

На правах рукописи

СИБРЯЕВА ВАЛЕРИЯ АНДРЕЕВНА

**ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ПОСЛЕ АБДОМИНАЛЬНЫХ И ВЛАГАЛИЩНЫХ ОПЕРАЦИЙ
В ГИНЕКОЛОГИИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2020 год

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Буянова Светлана Николаевна**

Официальные оппоненты:

Озолия Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета;

Соснова Елена Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2021 г., в _____ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.048.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — собирательное понятие, объединяющие в себе тромбоз подкожных и глубоких вен, а также тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). Они остаются важнейшей проблемой клинической медицины и затрагивают профессиональную сферу врачей всех специальностей без исключения (Бокерия Л.А. и соавт., 2015; Heit J.A., 2008).

ВТЭО занимают третье место среди всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца и инсульт (Rogers S.O., 2007; Cohen A.T. и соавт., 2008; Heit J.A., 2008; Chae E.J. и соавт., 2010; Бокерия Л.А. и соавт., 2015). В клинической практике врача, особенно хирургической специальности, весомое значение имеют тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА, возможности их своевременной диагностики, лечения и меры профилактики. Проблема профилактики ВТЭО для оперативной гинекологии весьма актуальна, поскольку частота ТГВ после различных гинекологических операций варьирует в пределах 11-37% (Тихомиров А.Л. и соавт., 2006).

Риск возникновения ВТЭО выше у больных с сопутствующими заболеваниями: варикозное расширение вен, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, нарушение жирового обмена, тромбоэмболические осложнения в анамнезе, тромбофилии, злокачественные образования, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, у больных с постгеморрагической анемией и после повторных вмешательств (Озолия Л.А., 2011, Духин А.О. и соавт., 2014). Повышенная опасность развития этих осложнений отмечена у женщин, принимающих гормональные препараты (Кирющенко П.А. и соавт. 2015, Озолия Л.А. и соавт., 2019, Соснова Е.А. и соавт., 2020).

Главная проблема профилактики ВТЭО заключается не в увеличении числа больных с высоким риском и не в недостатке эффективных средств профилактики, а в отсутствии правильной организации профилактики, недостаточном внимании к этой проблеме. На сегодняшний день профилактику ВТЭО проводят всем больным хирургического профиля, но характер применяемых профилактических мер определяется стратегией риска. Отнесение пациентки к группе с низким, уме-

ренным или высоким риском осуществляется на основании существующих балльных шкал, учитывающих планируемый объем и продолжительность оперативного лечения, соматический статус, анамнез пациентки и другие факторы риска возникновения тромбоэмболических осложнений (Kearon С. и соавт., 2012). Одной из многих моделей оценки риска тромбоэмболических осложнений является шкала Caprini (Caprini J.A.), в которой степень риска оценивается путем суммирования баллов для различных факторов риска (Баринов В.Е. и соавт., 2014; Cohen А.Т. и соавт., 2005; Kyrle Р.А. и соавт., 2005; Murin S. И соавт., 2005; Schneider А., 2006). Однако эти факторы риска не приспособлены для гинекологических пациентов после абдоминальных и влагалищных операций. Кроме того, отсутствует алгоритм для подготовки пациенток на операцию и их предоперационного обследования.

Все это послужило основанием для проведения данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время, несмотря на многочисленные исследования профилактики ВТЭО, отсутствует единая алгоритмизированная тактика проведения профилактики у пациентов гинекологического профиля.

Цель исследования – повысить безопасность абдоминальных и влагалищных операций в оперативной гинекологии путем совершенствования алгоритма предоперационного обследования и подготовки, хирургических технологий и тактики послеоперационного ведения пациенток из групп умеренного и высокого риска ВТЭО.

Задачи исследования

1. На основании анализа причин развития тромбоэмболических осложнений у гинекологических больных определить группы риска возникновения этих осложнений;

2. Уточнить роль хирургического доступа (абдоминальный или влагалищный) в структуре факторов риска ВТЭО и разработать алгоритм предоперационного обследования и подготовки на амбулаторном этапе у больных с умеренным и высоким риском ВТЭО;

3. Оценить эффективность клинических, гемостазиологических параметров крови, теста тромбодинамики в прогнозировании и развитии ВТЭО в послеоперационном периоде после абдоминальных и влагалищных операций;

4. Создать схему адекватного клинико-лабораторного контроля за состоянием гемостаза в послеоперационном периоде и обосновать принципы выбора прямых и непрямых антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений в комплексе с другими медикаментозными и немедикаментозными средствами;

5. Разработать адекватный алгоритм применения НМГ и других антиагрегантных средств у больных с умеренным и высоким риском развития ВТЭО в раннем послеоперационном периоде и на амбулаторном этапе.

