методы

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии №2 Харьковского национального медицинского университета. Обследованы 60 женщин в возрасте от 41 до 58 лет. В I (основную) группу вошли 30 женщин с лейомиомой матки. Во II (контрольную) группу включены 30 здоровых женщин без гиперпластических процессов в эндо- и миометрии.

При выполнении работы проводились лабораторное, инструментальное исследование и статистическая обработка полученных результатов. Обследование включало общеклинические, специальные методы — коагулограмма, ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием (Siemens Voluson 730 Pro, Германия) органов малого таза, нижних конечностей. По показаниям выполняли спиральную компьютерную томографическую флебографию таза (Siemens Somatom Emotion New, Германия).

Для выявления наследственных метаболических изменений, аномалий физиологических анти-



коагулянтов свертывающей системы крови определяли уровень протеина С (оптическим методом на спектрофотометре PV 1251 С «Солар» (Беларусь)), протеина S (оптическим методом при помощи оптического гемокоагулометра К-3002 «Оптик» (Польша)), мутацию V фактора Leiden (оптическим методом при помощи оптического гемокоагулометра К-3002 «Оптик» (Польша)), антитромбина III (фотометрическим методом на оптическом гемокоагулометре К-3002 «Оптик» (Польша)), содержание гомоцистеина (иммуноферментным методом аппаратом Immulite 2000 (DPC, США)).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ общесоматического состояния женщин обеих групп выявил достоверное увеличение частоты сердечно-сосудистой патологии в основной группе. Так, артериальная гипертензия, атеросклеротический кардиосклероз, недостаточность митрального клапана обнаружены в основной группе с частотой 13,3; 3,3; 3,3% соответственно и не диагностированы в группе контроля ни в одном случае ($p < 0,001$). Эти заболевания могут влиять на состояния тромбогенного потенциала крови (в сторону его повышения) и на снижение антитромбогенной (антиагрегационная, антикоагулянтная, фибринолитическая) активности стенки сосудов [7]. При наличии патологии сердца нарушается кровоток в венозной системе, повышается венозное давление.

Особого внимания заслуживало наличие у 70% пациенток I группы проявлений варикозной болезни (ВБ). У 40% больных диагностирована ВБ вен нижних конечностей, у 20% — ВБ вен малого таза, у 10% — ВБ вен вульвы, влагалища, промежности. У 5 (16,6%) пациенток в анамнезе были указания на перенесенный тромбоз глубоких вен нижних конечностей. В 2 (6,7%) случаях выявлен посттромбофлебитический синдром. При объективном исследовании у этих больных установлены такие проявления ВБ, как расширение подкожных и внутрикожных вен нижних конечностей, их отек, телеангиоэктазии. У 33,3% из них были трофические изменения со стороны кожи голени. При УЗИ пациенток с проявлениями ВБ вен нижних конечностей наблюдались утолщение и укорочение клапанных створок, еще в 33,3% случаев — их деформация и уменьшение подвижности. Характерными были также участки повышенной эхоплотности в нишах клапанных синусов, что свидетельствовало о застойных явлениях, турбулентии и секвестрации форменных элементов крови. Смена положения тела с горизонтального в вертикальное сопровождалась увеличением диаметра вен.

Изучение компрессионной пробы показало, что в 50% случаев смыкание створок клапанов в центре большой подкожной вены бедра было неполным. В этих случаях при объективном обследо-

вании, кроме увеличения размеров расширенных вен, установлены трофические расстройства — гиперпигментация, уплотнение кожи и клетчатки. Проба Троянова—Тренделенбурга указывала на сочетание недостаточности клапанов большой подкожной и перфорантных вен. Результаты этих исследований можно расценивать как состояние хронической венозной недостаточности I—II степеней.

На наличие ВБ вен малого таза указывали продолжительные боли в пояснице, нижних отделах живота. Нередко диагноз был поставлен во время оперативного вмешательства, когда визуально определяли варикозное расширение вен яичников в виде конгломератов значительной величины с напряженной стенкой. В 66,7% случаев диагноз ВБ вен яичников был поставлен при трансвагинальном УЗИ органов малого таза. Об этом свидетельствовало наличие извитых, неравномерно расширенных конгломератов, расширение диаметра яичниковой вены более чем на 10 мм. В некоторых наблюдениях во время доплерометрического исследования органов малого таза при использовании пробы с форсированным дыханием выявлялся ретроградный кровоток в области яичниковых вен, что свидетельствует о клапанной недостаточности в этих венах.

