

## Сочетание продленной эпидуральной анестезии с бемипарином как вариант комплексной коррекции состояния тромбоопасности у больных с экстирпацией матки

О.А.Тарабрин, И.И. Тютрин, А.В.Туренко, С.С.Щербаков,  
Д.Г.Гавриченко, Е.П.Кирпичникова

Сибирский государственный медицинский университет (ректор — академик РАМН, профессор В.В.Новицкий), Одесский национальный медицинский университет (ректор — академик АМН Украины, профессор В.Н.Запорожан), Одесская областная клиническая больница (главный врач — С.В.Калинчук)  
Томск, Россия, Одесса, Украина

В статье освещены вопросы тромбгеморрагических осложнений у онкогинекологических больных с экстирпацией матки на этапах хирургического лечения. Исследованы 88 больных раком тела матки, шейки матки и яичников, которым была произведена экстирпация матки, за период 2008-2010 гг. Использование комплексной профилактики, включающей проведение продленной эпидуральной анестезии и введение бемипарина, позволяет добиться отсутствия таких тромбгеморрагических осложнений, как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), массивные кровотечения, сократить количество постинъекционных гематом и тромбоз глубоких вен (ТГВ), уменьшить сроки стационарного лечения на 33,3%.

**Ключевые слова:** рак, тромбоопасность, бемипарин.

### Введение

Актуальность проблем, связанных с профилактикой и лечением тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, обусловлена целым рядом причин. В 1861 г. во время своей лекции известный парижский врач Armand Trousseau представил пациента с сочетанием *phlegmasia alba dolens* и раковой кахексией. С тех пор связь между злокачественным процессом и венозным тромбозом хорошо известна и достаточно изучена. Идиопатический венозный тромбоз может быть первым проявлением злокачественной опухоли [1].

Около 50% больных со злокачественными новообразованиями имеют исходную патологию системы гемостаза, а при прогрессировании процесса эта цифра увеличивается до 90%. Тромбоз является второй причиной смерти у онкологических больных. Наличие злокачественной опухоли приводит к высвобождению тканевого тромбопластина и фибринолитических субстанций, а также к патологической экспрессии опухолевых прокоагулянтов, прямо

повышающих активность X фактора. Проведение цитостатической, эндокринной терапии зачастую сопровождается развитием геморрагического синдрома и тромбоцитических осложнений. Крайне важным представляется решение проблемы тромбоцитических осложнений у больных, оперированных по поводу злокачественной опухоли. Послеоперационный ТГВ нижних конечностей встречается более чем у 60% онкологических больных, что в 2 раза превышает аналогичный показатель в общей хирургии, причем ТЭЛА развивается в 3% случаев [2, 3].

Пусковым механизмом является сочетание патологических факторов, известное под названием триады Вирхова: стаз, повреждение эндотелиальной выстилки сосуда, гиперкоагуляция крови.

В случаях онкологической патологии основным фактором является состояние гиперкоагуляции, обусловленное развитием самой опухоли, и связанных с этим нарушений гомеостаза. Вторым по значимости фактором является стаз,

Таблиця 1

**Распределение больных раком матки по группам в зависимости от методов анестезии и тромбопрофилактики**

Группа больных	Количество пациенток	Метод анестезии	Схема тромбопрофилактики
1	27	Внутривенная анестезия (пропофол + фентанил) с ИВЛ	НФГ по 5000 ЕД п/к по 5000 ЕД 4 р./сут., начиная через 6 часов после окончания операции, в течение 10 дней
2	29	Внутривенная анестезия (пропофол + фентанил) с ИВЛ	НМГ – бемипарин 3500 через 6 часов после окончания операции 1 р./сут. в течение 10 дней
3	32	Продленная эпидуральная анестезия (бупивакаин)	НМГ – бемипарин 3500 через 6 часов после окончания операции 1 р./сут. в течение 10 дней

*Примечания:* НФГ – нефракционированный гепарин; НМГ – низкомолекулярный гепарин.