Научная новизна исследования

Наряду с факторами риска по Carpinì, выявлены гинекологические факторы, усовершенствован алгоритм предоперационного обследования и подготовки пациентов на амбулаторном этапе, а также комплекс лечебно-профилактических мер во время операции; улучшены и научно обоснованы принципы выбора группы антикоагулянтов и оценена эффективность теста тромбодинамики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные при проведении работы данные, касающиеся алгоритма предоперационного обследования и подготовки пациенток на амбулаторном этапе, позволяют прогнозировать возможные осложнения при проведении оперативного лечения различными доступами, снизить риск их развития путем применения малотравматичных гинекологических операций, а также при необходимости начать профилактику не только на этапе подготовки к операции, но и интраоперационно.

Разработанная схема клинико-лабораторного контроля за состоянием гемостаза позволяет оценить эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий, а также адекватно и своевременно контролировать состояние гемостаза, при необходимости назначения пролонгированного курса антикоагулянтов у послеоперационных пациентов.

Методология и методы исследования

Для реализации поставленной цели и задач нами были обследованы 127 ги-

некологических пациенток с высоким, умеренным и низким риском ВТЭО, которые были разделены на три группы: I группу составили 50 пациенток, которым оперативное вмешательство было выполнено абдоминальным доступом. II группу составили 40 пациенток, которым оперативное вмешательство производилось влагалищным доступом. В III группу сравнения было включено 37 пациенток с низким риском развития ВТЭО, которым оперативное вмешательство производилось абдоминальным и влагалищным доступами.

Объем обследования включал клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Помимо стандартных методов исследования проводилось расширенное исследование системы гемостаза.

Положения, выносимые на защиту

1. Высокий риск ВТЭО у хирургических гинекологических больных представляет сочетание таких факторов, как: возраст > 50 лет, индекс массы тела >25 , варикозная болезнь, заболевания бронхо-легочной и сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, злокачественные новообразования, гормональная контрацепция до операции, венозные тромбоэмболические осложнения в анамнезе, анемия, гнойно-септический процесс. Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений увеличивается при обширных продолжительных (>60 мин) операциях, проводимых в условиях выраженного спячного процесса и сопровождающихся большой кровопотерей.

Надо отметить, что такие факторы, как травматичность операции, применение сетчатых протезов, влагалищный доступ у возрастных пациенток с индексом массы тела >30 , сахарным диабетом не отмечены в модели шкалы Caprini. Наличие каждого из этих признаков оценено нами в 1 балл.

Наиболее частое сочетание выше перечисленных факторов высокого риска ВТЭО отмечается у пациенток с пролапсом гениталий, что позволяет выделить влагалищный доступ среди хирургических факторов высокого риска.

2. В комплексе предоперационного обследования больных с клиническими факторами умеренного и высокого риска ВТЭО необходимо проводить ультразвуковую доплерографию сосудов нижних конечностей, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений варикозной болезни. При выявлении

нарушений венозного оттока показана консультация флеболога и медикаментозная предоперационная подготовка в соответствии с рекомендациями.

3. Для уточнения степени риска развития ВТЭО у хирургических гинекологических больных к стандартным лабораторным исследованиям необходимо добавить тест тромбодинамики.

По изменению параметра «скорость роста сгустка», возможно, прогнозировать риск ВТЭО, обосновать целесообразность назначения низкомолекулярных гепаринов, и подобрать индивидуальную дозу, необходимую продолжительность лечения, а также оценить эффективность проводимой антикоагулянтной терапии.

4. На амбулаторном этапе после выписки из стационара пациенткам с высоким риском ВТЭО необходимо продолжить лечение, направленное на коррекцию гемостаза (специфическая фармакологическая антикоагулянтная профилактика) и ускорение кровотока в магистральных венах (неспецифическая механическая профилактика) - ношение эластического трикотажа до заживления раневого процесса и полного восстановления активности.

Личный вклад автора в проведение исследования

Автором лично проведено комплексное обследование и лечение 127 пациенток в возрасте от 20 до 77 лет с риском ВТЭО, анализ анамнеза, клинических наблюдений и обобщение результатов исследования. При клиническом наблюдении и комплексном обследовании анализировались анамнестические и катamnестические данные, проводилось изучение акушерско-гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. Проведена оценка результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Определены группы риска возникновения ВТЭО (по шкале Caprini), назначена профилактика. Разработана схема клинко-лабораторного контроля за состоянием системы гемостаза. На основании результатов статистического анализа сделаны обоснованные выводы. Автор принимала активное участие непосредственно в оперативном лечении, а также в до- и послеоперационном ведении пациенток.

Степень достоверности и апробация работы

В основу математической обработки материала были положены как параметрические методы (t-критерий Стьюдента для нормального распределенных пока-

зателей), так и непараметрические методы прикладной математической статистики (U-критерии Манна-Уитни, Уилкоксона, Колмогорова-Смирнова, Фишера, хи-квадрат), которые позволяют оценить степень различия даже при малой численности групп, и не предполагают нормального распределения параметров. Различия распределений считали достоверными при $p < 0,05$. Вычисления проводили с использованием пакета стандартных статистических программ. Кроме того, полученные данные были исследованы с помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic - функциональные характеристики приёмника).

