

Профілактика тромботичних ускладнень у гінекології з допомогою комплексного використання прямих антикоагулянтів і препаратів венотонічної та ангіопротекторної дії

Л.Б. Маркін¹, К.Л. Шатилович¹, Л.П. Кропивницька², І.Г. Киричинська²

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

²Львівська обласна клінічна лікарня

Проаналізовані результати комплексної профілактики тромботичних ускладнень у післяопераційний період у пацієнок з варикозною хворобою, прооперованих з приводу міоми матки, із застосуванням прямих антикоагулянтів та венотонічного засобу системної дії Нормовен. Доведена можливість застосування Нормовену у профілактиці розвитку флєботромбозу у жінок з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок.

Ключові слова: варикозна хвороба, тромботичні ускладнення, міома матки, Нормовен.

Останнім часом відзначається неухильне зростання частоти тромботичного ураження вен, що пов'язано із загальним постарінням населення, збільшенням поширеності онкологічних захворювань, все більш частим виникненням спадкових і набутих порушень системи гемостазу, неконтрольованим застосуванням гормональних засобів [4]. Тромботичні ускладнення, особливо тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), посідають 3-є місце серед причин смерті, а від ТЕЛА за статистикою гине 0,1% населення земної кулі щорічно. Понад 25% випадків ТГВ і ТЕЛА відбувається безпосередньо при різних оперативних втручаннях, в тому числі і гінекологічного профілю [2, 5, 8].

Незважаючи на профілактичні заходи, які здійснюються з урахуванням груп ризику розвитку тромботичних ускладнень в ранній післяопераційний період, частота венозних тромбоемболічних ускладнень залишається досить високою. У зв'язку із цим логічним є припущення, що існують додаткові, невраховані критерії, які відіграють важливу роль у визначенні ступеня ризику розвитку тромбозу в системі нижньої порожнистої вени.

Факторами, що зумовлюють розвиток виникнення ТГВ, є, насамперед, оперативне втручання (хірургічна агресія активує систему згортання крові), наркоз (міорелаксанти спричиняють дилатацію внутрішньом'язових вен і уповільнення відтоку крові з нижніх кінцівок), тривалість оперативного втручання більше 1 год. Цікавим є факт, що в половині випадків ТГВ починає формуватися вже на операційному столі [6, 7].

Отже, проблема ефективності тромбoproфілактики залишається актуальною. Завданням профілактики ТГВ і ТЕЛА є попередження або хоча б зменшення ризику розвитку ТГВ і його наслідків шляхом впливу на різні патогенетичні механізми тромбоутворення.

Мета дослідження: удосконалення лікувально-профілактичних заходів з метою попередження розвитку тромботичних ускладнень у хворих на міому матки після оперативного втручання шляхом комплексного застосування антикоагулянтів прямої дії та препарату венотонічної й ангіопротекторної дії Нормовену.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 50 пацієнок з варикозною хворобою (ВХ) вен нижніх кінцівок, оперованих з приводу фіброміоми матки в об'ємі надпідшквурної ампутації матки без придатків (18%) або з придатками (26%) та ексципіції матки без придатків (12%) або з придатками (44%), яким проводили профілактику ТГВ та ТЕЛА у до- та післяопераційний період. У всіх пацієнок важкість захворювання відповідала клінічному класу С1-С3 за міжнародною класифікацією (СЕАР) [1] і включала такі ознаки:

- телеангіектазії або ретикулярні варикозні вени;
- «гудучий» біль у гомілкях і стопах, більш виражений після тривалої ходьби, стояння або наприкінці дня;
- пастозність, перехідний набряк нижньої третини гомілок і стоп;
- судомні посмикування м'язів ніг.

У 4 випадках мала місце набрякова форма посттромбофлєбітичного синдрому.

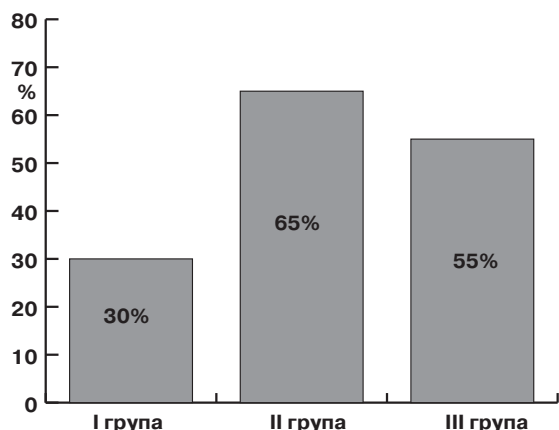
Пацієнтки були розподілені на такі групи:

I група спостереження – 10 пацієнок з хронічною венозною недостатністю (ХВН) 0–I стадії, віднесених до групи низького ризику виникнення післяопераційних тромботичних ускладнень (за класифікацією Ch. Samama, 1999), які отримували неспецифічну профілактику (рання активізація після втручання, механічна компресія – лікувальний компресійний трикотаж I–II класу компресії).