обусловленный несколькими причинами. В первую очередь, это длительная иммобилизация пациентов, обусловленная либо объемом и характером оперативного вмешательства, либо распространенностью процесса. Причем в развитии локального стаза немаловажную роль играет непосредственное сдавление опухолью сосудистой стенки, абдоминальная гипертензия [3, 4]. Наиболее характерен такой вид нарушения для рака тела матки с сдавлением нижней полой вены и ТГВ голени.

Целью исследования было выявление состояния тромбоопасности, назначение адекватной схемы ее комплексной коррекции, проводимой для улучшения результатов хирургического лечения данной группы пациенток, с использованием нового метода диагностики нарушений в системе гемостаза (низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии).

### Материалы и методы исследования

В гинекологическом отделении Одесской областной клинической больницы исследованы результаты хирургического лечения 88 больных раком эндометрия, яичников, шейки матки, перенесших экстирпацию матки, за период 2008-2010 гг. Основным критерием включения пациентов в исследование явилось наличие показаний для выполнения планового оперативного вмешательства. Критерии исключения: больные, страдающие обострени-

ем хронических заболеваний, инфекциями, алкоголизмом, наркоманией и принимающие лекарственные препараты, использование которых могло бы исказить гемостазиологические тесты.

Все пациентки были разделены на три группы в зависимости от выбора метода анестезии и тромбопрофилактики (табл.1). Исследуемые были рандомизированы по возрасту, сопутствующей патологии и тяжести состояния. В 1 группе (27 пациентов) проводили тотальную внутривенную анестезию (пропофол, фентанил) с интубацией трахеи и ИВЛ. Тромбопрофилактику проводили НФГ 5000 ЕД через 6 часов после окончания операции, в дальнейшем 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Во 2 группе (29 больных) оперативное вмешательство проводили под тотальной внутривенной анестезией (пропофол, фентанил) с интубацией трахеи и ИВЛ. С целью тромбопрофилактики использовали бемипарин 3500 ЕД через 6 часов после окончания операции, в дальнейшем один раз в сутки в той же дозировке в течение 10 дней.

В 3 группе (32 больных) в качестве метода анестезии применяли продленную эпидуральную анестезию бупивакаином в дозировке 50 мг для итраоперационного обезболивания и по 25 мг каждые 6 часов до извлечения катетера (катетер извлекался на следующий день). Тромбопрофилактика проводилась бемипарином 3500. Первая инъекция вводилась через 6

Таблиця 2

### Нормы показателей свертываемости крови

Показатели	Описание	Норма (M±m)
ИКК	Интенсивность контактной фазы коагуляции	84,3±10,91
ИКД	Интенсивность коагуляционного драйва	21,15±3,70
МА, отн.ед.	Максимальная плотность сгустка (фибрин-тромбоцитарная структура крови)	525,45±70,50
T, мин.	Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (время тотального свертывания крови)	48,50±4,25
ИРЛС	Интенсивность ретракции и лизиса сгустка	16,45±1,40

Таблиця 3

**Количество тромбгеморрагических осложнений у пациентов различных групп**

Осложнения	1 группа	2 группа	3 группа
Массивные кровотечения	1	–	–
Гематомы в месте инъекций	14	4	3
ТЭЛА	1	–	–
ТГВ	4	1	–
Койко-день	10,5	7,5	7,0

часов после окончания операции, в дальнейшем один раз в сутки в той же дозировке в течение 10 дней.

Состояние гемостаза до операции, на 1-е и 5-е сутки после операции контролировалось 12 стандартными биохимическими тестами, а также новым инструментальным методом оценки функционального состояния компонентов системы гемостаза и фибринолиза — низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической гемовискозиметрией. Портативный анализатор реологических свойств крови АРП-01М «Меднорд» позволяет осуществлять контроль самых незначительных изменений агрегатного состояния крови в процессе ее свертывания, производить вычисления амплитудных и хронометрических констант, характеризующих основные этапы гемокоагуляции и фибринолиза, выявлять патологические изменения этих характеристик в целях ранней диагностики различных нарушений функционального состояния системы гемостаза) [5, 6] (табл. 2).