Апробация и внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертации внедрены в практику и активно используются как амбулаторно, так и в стационаре гинекологического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ и стационарного звена ЛПУ Московской области. Апробация диссертации состоялась на заседании Учёного совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 26 сентября 2017 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, 6 из них – в изданиях и рецензируемых журналах, определенных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 135 источников, из них 64 отечественных и 71 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 13 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач нами были обследованы 127 пациенток в возрасте от 20 до 77 лет, поступивших на плановое оперативное лечение в гине-

кологическое отделение ГБУЗ МО МОНИИАГ. Все пациентки были разделены на три группы: I группу составили 50 пациенток, которым оперативное вмешательство было выполнено абдоминальным доступом (пангистерэктомия, экстирпация матки, миомэктомия, удаление придатков). Данная группа была разделена на две подгруппы: IA – 26 пациенток с умеренным риском развития тромбоэмболических осложнений; IB – 24 пациентки с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Во II группу отнесены 40 пациенток, которым оперативное вмешательство производилось влагалищным доступом (влагалищная экстирпация матки, срединная кольпоррафия, пластика передней и задней стенок влагалища собственными тканями и укрепление стенок влагалища и уретры синтетическим протезом). Эта группа также была разделена в зависимости от риска тромбоэмболических осложнений на подгруппы: IIA – 21 пациентка с умеренным риском; IIB – 19 пациенток с высоким риском.

В III группу сравнения было включено 37 пациенток с низким риском развития ВТЭО: 21 пациентке (IIIA) оперативное вмешательство производилось абдоминальным доступом (миомэктомия), а 16 пациенткам (IIIB) – влагалищным доступом (миомэктомия, пластика шейки матки, ампутирование шейки матки, пластика передней и задней стенок влагалища собственными тканями).

Критерием включения являлась оценка суммы баллов клинического риска развития ВТЭО по шкале Caprini (табл.1).

Таблица 1 - Модель оценки риска Caprini (АССР 2012)

| 1 балл | 2 балла | 3 балла | 5 баллов |
|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--|
| Возраст 41-60 лет | Возраст 61-74 лет | Возраст >75 лет | Инсульт (<1 мес.) |
| Малая хирургия | Артроскопическая хирургия | ВТЭО | Элективная артропластика |
| ИМТ 25 кг/м ² | Крупная открытая хирургия (>45 мин.) | Семейный анамнез ВТЭО | Перелом бедра, таза или ноги |
| Отеки ног | Лапароскопическая хирургия (>45 мин.) | Мутация фактора V Лейдена | Острая травма спинного мозга (<1 мес.) |

(Продолжение таблицы 1)

| | | | |
|--|---------------------------------|---|--|
| Варикозные вены | Злокачественные опухоли | Мутация протромбина 20210А | |
| Беременность или после родов | Постельный режим (>72 ч.) | Волчаночный антикоагулянт | |
| Необъяснимый или рецидивирующий спонтанный аборт в анамнезе | Иммобилизация гипсовой повязкой | Антикардиолипиновые антитела | |
| Оральные контрацептивы или заместительная гормональная терапия | Катетеризация центральной вены | Повышенный уровень гомоцистеина | |
| Сепсис (<1 мес.) | | Гепарин-индуцированная тромбоцитопения | |
| Болезни легких, включая пневмонию (за < 1 мес.) | | Другие врожденные или приобретенные тромбофилии | |
| Заболевания легких | | | |
| Острый инфаркт миокарда | | | |
| Застойная сердечная недостаточность (за < 1 мес.) | | | |
| Воспалительные заболевания кишечника в анамнезе | | | |
| Пациент на постельном режиме | | | |

Стратификация риска: очень низкий (0-1 балла), низкий (2 балла), умеренный (3-4 балла), или высокий (>5 баллов).

При обследовании женщин использовались следующие методы:

1. Клинические (антропометрические данные, анамнез, отнесение пациенток к группам по шкале Caprini, клинические пробы);

2. Лабораторные: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, оценка состояния системы гемостаза:

– коагулограмма;

– тест тромбодинамики. Для определения эффекта НМГ пациенткам I и II групп брали кровь из вены и оценивали на 4 этапах: 1 этап – до операции; 2 этап – после операции, но до подкожной инъекции НМГ; 3 этап – после операции, после подкожной инъекции НМГ (на пике действия препарата, через 4 часа); 4 этап – выписка на 5–7-й день.

– тромбоэластометрия: пациенткам I и II групп брали кровь из вены и оценивали на 2 этапах: до и после оперативного вмешательства, после подкожной инъекции НМГ (на пике действия препарата, через 4 часа). Также проводилось определение показателя анти-Ха фактора свертывающей системы крови с целью оценки эффективности антикоагулянтной терапии. Группа крови, фенотип, RW. Вирусы гепатитов В и С.

3. Инструментальные: ультразвуковое исследование органов малого таза; определение сфинктерной недостаточности (пациентки II группы); ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов конечностей; офисная гистероскопия, применение низкочастотного ультразвука (пациенткам II группы, которым была выполнена срединная кольпоррафия); эхокардиография (ЭхоКГ) и электрокардиография (ЭКГ), рентгенография (амбулаторно).