II група спостереження – 20 пацієнок з ХВН II–III стадії, віднесених до групи середнього або високого ступеня ризику розвитку тромботичних післяопераційних ускладнень, які крім неспецифічних методів профілактики отримували низькомолекулярний гепарин (клексан). Залежно від маси тіла призначали такі дози клексану: менше 50 кг – 0,2 мл; 50–70 кг – 0,4 мл, більше 70 кг – 0,6 мл підшкірно. Першу ін'єкцію виконували за 12 год до операції, друга ін'єкція – через 12 год після операції, потім 1 раз на добу протягом 10 днів [3].

III групу спостереження склали 20 пацієнок середнього або високого ступеня ризику, які додатково отримували препарат Нормовен у дозі 500 мг двічі на день щонайменше за 5 діб до оперативного втручання та протягом 30 діб після останнього.

Як відомо, Нормовен володіє флєбопротекторним (шляхом підвищення тонуусу венозної стінки і зменшення венозного застою), протинабряковим (шляхом зниження проникності капілярів, збільшення їхньої резистентності, покращання мікроциркуляції та лімфатичного дренажу) і проти-запальним ефектом (шляхом), а також пригнічує активність лейкоцитів і синтез медіаторів запалення.



Мал. 1. Частота менометрорагій у пацієнток груп спостереження

Усім хворим до і після операції проводили наведені нижче обстеження:

- загальноклінічні;
- ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза (апарат фірми АЛОКА ІРС-1550);
- доплерометрія вен малого таза та нижніх кінцівок (апарат фірми Sono Scare 1000).

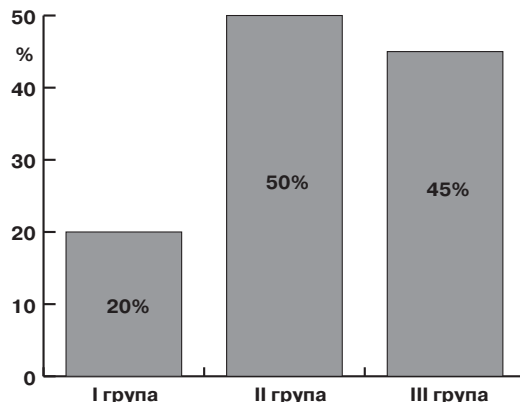
Дослідження системи гемостазу проводили до операції, на 2-у та 5-у добу після операції на базі лабораторії «СІНЕВО» і включало визначення таких показників: концентрації фібриногену в плазмі крові, активованого часткового тромбластинового часу (АЧТЧ), активованого часу рекальцифікації (АЧР), протромбінового індексу (ПТІ), протромбінового часу (ПТЧ), тромбінового часу (ТЧ), а також Д-димеру, активності протеїну С, співвідношення МНО/INR (у разі використання антикоагулянтів).

Ефективність запропонованої терапії визначали клінічно на основі скарг пацієнток. Оцінювали такі симптоми: біль і відчуття важкості у нижніх кінцівках наприкінці дня, зниження толерантності до статичних навантажень, наявність судом у литкових м'язах. Усі прояви захворювання оцінювали у балах за візуальною аналоговою шкалою: 0 – відсутність симптому, 2 – рідке явище, 4 – часта поява, що не впливає на загальний стан, 6 – виражений ступінь, за якого погіршується загальний стан, що впливає на активність та сон.