При изучении состояния показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови установлены характерные особенности (табл.). В норме система гемостаза функционирует за счет взаимодействия многих компонентов. Во время оперативного вмешательства это динамическое равновесие нарушается. Рассечение тканей, их сдавление приводит к нарушению структурной целостности сосудистой стенки, проницаемости капилляров, то есть способствует включению первого этапа гемостаза — сосудисто-тромбоцитарного. Проведенные исследования показали, что количество тромбоцитов перед операцией у больных I группы находилось в пределах нормы и не отличалось от контрольной группы ($p < 0,05$). После оперативного вмешательства наблюдалась только тенденция к уменьшению количества тромбоцитов. Это дает основание для утверждения, что образование тромбоцитарного сгустка на местах повреждения эндотелия происходило нормально, что особенно важно в раннем послеоперационном периоде для предупреждения возможного кровотечения.

Следующий этап гемостаза — плазменно-коагуляционный. Изучение активированного частичного тромбопластинового времени показало достоверное снижение последнего в I группе до операции (табл.). В послеоперационном периоде такой разницы не наблюдалось, так как все больные получали антикоагулянты прямого действия, эффект которых приводит к повышению показателя активированного частичного тромбопластинового времени. Данный факт снижает ин-

формативность этого метода, однако по этическим и гуманным причинам мы обязаны были проводить профилактику ТЭО в полном объеме. Этот показатель отражает состояние внутреннего пути свертывания крови, который характеризует равновесие между прокоагулянтным и антикоагулянтным звеньями системы гемостаза и зависит от концентрации в плазме факторов II, V, VIII: C, IX, X, XI и XII.

Отмечалось достоверное сокращение протромбинового времени в I группе до операции, что можно расценивать как дискоординацию активности прокоагулянтного звена гемостаза (табл.). Сокращение протромбинового времени свидетельствует об активации внешнего механизма свертывания при различных видах внутрисосудистого свертывания крови.

Наблюдалась тенденция к снижению протромбинового индекса в I группе, что говорит, возможно, о меньшей активности данного звена протромбинового комплекса у пациенток с лейомиомой матки (табл.). В дальнейшем наблюдалась тенденция к снижению этого показателя.

Отмечалась тенденция к снижению показателя международного нормализованного отношения в I группе до операции в сравнении с контрольной. В дальнейшем этот показатель увеличивался, однако оставался все еще ниже, чем

во II группе (табл.), что косвенно можно связывать с антикоагулянтной терапией в послеоперационном периоде.

Уровень фибриногена на всех этапах проведенных исследований оставался стабильным (табл.).

Обращало на себя внимание, что у части больных была положительная реакция на фибриноген В как перед операцией, и что особенно настораживало — в послеоперационном периоде (табл.). В норме он не выявляется, поэтому возникновение положительной реакции говорит о состоянии гиперкоагуляции и необходимости гепаринотерапии. В пользу состояния гиперкоагуляции свидетельствовала циркуляция в крови фибрин-мономеров — появление положительного этанолового теста. Он представляет собой маркер активности системы свертывания и в норме отрицательный. Положительный тест указывает на наличие в плазме комплексов фибрин-мономеров с продуктами расщепления фибриногена/фибрина, что рассматривается как важный лабораторный критерий диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови или массивного тромбоза [7].

Не менее важна функция фибринолитической системы, которая направлена на поддержание крови в жидком состоянии и растворении образующихся в кровяном русле сгустков. Проведен-

Таблица

Показатели системы гемостаза и уровня гомоцистеина у наблюдавшихся женщин

№ п/п	Показатели	Группы		
		I (n=30)		II (n=30)
		до операции	после операции	
I. Первичный гемостаз — тромбоцитарное звено				
1	Количество тромбоцитов (109/л)	251 ± 1,49	247 ± 2,3	221 ± 5,2
II. Вторичный (коагуляционный) гемостаз				
2	Активированное частичное тромбопластиновое время (с)	25,22 ± 0,4*	30,79 ± 0,98	32,55 ± 0,28
3	Протромбиновое время (с)	13,85 ± 0,19*	15,64 ± 0,74	18,67 ± 0,15
4	Протромбиновый индекс (%)	102,6 ± 1,16	86,37 ± 3,86	89,21 ± 1,9
5	Международное нормализованное отношение	1,01 ± 0,03	1,18 ± 0,03	1,09 ± 0,02
6	Фибриноген (г/л)	3,5 ± 0,12	3,6 ± 0,16	3,4 ± 0,1
Ингибиторы свертывания (антикоагулянты)				
7	Антитромбин III (мг/л)	92,3 ± 0,52	87,9 ± 0,31	98,7 ± 1,02
8	Протеин С (%)	88,7 ± 2,44	84,8 ± 2,5	92,5 ± 2,09
9	Протеин S (%)	96,6 ± 0,75	94,4 ± 0,22	99,9 ± 0,67
III. Фибринолиз				
10	Фибринолитическая активность плазмы (с)	227,7 ± 2,02	242,1 ± 1,81	260 ± 2,7
IV. Маркеры гиперкоагуляции (тромбемии)				
11	Этаноловый тест (положительный)	6,67 %	6,67 %	0 %
12	Фибриноген В (положительный)	13,33 %	6,67 %	0 %
V. Генная мутация плазменного фактора V Лейден				
13	Нормализованное отношение в присутствии АПС и протеина S	0,71 ± 0,003*	0,74 ± 0,004*	1,07 ± 0,01
VI. Гомоцистеин				
14	Гомоцистеин (мкмоль/л)	16,72 ± 0,7*	15,11 ± 0,7*	7,3 ± 0,3