**Результаты исследования и их обсуждение**

У всех больных, вошедших в исследование, до операции в системе гемостаза был выявлен сдвиг в сторону гиперкоагуляции и угнетение фибринолиза. Об этом свидетельствовало статистически значимое ( $p < 0,05$ ) изменение параметров гемостазиограммы: интенсивность контактной фазы коагуляции (ИКК) сократилась на 48%, уменьшилась интенсивность коагуляционного драйва (ИКД) на 29%, сократилось время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (Т) на 31,3%. Фибрин-тромбоцитарная структура крови (максимальная плотность сгустка) МА увеличилась на 12,9%. Кроме того регистрировалось угнетение фибринолитической активности крови, что характеризовалось снижением интенсивности ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС) на 57,1% по сравнению с показателями нормы ( $p < 0,05$ ).

Уже в первые 24 часа у больных во всех группах наблюдались существенные сдвиги в составных звеньях системы гемостаза, причем они имели разнонаправленный характер.

Отмечалось достоверное увеличение (по сравнению с дооперационными показателями) таких хронометрических параметров, как ИКК, ИКД, Т, снижение МА в 1-е послеоперационные сутки во всех группах, что подтверждает эффективность антикоагулянтной терапии как НФГ, так и НМГ. Тем не менее эти изменения являлись проявлением гиперкоагуляции в коагуляционном звене гемостаза, что коррелирует с ускорением протромбиназо- и тромбинообразования. В 3 группе больных, оперированных под эпидуральной анестезией (ЭА) и получавших бемипарин по вышеуказанной схеме, уже в 1-е послеоперационные сутки наблюдается нормокоагуляция, что связано с симпатическим эпидуральным блоком на протяжении первых 24 часов и системным гиппокоагуляционным действием локального анестетика.

К 5-м послеоперационным суткам происходила нормализация ИКД, Т и МА во всех трех группах. При исследовании ИКК у всех пациентов на протяжении лечения не отмечалось достоверных различий от нормальных показателей. И лишь в 1 группе наблюдалось уменьшение агрегации тромбоцитов.

Следует обратить внимание на достоверное увеличение параметра ИРЛС, которое отмечается только у больных 3 группы, оперированных под ЭА. Причем динамика изменения показателя ИРЛС такова, что на 1-е сутки приходится увеличение этого показателя практически на 50% по отношению к исходной величине. На 5-е сутки мы наблюдали незначительное снижение этого показателя, связанное с удалением эпидурального катетера в конце 1-х послеоперационных суток. У больных во 2 и 3 группах показатель ИРЛС сохранялся на умеренно сниженном уровне и лишь к 5-м суткам приближался к норме.

Структура тромбгеморрагических осложнений по группам подтверждает необходимость использования низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии для проведения комплексной оценки гемостаза (табл. 3).

Из приведенных в табл. 4 данных следует, что уменьшение количества тромбгеморрагических осложнений связано с использованием бемипарина. Так, в группах пациенток, получавших бемипарин, не наблюдалось массивных кровотечений, ТЭЛА, практически отсутствовал ТГВ, значительно уменьшено по сравнению с 1 группой количество постинъекцион-

ных гематом. На 28,5% во 2 группе и на 33,3% в 3 группе сокращена продолжительность нахождения в стационаре по отношению к 1 группе.

## Выводы

1. Бемипарин в дозировке 3500 ЕД 1 раз в сутки по приведенной выше схеме является эффективным и безопасным методом коррекции нарушений в системе гемостаза, тромбеморрагических осложнений у больных с экстирпацией матки на этапах хирургического лечения.

2. Эпидуральная анестезия у данной группы больных в интраоперационном и послеоперационном периодах является не только предпочтительным методом выбора анестезии, но и методом тромбопрофилактики.

3. Использование комплексной профилактики, включающей в себя проведение продлен-

ной эпидуральной анестезии и введение бемипарина, позволяет добиться отсутствия таких тромбеморрагических осложнений, как ТЭЛА, массивные кровотечения, сократить количество постинъекционных гематом, ТГВ, а также уменьшить сроки стационарного лечения на 33,3%.