4. Статистические методы обработки материала.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из существующих моделей риска развития ВТЭО наиболее удобной и проверенной является шкала J. Caprini, которая на сегодняшний день является наиболее подтвержденной. Ее достоверность оценена ретроспективными регистровыми исследованиями общим количеством более 16 тысяч наблюдений у пациентов общехирургического, урологического, сосудистого профилей. Хотя оценка Caprini пока не проверялась у гинекологических больных, считается, что эти пациентки похожи на других пациентов, что позволяет использовать данную шкалу.

Средний возраст пациенток составил 46 лет, однако во II группе преобладали женщины в возрасте от 50 до 77 лет (33 из 40, т.е. 82,5%).

В структуре гинекологических заболеваний при поступлении в гинекологическое отделение на первом месте была миома матки у 71 (55,9%) пациентки: 36 в I группе, 12 во II группе и 23 пациенток в III группе. У 49 (38,6%) пациенток операция проводилась по поводу пролапса гениталий: у 9 (18%) в I группе, у 33 (82,5%) во II группе, у 7 (18,9%) в III группе. Недержание мочи отмечалось у 19 пациенток (15%) 2 группы. Тяжелые формы пролапса гениталий, осложненные цисто-, ректо-, энтероцеле III степени, стрессовой и смешанной формами недержания мочи.

жания мочи, выявлены у 10 пациенток (2,5%) II группы. У 3 пациенток (7,5%) выявлен рецидив заболевания. У 7 (17,5%) в результате длительного срока заболевания имелись декубитальные язвы шейки матки.

В I группе оперативное вмешательство выполнено абдоминальным доступом: половине пациенток (50%) произведена пангистерэктомия, экстирпация матки выполнена у 17 пациенток, 5 пациенткам была произведена миомэктомия и у 5 произведено удаление придатков. У 14 (28%) пациенток I группы оперативное вмешательство было повторным: 8 пациенткам предстояло 2, четвертым пациенткам 3 и 2-м пациенткам 4 вхождение в брюшную полость.

Повторный доступ при абдоминальных оперативных вмешательствах затрудняет доступ к органам малого таза из-за спайкообразования, увеличивает длительность операции, нередко сопровождается большей кровопотерей, длительным обезболиванием, риском развития хирургической инфекции, продолжительностью гиподинамии. Все это создает риск развития ВТЭО.

Во II группе оперативное вмешательство выполнено влагалищным доступом. Подавляющему большинству больных 82,5% потребовались сочетанные операции: влагалищная экстирпация матки с коррекцией цисто-, ректоцеле сетчатыми протезами, срединная кольпоррафия, дополненная уретропексией свободной синтетической петлей, пластика цисто, ректоцеле при апикальном пролапсе с использованием сетчатых протезов. Только у 17,5% пациентов проводились пластические операции без использования сетчатых протезов.

Пациенткам III группы сравнения с низким риском ВТЭО оперативное вмешательство выполнено абдоминальным и влагалищным доступом. Они были молодого возраста, без экстрагенитальных заболеваний и оперативных вмешательств в анамнезе. В IIIА подгруппе всем пациенткам произведена миомэктомия. 4 (25%) пациенткам IIIБ подгруппы произведена пластика шейки матки методом расслоения, 3 (18,7%) пациенткам IIIБ подгруппы произведена простая конусовидная ампутация шейки матки; 7 (43,8%) пациенткам выполнена пластика передней и задней стенок влагалища собственными тканями; 2 (12,5%) пациенткам выполнялась миомэктомия влагалищным доступом.

Таким образом, из 127 пациенток у 43 (33,8%) имело место сочетание таких

факторов риска ВТЭО как возраст старше 41, ИМТ >25, варикозное расширение вен, полостная операция (LT, LS), заболевания легких, злокачественные новообразования, послеродовой период, гормональная контрацепция, ВТЭО в анамнезе, тромбофилия, что составило >5 баллов по шкале Caprini. У 47 пациенток преобладали следующие факторы, составившие 3-4 балла: возраст старше 41, ИМТ >25, полостная операция (LT, LS), злокачественные новообразования, гормональная контрацепция, ВТЭО в анамнезе, а у 37 пациенток сумма баллов составила 2 балла (ИМТ >25, полостная операция (LT)).

Следует отметить, что такие факторы, как травматичность операции, применение сетчатых протезов и влагалищный доступ у возрастных пациенток с индексом массы тела >30, сахарным диабетом не отмечены в модели шкалы Caprini. Наличие каждого из этих признаков оценено нами в 1 балл.

Наиболее частое сочетание выше перечисленных факторов высокого риска ВТЭО отмечается у пациенток с пролапсом гениталий, что позволяет выделить влагалищный доступ среди хирургических факторов высокого риска.

Эффективность основных этапов хирургического вмешательства во многом зависит от предоперационной подготовки, целью которой является снижение риска и предотвращение послеоперационных осложнений.

На амбулаторном этапе проведены ЭКГ, ЭХОКГ для дифференциальной диагностики и выявления состояния сердца и сосудов, рентгенография органов грудной клетки.