Статистичне оброблення результатів проводили з використанням програм Microsoft Excel 7.0 та Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік хворих I групи склав $46,2 \pm 2,4$, II групи – $47,5 \pm 2,8$, а III – $47,3 \pm 3,3$ року. Як видно, пацієнтки всіх груп дослідження за віковими показниками були співставні. Се-



Мал. 2. Частота міоми матки, що швидко росте

редня тривалість операцій хворих груп спостереження при надпихвовій ампутації матки склала 76 ± 10 хв (мін. 50 хв; мах. 100 хв), при розширеному втручанні – 85 ± 112 хв (мін. 75 хв; мах. 130 хв). Тривалість стаціонарного лікування у хворих I групи в середньому склала $8,4 \pm 4,3$ дня (від 6 до 21 дня), II групи – $8,2 \pm 4,8$ дня (від 6 до 30 днів), а III групи – $6,5 \pm 3,8$ дня (від 6 до 8 днів).

Основними скаргами, пов'язаними з міомою матки, були: наявність менометрорагій, що призводять до анемії, синдром здавлення сусідніх органів (порушення функції сечового міхура і прямої кишки, важкість внизу живота). Нами було відзначено, що менометрорагії, які призводять до анемії, у хворих II і III групи зустрічались майже в 2 рази частіше, ніж у пацієнток I групи (мал. 1).

У хворих I групи середній розмір матки разом з міоматозними вузлами склав 12–13 тиж (мін. 8–9 тиж; мах. 15–16 тиж). З них у 2 (20%) мав місце швидкий ріст міоматозних вузлів. У хворих II та III груп середній розмір матки разом з міоматозними вузлами склав 17–18 тиж (мін. 11–12 тиж; мах. 24–25 тиж). Швидкий ріст міоматозних вузлів у пацієнтів даних груп мав місце у 10 (50%) та 9 (45%) випадках відповідно (мал. 2).

При вивченні структури і частоти екстрагенітальної патології виявлено, що у всіх хворих з посттромбофлебітичним синдромом ($n=4$) зустрічалось ожиріння, у однієї пацієнтки мало місце гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі. За частотою іншої екстрагенітальної патології всі 3 групи хворих були співставні.

Аналіз результатів дослідження соціально-біологічного та акушерсько-гінекологічного анамнезу пацієнток дозволив виділити додаткові чинники розвитку ВХ та ХВН, а саме – великий розмір пухлини матки, швидкий ріст міоматозних вузлів, наявність менометрорагій, що призводять до анемізації хворих.

Таблиця 1

Параметри системи гемостазу у обстежених пацієнток перед оперативним лікуванням

Показники системи гемостазу	I група	II група	III група
Фібриноген (2-4 г/л)	$2,8 \pm 0,9$	$3,85 \pm 0,3^*$	$3,9 \pm 0,3^*$
АЧТЧ (20-40 с)	$25,5 \pm 2,24$	$21,5 \pm 1,66$	$20,5 \pm 1,64$
АЧР (60-70 с)	$67 \pm 2,4$	$63 \pm 4,1$	$61 \pm 2,3$
ПТІ (90-110%)	$101 \pm 1,6$	$117,4 \pm 1,42^*$	$120 \pm 3,2^*$
ПТЧ (11-16 с)	$12,2 \pm 1,12$	$9,8 \pm 1,2^*$	$10,1 \pm 0,8^*$
ТЧ (16-21 с)	$17,6 \pm 0,6$	$16,9 \pm 0,9$	$18,5 \pm 0,95$

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно показників гемостазиограми хворих I групи.

Таблиця 2

Показники гемостазиограми на 2-у добу після оперативного втручання на тлі проведення лікувально-профілактичних заходів

Показники	I група		II група		III група	
	Надпихова ампутація матки	Екстирпація матки	Надпихова ампутація матки	Екстирпація матки	Надпихова ампутація матки	Екстирпація матки
Фібриноген (2-4 г/л)	3,8±0,2	4,1±0,3	4,62±0,2	5,56±0,4*	4,5±0,6	5,61±0,3*
АЧТЧ (20-40 с)	22,3±3,2	19,8±1,3	17,5±1,8	14,3±1,5*	18,7±1,4	15,2±1,6
АЧР (60-70 с)	62±3,8	54±2,6*	57±3,4	51±2,4*	59±1,9	53±2,1*
ПТІ (90-110%)	107±2,4	118±3,7*	116±5,3	124±3,2*	111±2,2	115±3,1
ТЧ (16-21 с)	16,2±1,1	12,3±1,4*	16,7±0,5	12,4±0,6*	17,1±0,4	14,4±0,7
D-димер (до 500 нг/мл)	362±12	586±16*	467±11	612±17*	425±14	577±11*
Протеїн С (70-130%)	113±6,7	84±4,6*	99±6,8	69±6,2*	105±7,8	86±5,3*

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно показників гемостазиограми хворих, втручання у яких було в об'ємі надпихової ампутації матки.