4. Использование низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии позволяет оперативно и достоверно оценить кинетику тромбообразования, начиная от начальной вязкости и агрегации до образования сгустка и его фибринолиза, а также выявить гемокоагуляционные расстройства у пациентов с экстирпацией матки до, во время и после проведения оперативного вмешательства, что позволяет своевременно проводить их профилактику и лечение.

## Литература

1. Тер-Ованесов М.Д. Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике / М.Д.Тер-Ованесов, А.В.Маджуга // Практическая онкология. — 2001. — №1. — С. 25-32.
2. Экспресс-диагностика функционального состояния системы гемостаза и фибринолиза у больных с острой кровопотерей и геморрагическим шоком / Е.Г.Рипп, В.Е.Шипаков, И.И.Тютрин // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. — 2003. — №3. — С. 52-55.
3. Тарабрин О.А., Щербаков С.С., Гавриченко Д.Г. Применение волювена в комплексной коррекции гемокоагуляционных расстройств у больных с острым деструктивным панкреатитом и внутрибрюшной гипертензией // Украинский журнал экстремальной медицины ім. Г.О.Можаяева. — 2010. — Т. 11, №3. — С. 118-122.
4. Макаров О.В. Профилактика тромбоэмболических осложнений в гинекологии / О.В.Макаров, Л.А.Озолина, С.Б.Керчелаева // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2005. — №4. — С. 52-56.
5. Стеценко А.И. Использование анализатора реологических свойств крови АРП-01 «МЕДНОРД» в клинической практике / Актуальные проблемы клинических исследований агрегатного состояния крови (2-й выпуск). Материалы научно-практической конференции. — 2000. — С. 67-73.
6. Tarabrin O., Suslov V., Grubnik V. New method of diagnostics of coagulation disorders after surgery // Critical Care. — 2010. — Vol. 14, Suppl. 1. — P. 122.

**І.І.Тютрин, О.О.Тарабрін, А.В.Туренко, С.С.Щербаков, Д.Г.Гавриченко, К.П.Кирпичнікова. Поєднання продовженої епідуральної анестезії з беміпаріном як варіант комплексної корекції стану тромбонебезпеки у хворих з екстирпацією матки. Томськ, Росія, Одеса, Україна.**

**Ключові слова:** рак, тромбонебезпека, беміпарин.

У статті висвітлені питання тромбеморрагічних ускладнень у онкогінекологічних хворих з екстирпацією матки на етапах хірургічного лікування. Досліджено 88 хворих на рак тіла матки, шийки матки та яєчників, яким була проведена екстирпація матки, за період 2008–2010 рр. Використання комплексної профілактики, яке включає проведення продовженої епідуральної анестезії та введення беміпарину, дозволяє уникнути таких тромбеморрагічних ускладнень, як тромбоемболія легеневої артерії, масивні кровотечі, скоротити кількість постін'єкційних гематом і тромбозі глибоких вен, зменшити строки стаціонарного лікування на 33,3%.

**I.I.Tyutrin, O.A.Tarabrin, A.V.Stetsenko, S.S.Shcherbakov, D.G.Garichenko, E.P.Kyrpychnykova. Combination of prolonged epidural anesthesia with bempiparin as a tool of the complex thrombosis risk correction at patients undergoing hysterectomy. Tomsk, Russia, Odessa, Ukraine.**

**Key words:** cancer, thrombosis risk, bempiparin.

The article described the thrombohemorrhagic complications in gynecological cancer patients undergoing hysterectomy on the stages of surgical treatment. Eighty-eight patients with uterine body cancer, cervical and ovarian cancers who underwent hysterectomy in 2008–2010 were studied. Integrated prevention with prolonged epidural anesthesia and injection of bempiparin allows to avoid thrombohemorrhagic complications, e.g. pulmonary embolism, massive bleeding, to reduce the number of postinjection hematoma, DVT and to decrease the time of hospitalization on 33,3%.

Надійшла до редакції 30.10.2010 р.