Также независимо от возраста и операции всем пациенткам проведен УЗДГ, который имеет такие преимущества перед другими методами, как безопасность, информативность, возможность повторения, доступность. УЗДГ нижних конечностей в нашем исследовании проводилось для выявления патологий артериального и венозного кровотока в сосудах ног.

61% пациенток были в возрасте от 41 до 77 лет, имели хронические экстрагенитальные заболевания, что потребовало консультации смежных специалистов (терапевта, эндокринолога).

Всем обследованным были проверены и при необходимости подобраны гипотензивные и антиаритмические средства, т.к. применение их вплоть до норма-

лизации показателей АД и стабилизации сердечного ритма является одним из обязательных условий полноценной предоперационной подготовки. Пациенткам с сахарным диабетом проведена корректирующая лекарственная терапия и при необходимости осуществлялся своевременный перевод с пероральных противодиабетических препаратов на инсулин.

Всем пациенткам, несмотря на объем оперативного вмешательства, проводилось УЗИ малого таза. Исследования выполняли для выявления патологии тела и шейки матки, нарушение анатомического расположения мышечных и фасциальных структур, определения сфинктерной недостаточности уретры.

Всем пациенткам независимо от группы риска во время операции проводилась эластическая компрессия нижних конечностей, степень компрессии зависела от тяжести хронической венозной недостаточности. Компрессия проводилась в течение всего времени пребывания в клинике.

Ранняя активизация проводилась на 1 сутки после операции. Пациентам I и II группы также проводилась антикоагулянтная терапия. Нами были использованы антикоагулянты прямого действия - низкомолекулярные гепарины (НМГ) – надропарин кальция «Фраксипарин» в профилактической дозе 0,3 мл x 1 раз в сутки подкожно в течение 5 дней. В ряде наблюдений дозы надропарина кальция подбирались индивидуально. У 34 пациенток имелось ожирение, этим пациенткам надропарин кальция вводился по 0,6 мл x 1 раз в сутки подкожно в течение 5 суток. Одной пациентке IB подгруппы антикоагулянтная терапия не проводилась в связи с повышенной кровоточивостью во время операции и наличием тяжелой анемии. Кроме того, 1 пациентке IB подгруппы, которая была переведена в наше отделение с острым окклюзионным тромбозом поверхностных и глубоких вен правой нижней конечности, надропарин кальция назначен в дозе 0,9 мл x 2 раза в день подкожно.

Наряду с ранней активизацией, применением эластической компрессии и использованием низкомолекулярных гепаринов проводилось адекватное обезболивание, инфузионная терапия, предупреждение инфекционных осложнений – антибиотикопрофилактика или антибиотикотерапия, а также симптоматическая и противовоспалительная терапия. При подборе антикоагулянтной терапии у всех па-

циенток были проанализированы результаты стандартных лабораторных исследований, которые свидетельствовали о достоверном увеличении СОЭ в 1-й и 2-й группе по сравнению с группой сравнения, что коррелировало с увеличением С-реактивного белка, ферритина, α -1-гликопротеида и α -1-антитрипсина особенно в 1А и 1Б подгруппах, что говорит об участии воспалительного компонента в нарушении гемостаза.

Кроме стандартных методов использовались коагулограмма с определением D-димера, антитромбина III и оценки показателя анти-Ха активности гепарина. В стандартных тестах гемостаза между группами достоверной разницы не выявлено, кроме изменения уровня D-димера, который в I и II группах достоверно превышал уровень по сравнению с III группой сравнения.

Основные параметры ротационной тромбоэластометрии у пациенток I и II групп до терапии и в пиковой концентрации препарата в профилактической дозе не отличались и укладывались в референсные диапазоны нормы.

Также проводился глобальный метод - тест тромбодинамики с определением основных параметров. Наиболее удобным для оценки тромбозмболических и геморрагических рисков, а также эффекта антикоагулянтной терапии является параметр V (Vst) – скорость (стационарная скорость) роста сгустка. Для оценки рисков ВТЭО кровь брали в 4 этапа: 1) до оперативного вмешательства и введения НМГ (для оценки риска геморрагических осложнений); 2) после операции, но до введения НМГ; 3) на пике (через 4 часа) дозы препарата (для оценки эффективности НМГ); 4) на момент выписки (5–7-й день).

По тесту тромбодинамики было обнаружено, что гемостаз у всех пациенток до оперативного вмешательства находился в зоне гиперкоагуляции по динамическому показателю теста «скорость», который чувствителен к состоянию внутреннего пути свертывания крови. В 1А – 26,9%, в 1Б – 41,7%, в 2А – 66,7% и в 2Б – 47,4% (рис. 1).