Примечание: * — разница с показателем контрольной группы достоверная.



ные исследования показали, что фибринолитическая активность плазмы находилась в пределах физиологической нормы, то есть указывала на нормальный процесс лизиса фибринового сгустка, образованного из белков (табл.). Незначительную тенденцию к увеличению данного показателя в послеоперационном периоде можно частично объяснить тем, что хирургическое вмешательство на органах, особенно богатых тромбокиназой (к ним принадлежит и матка), способствует активному высвобождению активаторов плазминогена из клеток.

Исследование генетически обусловленных дефектов гемостаза показало тенденцию к снижению уровня антитромбина III в I группе в сравнении с контрольной на всех этапах лечения, что может повышать риск ТЭО, поскольку антитромбин III является ингибитором протеиназы серина, которая играет важную роль в процессе коагуляции, взаимодействуя с ее кофактором, гепарином. Антитромбин инактивирует тромбин непосредственно, а также факторы IX, X и XI, формируя ковалентный комплекс [2].

У больных с лейомиомой матки наблюдалась тенденция к снижению уровня протеина С как до операции, так и в послеоперационном периоде (табл.). Из данных литературы известно, что протеин С является гликопротеином с физиологическими антикоагулянтными свойствами [8] и считается одним из главных проферментов противосвертывающей системы. Протеин S также является гликопротеином — неэнзиматическим кофактором активированного протеина С (АПС) в активации факторов V и VIII, а также обладает независимыми антикоагулянтными свойствами.

Снижение активности протеина S носило характер тенденции как до оперативного лечения, так и в послеоперационном периоде. Поскольку функции протеина С реализуются при взаимодействии с протеином S, снижение их уровня может создать благоприятную почву для развития ТЭО в послеоперационном периоде (табл.).

У пациентов I группы имело место статистически значимое проявление резистентности V фактора к АПС (мутация Лейден) на всех этапах лечения (табл.). V фактор представляет собой гликопротеин плазмы крови, который ускоряет превращение протромбина в тромбин под воздействием протеазы фактора Ха, а также фосфолипидов и Ca⁺⁺ [7].

У пациенток I группы еще до операции отмечалось статистически значимое увеличение уровня гомоцистеина крови (табл.). В послеоперационном периоде его уровень незначительно уменьшался, однако оставался достоверно выше, чем во II группе. Он является серосодержащей аминокислотой, которая образуется в процессе обмена метионина и цистеина. В процессе метаболизма гомоцистеина важную роль играют витамины B6, B12, бетаин и особенно фолиевая кислота.

По данным литературы, в случае появления избытка гомоцистеина в организме он начинает накапливаться в крови и оказывать повреждающее действие на эндотелий сосудов, оголяя базальную мембрану, что значительно повышает риск развития тромбозов [2].

Известно, что риск развития ТЭО при наследственных аномалиях свертывающей системы крови значительно возрастает. Наличие статистически значимой гипергомоцистеинемии и проявлений мутации Лейден V фактора, а так же тенденции к снижению протеина С, протеина S создают пожизненную опасность развития тромбозов легочной артерии (ТЭЛА). Однако для ее возникновения необходимо наличие иницирующих моментов. У больных с лейомиомой матки таким моментом является хирургическое вмешательство, при котором неизбежно происходит структурное повреждение тканей и стенок сосудов, изменяется гемодинамика в малом тазу, что активирует процесс коагуляции, метаболические изменения и др. Важно, что эти изменения развиваются на фоне неблагоприятной сопутствующей экстрагенитальной патологии (особенно сердечно-сосудистой). Следовательно, у больных с лейомиомой матки имеются как наследственные, так и приобретенные аномалии гемостаза. В таких случаях проведение хирургического лечения, особенно при наличии у больных экстрагенитальной патологии, которая приводит к нарушению гемостатического гомеостаза, повышает риск ТЭО. Для предупреждения их развития в различных клинических ситуациях целесообразно проведение ранней диагностики различного вида тромбофилий и дифференцированный подход к профилактике.