Таблиця 3

Показники гемостазиограми на 5-у добу після оперативного втручання на тлі проведення лікувально-профілактичних заходів

Показники	I група		II група		III група	
	Надпихова ампутація матки	Екстирпація матки	Надпихова ампутація матки	Екстирпація матки	Надпихова ампутація матки	Екстирпація матки
Фібриноген (2-4 г/л)	3,0±0,3	3,8±0,3*	3,4±0,4	4,7±0,4*	3,1±0,3	4,0±0,3*
АЧТЧ (20-40 с)	31,2±2,8	25,7±2,3	22,4±1,5	19,6±1,2	28,7±1,4	22,2±1,1
АЧР (60-70 с)	64±3,8	57±2,4	63±3,6	58±2,4	66±1,6	60±2,4
ПТІ (90-110%)	100±1,5	112±0,7*	106±3,2	116±2,8*	98±3,2	108±2,4*
ТЧ (16-21 с)	18,2±0,7	16,3±0,4	18,7±0,5	16,3±0,4	19,1±0,2	17,4±0,9
D-димер (до 500 нг/мл)	325±18	522±12*	314±17	466±12*	344±15	412±19*
Протеїн С (70-130%)	111±5,4	87±4,8	92±8,8	78±8,4	108±8,9	90±8,3

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно показників гемостазиограми хворих, втручання у яких було в об'ємі надпихової ампутації матки.

Дослідженню системи гемостазу у обстежених хворих приділяли особливу увагу. Слід зазначити більш виражені гіперкоагуляційні порушення у хворих II та III груп порівняно з пацієнтками I групи спостереження (табл. 1).

У пацієнок, які перенесли гістеректомію і тривалість втручання в яких перевищувала 90 хв, на 2-й день післяопераційного періоду зміни гемостазіологічних показників носили більш грубий характер порівняно з хворими, які перенесли надпихову ампутацію матки. Відбувалося статистично достовірне збільшення рівня фібриногену, ПТІ, зниження АЧТЧ, ТЧ, зростання рівня D-димеру та зниження рівня протеїну С (табл. 2).

Слід зазначити, що у трьох пацієнок власне після гістеректомії (однієї – з I і двох – з II групи спостереження) на 4–6-у добу післяопераційного періоду був виявлений тромбоз підколінної та/або великої підшкірної вени, що вимагало хірургічного лікування (в одному випадку), початку або пролонгування терапії прямими антикоагулянтами протягом 3 міс з переходом у непрямі антикоагулянти. Отже, частота венозних тромбозів у хворих, прооперованих в об'ємі екстирпації матки, становила 10,7%. Серед пацієнок після надпихової матки тромботичних ускладнень у післяопераційний період не було.

Ураховуючи наведене вище, пацієнтки, які перенесли гістеректомію як основного методу лікування міоми матки за об'ємом та тривалістю оперативного втручання можуть бути віднесені до групи високого ступеня ризику розвитку

тромботичних ускладнень у ранній післяопераційний період.

У результаті проведених комплексних лікувально-профілактичних заходів на 5-у добу післяопераційного періоду відзначена виражена позитивна динаміка показників гемостазу у більшості пацієнок усіх груп спостереження (табл. 3).

Необхідно підкреслити відсутність тромботичних ускладнень у пацієнок III групи спостереження, що пов'язано не тільки із застосуванням антикоагулянтної профілактики, але і терапії, спрямованої на покращання мікроциркуляції, лімфодренажу та ліквідацію явищ тканинної гіпоксії на фоні комбінованого застосування діосміну та гесперидину.

Під час оцінювання клінічної картини перебігу ВХ відчутне зменшення вираженості симптомів відзначили 12 пацієнок III групи і жодна пацієнтка з I та II груп спостереження. Так, 9 жінок (45%) зазначали відсутність вечірнього болю у ногах, болю після ходьби або тривалого перебування у вертикальному положенні. Зменшення больового синдрому до «незначного дискомфорту» мало місце у 5 (25%) пацієнок. Серед 19 пацієнок, яких непокоїли набряки гомілок і стоп, у 6 вони майже зникли і не були відзначені при обстеженні. На фоні комплексної терапії не спостерігалось прогресування варикозного процесу.