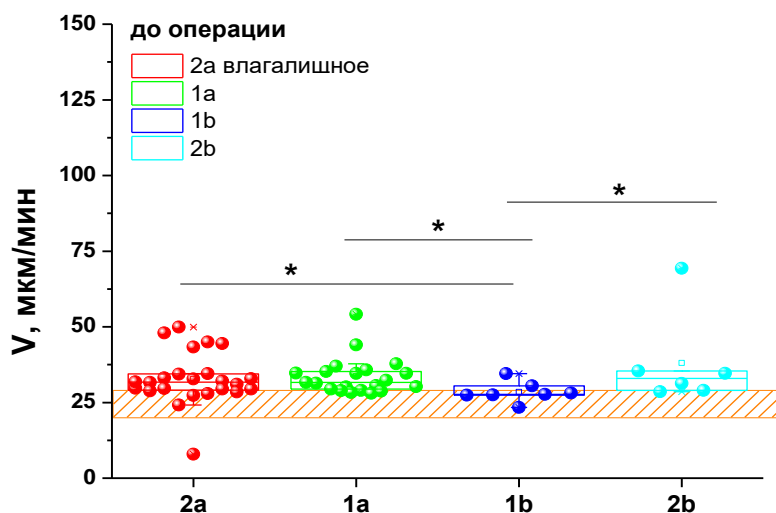


Рисунок 1 – Параметр теста тромбодинамики «скорость» до операции для 4 групп пациентов.

Примечание: На рисунке представлен параметр теста тромбодинамики «скорость» у 4 подгрупп пациенток. Прямоугольником выделен диапазон нормы. Достоверное различие наблюдается между влагалищным доступом (умеренный риск) и абдоминальным (высокий риск) ($p=0,0499$), между абдоминальным доступом (умеренный риск) и абдоминальным (высокий риск) ($p=0,0053$), между влагалищным доступом (высокий риск) и абдоминальным (высокий риск) ($p=0,0223$).

После оперативного вмешательства состояние гиперкоагуляции у 78,6% пациенток данных групп сохранялось, что явилось показанием к назначению НМГ (наряду с рисками ВТЭО).

После введения первой дозы НМГ на пике его действия наблюдали нормализацию системы гемостаза, а для пациенток IБ и ПБ подгрупп (с высоким риском развития ВТЭО при абдоминальном и влагалищном доступах) была отмечена выраженная гипокоагуляция, что коррелировало с уровнем анти-Ха активностью гепарина, соответствующего профилактической дозе НМГ (рис 2.).

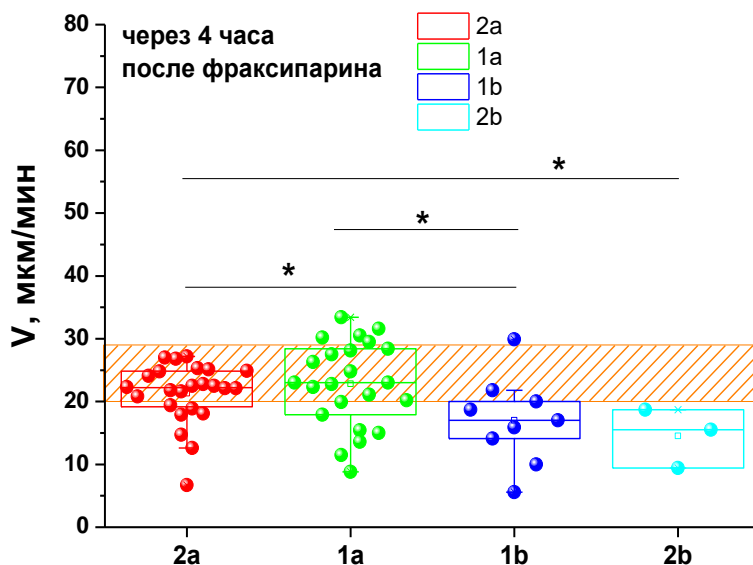


Рисунок 2 – Параметр теста тромбодинамики «скорость» на пике действия препарата для 4 подгрупп пациенток.

Примечание: На рисунке представлен параметр теста тромбодинамики «скорость» у 4 подгрупп пациенток на пике действия препарата. Прямоугольником выделен диапазон нормы. Достоверное различие наблюдается между влагалищным доступом (умеренный риск) и абдоминальным (высокий риск) ($p=0,0306$), между абдоминальным доступом (умеренный риск) и абдоминальным (высокий риск) ($p=0,0421$), между влагалищный доступ (умеренный риск) и влагалищный доступ (высокий риск) ($p=0,0372$).

Таким образом, сделать выводы о преимуществах одного из доступов в отношении минимизации ВТЭО не представляется возможным. Медикаментозная коррекция состояния системы гемостаза с помощью НМГ приводит к смещению значений параметра в область нормокоагуляции, либо возвращению его к уровню до оперативного вмешательства. Полученные данные позволяют предположить, что на риск развития ВТЭО влияет не только объем оперативного вмешательства, но и состояние системы гемостаза на момент проведения операции (рис 3.).