Выводы

1. У больных с лейомиомой матки в 93,3% диагностируется экстрагенитальная патология, чаще всего сердечно-сосудистой системы (особенно ВБ), что является фактором высокого риска по формированию ТЭО в ходе хирургического лечения.

2. В возникновении и формировании лейомиомы матки существенное значение имеют наследственные и приобретенные аномалии свертывающей и противосвертывающей систем крови, которые могут формировать предпосылки для ТЭО.

3. У больных с лейомиомой матки наиболее значимыми наследственными аномалиями свертывающей системы относительно формирования ТЭО являются гипергомоцистеинемия и мутация Лейден V фактора.

4. Для больных с лейомиомой матки характерными приобретенными дефектами системы гемостаза являются снижение активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, наличие фибриногена В, положительного этанолового теста.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии*; под ред. Е.В.Коханевич. — М.: Триада-Х, 2006, — 480 с.
2. *Васильева О.В.* Наследственно обусловленные формы тромбофилий / О.В.Васильева, И.В.Шпак // 3 турботою про жінку. — 2009. — №7. — С. 20—23.
3. *Вихляева Е.М.* Патогенез, клиника и лечение миомы матки / Е.М.Вихляева, Г.А.Паллади. — Кишинев: Штиинца, 1982. — 300 с.
4. *Дзись Е.И.* Основы гемостазиологии / Е.И.Дзись, А.Я.Тамашевская. — К.: Гидромакс, 2007. — 142 с.
5. *Лапароскопия в гинекологии*; под ред. Г.М.Савельевой, И.В.Федорова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000. — 328 с.
6. *Наследственные и приобретенные тромбофилии в акушерско-гинекологической практике* / А.Я.Сенчук, Б.М.Венцовский, А.В.Титов, И.А.Моложанов. — Киев: Новый друк, 2003. — 84 с.
7. *Савельев В.С.* Тромбоэмболия легочной артерии. Точка зрения хирурга / В.С.Савельев, А.А.Матюшенко // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1999. — №6. — С. 6—11.
8. *Степанковская Г.К.* Современное лечение фибромиомы матки / Г.К.Степанковская, А.Н.Борода // Журнал практического врача. — 1998. — №4. — С. 14—18.
9. *Теория и практика гинекологической эндокринологии: учеб.-метод. пособ.*; под ред. З.М.Дубоссарской. — Днепропетровск: ЧП «Лири ЛТД», 2005. — 412 с.
10. *Тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии: моногр.* / А.Я.Сенчук, Б.М.Венцовский, Т.П.Гарник [и др.]. — Киев: Макком, 2003. — 360 с.

СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЛЕЙОМІОМУ МАТКИ

В. Ю. Паращук, І. О. Тучкіна

Резюме. Наявність лейоміоми матки негативно впливає на репродуктивне здоров'я й загальний стан жінки. Обстежено 60 жінок (І група — хворі на лейоміому матки, ІІ група — здорові жінки без гіперпластичних змін в ендометрії та міометрії). Установлено, що у хворих на лейоміому матки в 40% випадків трапляється варикозна хвороба вен нижніх кінцівок і/або малого таза.

Перед операцією в пацієнток І групи відзначалося статистично значуще збільшення рівня гомоцистеїну крові та резистентності V фактора до активованого протеїну С. Це вказує на підвищений ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень у періопераційному періоді, тому що операція може відіграти роль пускового механізму ТЕЛА.

Ключові слова: лейоміома матки, тромбофілія, тромбоемболія, тромбоз, протеїн С, протеїн S, гомоцистеїн, антитромбін III, варикозна хвороба.

THE HEMOSTATIC SYSTEM IN PATIENTS WITH UTERINE LEIOMYOMAS

V. Yu. Parashchuk, I. A. Tuchkina

Summary. The presence of uterine leiomyoma affects the reproductive health and general condition of women. A total of 60 women (I group — patients with uterine leiomyomas, II group — healthy women without hyperplastic changes in the endometrium and myometrium). Found that in patients with uterine leiomyomas in 40% of cases occur varicose disease of the lower extremities and/or pelvis. Before the surgery, the patients of the first group were a statistically significant increase in the level of blood homocysteine and factor V resistance to activated protein C. This indicates an increased risk of thromboembolic complications in the perioperative period, as the operation may play a trigger role in the mechanism of pulmonary embolism.

Key words: uterine leiomyoma, thrombophilia, thromboembolism, thrombosis, protein C, protein S, homocysteine, antithrombin III, varicose disease.