Таким чином, використання різних методів неспецифічної та специфічної профілактики післяопераційних тромботичних ускладнень дозволило уникнути розвитку

тромбозу вен нижніх кінцівок у 100% пацієток III групи, зменшити вираженість симптомів ВХ та покращити якість життя у 60% випадків.

ВИСНОВКИ

1. Найбільш значущими додатковими критеріями, що підвищують ступінь ризику виникнення ВХ та розвитку тромботичних ускладнень в ранній післяопераційний період у хворих з міомою матки, є: великий розмір пухлини матки,

Профилактика тромботических осложнений в гинекологии с помощью комплексного использования прямых антикоагулянтов и препаратов вено tonического и ангиопротекторного действия

Л.Б. Маркин, Е.Л. Шатилович, Л.П. Кропивницкая, И.Г. Киричинская

Проанализированы результаты комплексной профилактики тромботических осложнений в послеоперационный период у пациенток с варикозной болезнью, прооперированных по поводу миомы матки, с применением прямых антикоагулянтов и вено tonического средства системного действия Нормовен. Доказана возможность применения Нормовена в профилактике развития флеботромбоза у женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей.

Ключевые слова: варикозная болезнь, тромботические осложнения, миома матки, Нормовен.

швидкий ріст міоматозних вузлів, наявність менометрорагій, що призводять до анемізації хворих, об'єм та тривалість оперативного втручання.

2. Профілактика тромботичних ускладнень із застосуванням комплексу прямих антикоагулянтів та препарату вено tonічної дії Нормовен є ефективним засобом, що призводить до нормалізації показників гемостазу і знижує ризик розвитку тромботичних ускладнень у післяопераційний період до мінімуму.

Prevention of thrombotic complications in gynecology by the complex usage of direct anticoagulants and drugs with venotonic and angioprotective actions

L.B. Markin, K.L. Shatylovych, L.P. Kropyvnytska, I.H. Kyrychynska

The results of complex prevention of thrombotic complications in the postoperative period in patients with varix disease, who were operated about the uterine fibroid with the usage of direct anticoagulants and systemic venotonic drug Normoven have been analyzed. The possibility of the usage of Normoven in the prevention of phlebothrombosis in women with varicose veins of the lower extremities was proved.

Key words: varicose disease, thrombotic complications, uterine fibroid, Normoven.

Сведения об авторах

Маркин Леонид Борисович – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел. (032) 233-32-11

Шатилович Екатерина Леонидовна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail shatik2@ukr.net

Кропивницкая Лилиана Петровна – Львовская областная клиническая больница, 79010, г. Львов, ул. Некрасова, 4

Киричинская Инна Георгиевна – Львовская областная клиническая больница, 79010, г. Львов, ул. Некрасова, 4

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Золотухин И.А. Классификация хронических заболеваний вен СЕАР: инструкция по применению // Приложение к журналу Consilium Medicum. Хирургия. – 2009. – № 1. – С. 64–68.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 15.01.2014 № 34. «Уніфікований протокол екстреної медичної допомоги: Тромбоемболія легеневої артерії».
3. Никульников П.И., Влайков Г.Г., Гуч А.А. Лечение хронической веноз-

- ной недостаточности нижних конечностей. Новые альтернативы // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 1. – С. 76–78.
4. Савельев В.С. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболии // В.С. Савельев, Е.И. Чазов, Е.И. Гусев, А.И. Кириченко и др. // Флебология. – 2010. – № 1 (2). – С. 5–6.
5. Сенчук А.Я., Венцовский Б.М.

- Тромбоземболические осложнения в акушерстве и гинекологии. – К.: МАККОМ. – 2003. – 360 с.
6. Тарабрин О.А., Туренко А.В., Щербак С.С. Использование бемипарина в комплексной профилактике и коррекции нарушений гемокоагуляции у больных раком тела матки на этапах хирургического лечения // Здоровье женщины. – 2010. – № 4 (50). – С. 130–133.
7. Тер-Ованесов М.Д., Маджуга А.В. Тромботические осложнения в онко-

- логии: опыт, реализованный на практике // Практическая онкология. – 2001. – № 1 (15). – С. 25–32.
8. Cohen A.T. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefit of thromboprophylaxis in medical patients // Thromb. Haemost. – 2005. – № 94. – P. 750–759.
9. Samama Ch.M., Samama M.M. Prevention of venous thromboembolism // Congress of European Society of Anaesthesiology. – Amsterdam, 1999. – P. 39–43.

Статья поступила в редакцию 6.03.2015