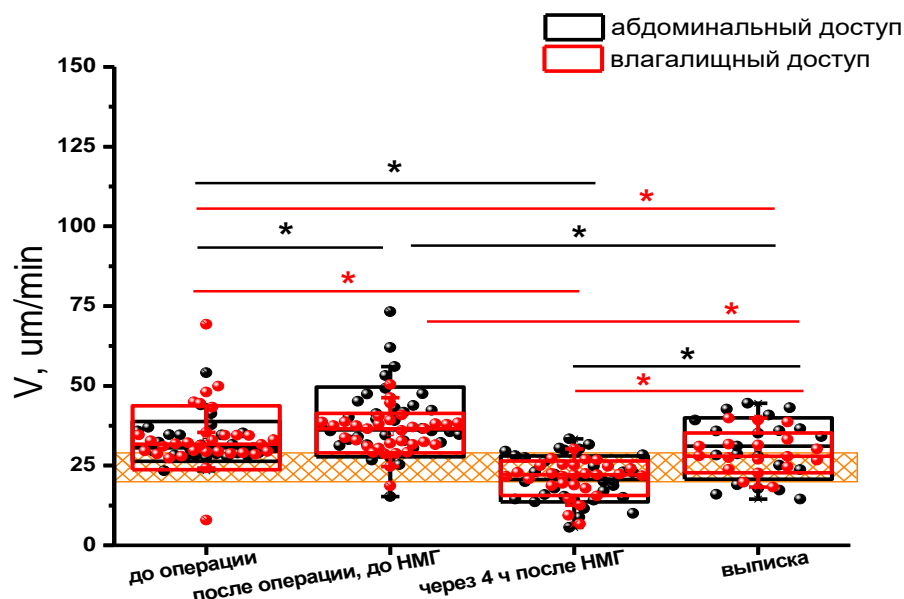


Рисунок 3 – Сравнение динамики параметра «стационарная скорость» в тесте тромбодинамики у пациентов с абдоминальным и влагалищным доступами.

Примечание: на рисунке представлен параметр теста тромбодинамики «скорость» для 4-х подгрупп пациенток, имеющих влагалищный доступ (красные точки) и абдоминальный доступ (черные точки). Достоверно отличаются точки для абдоминального доступа: до и после операции ($p=0,0045$), до операции и через 4 ч после НМГ ($p < 0,0001$), после операции и на выписке ($p=0,015$), через 4 ч после НМГ и на выписке ($p=0,0005$); для влагалищного доступа достоверно отличаются следующие точки: до операции и через 4 ч после НМГ ($p < 0,0001$), до операции и на выписке ($p=0,0249$), после операции и на выписке ($p=0,0021$), через 4ч после НМГ и на выписке ($p=0,0001$).

Кроме того, полученные данные были исследованы с помощью ROC - анализа (Receiver Operator Characteristic - функциональные характеристики приёмника), который позволил выявить точки наибольшей чувствительности для параметра теста тромбодинамики «скорость» (табл.2).

Как видно из данных в таблице параметр «скорость» теста тромбодинамики в указанных точках проявляет себя как очень хороший прогностический тест, который позволяет на дооперационном этапе прогнозировать степень риска ВТЭО и адекватно проводить контроль и оценивать эффективность профилактики.

Таблица 2 – Точки наибольшей чувствительности для параметра «стационарная скорость» с помощью ROC - анализа

| Показатель | V2a/V2b | | V1a/V1b | | | V2b/V1b |
|------------|-------------------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|
| | 3 | 4 | 1 | 3 | 4 | 1 |
| AUC | 0,875 | 0,714 | 0,857 | 0,734 | 0,74 | 0,881 |
| p-value | <0,0001 | 0,1108 | 0,0001 | 0,02 | 0,0743 | 0,0001 |

Примечание: 1 – до операции; 2 – после операции, до фраксипарина; 3 – через 3-4 часа после фраксипарина; 4 – день выписки.

Количественную интерпретацию ROC даёт показатель AUC (англ. area under ROC curve, площадь под ROC - кривой) — площадь, ограниченная ROC - кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Чем выше показатель AUC, тем качественнее классификатор, при этом значение 0,5 демонстрирует непригодность выбранного метода классификации.

Исследование состояния системы гемостаза с помощью теста тромбодинамики позволяет сделать выводы о целесообразности отмены или необходимости продолжения антикоагулянтной терапии:

1. а) при нормокоагуляции, пациентки в НМГ не нуждаются. Однако для профилактики поздних послеоперационных ВТЭО необходимо назначать антиагреганты на амбулаторном этапе;

б) при сохраняющейся гиперкоагуляции рекомендуется продолжить антикоагулянтную терапию, при необходимости с коррекцией дозы препарата.

2. Параметр «скорость роста сгустка» в тесте тромбодинамики является прогностически значимым для определения эффективности антикоагулянтной терапии.

3. Применение НМГ для профилактики послеоперационных ВТЭО является эффективным и безопасным у гинекологических пациентов с умеренным и высоким риском тромбоэмболических осложнений.

На амбулаторном этапе после отмены НМГ пациентки I и II группы принимали пероральные антиагреганты – ацетилсалициловую кислоту «Тромбо АСС» по 50 мг 1 раз в день в течение 2 месяцев. Пациентки, имеющие ожирение, принимали по 100 мг x 1 раз в день в течение 2 месяцев.

У 25 пациенток из I и II групп по данным анализа тромбодинамики на момент выписки была выявлена гиперкоагуляция. Им назначены пероральные антикоагулянты ривароксабан «Ксарелто» по 20 мг 1 раз в день в течение месяца.

Одной пациентке из IB подгруппы после выполненной пликация нижней полой вены рекомендовано: продолжить введение надропарин кальция по 0,8 мл п/к 2 раза в сутки в течение месяца, далее принимать ривароксобан 30 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 1 месяца, а затем по 20 мг 1 раз в сутки в течение 3 месяцев;

К большому сожалению, в гинекологии полностью невозможно предотвратить ВТЭО, несмотря на проведение профилактики. Для этого необходимо оценить риск осложнений, своевременно отнести пациентку к определенной группе риска, учесть результаты лабораторных анализов, в том числе теста тромбодинамики, избегать продления постельного режима. Важно своевременно обращаться к смежным специалистам, применять компрессионный трикотаж, проводить современные методы профилактики, применять антикоагулянты. Все это позволит избежать ошибок и обеспечить безопасность пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми факторами высокого риска развития ВТЭО в послеоперационном периоде у гинекологических больных являются: возраст старше 50 лет (37%), ИМТ >25 (66,1%), заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС 14,9%, гипертоническая болезнь 21,2%), варикозная болезнь (63,7%), онкологические заболевания (2,4%), сахарный диабет (6,3%), анемия (30,7%), длительный прием гормональных препаратов (14%), которые оцениваются ≥ 5 баллов по шкале Caprini. Риск увеличивается на 1-2 балла при предполагаемой операции влагалищным доступом.

2. Гинекологическим больным из группы высокого риска при подготовке к операции на амбулаторном этапе целесообразна консультация сосудистого хирурга, проведение УЗДГ, расширенной коагулограммы и теста тромбодинамики с последующей предоперационной подготовкой в соответствии с полученными результатами. Плановое хирургическое вмешательство должно выполняться при наличии нормокоагуляции.

3. Доказана диагностическая и прогностическая значимость параметров свертывания крови (международное нормализованное отношение (МНО), антиромбин III, тромбоэластограмма, тест тромбодинамики). Наиболее достоверным

прогностическим тестом возможности развития ВТЭО в послеоперационном периоде является тест тромбодинамики. Включение результатов теста тромбодинамики в оценку степени риска наряду с другими факторами позволяет увеличить прогностическую ценность в возникновении послеоперационных ВТЭО.

4. Информативно значимым параметром для определения дозы и оценки эффективности антикоагулянтной терапии в тесте тромбодинамики является «скорость роста сгустка» (N 20–29 мкм/мин). Уровень V роста сгустка соответствовал в IA подгруппе ($28,73 \pm 2,56$), в IB ($33,77 \pm 3,29$), во IIА ($31,31 \pm 2,71$), во IIБ ($27,49 \pm 1,60$), что позволяет своевременно решать вопрос о коррекции антикоагулянтной терапии.

5. В составе комплексной профилактики послеоперационных ВТЭО у гинекологических пациенток с умеренным и высоким риском тромбоемболических осложнений необходимо применение НМГ надропарина кальция в профилактической дозе 0,3 x 1 раз в день, под контролем показателей свертывающей системы крови. Увеличение дозы НМГ проводится с учетом массы тела, характера операции и состояния сосудистой системы нижних конечностей и малого таза, под контролем расширенной коагулограммы и теста тромбодинамики, с определением параметра «скорости роста сгустка».

6. Разработан алгоритм ведения пациенток после гинекологических операций при умеренном и высоком риске ВТЭО.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Накануне госпитализации для хирургического лечения на амбулаторном этапе у всех пациенток целесообразно оценить степень риска ВТЭО при помощи шкалы Caprini. Наблюдение пациенток с умеренным и высоким риском ВТЭО должно проводиться совместно со смежными специалистами: флебологом, кардиологом, эндокринологом.

2. Для определения степени риска необходимо: проводить тщательный сбор анамнеза, стандартные лабораторные исследования, коагулограмму с определением D-димера, антитромбина III, оценку показателя анти-Ха активности гепарина, а также глобальные тесты - ротационную тромбозластометрию (ROTEM) и тром-

бодинамику.

3. У пациенток с умеренным и высоким риском ВТЭО исследование системы гемостаза при помощи теста тромбодинамики должно осуществляться на 4 этапах: 1 этап – до операции; 2 этап – после операции, но до подкожной инъекции НМГ; 3 этап – после операции, после подкожной инъекции НМГ (через 4 часа на пике действия препарата); 4 этап – выписка на 5–7-й день.

4. Профилактика ВТЭО должна быть комплексной и индивидуальной. Наряду с ранней активизацией, применением эластической компрессии должна проводиться гепаринотерапия (использование НМГ), адекватное обезболивание, инфузионная терапия, симптоматическая и противовоспалительная терапия.

5. При наличии умеренного или высокого риска ВТЭО у пациентов после операции необходимо назначать НМГ в стандартной дозе в течение 5 дней с переводом на прием таблетированных препаратов ацетилсалициловой кислоты на амбулаторном этапе. При нормокоагуляции нецелесообразно применять НМГ, а при сохраняющейся гиперкоагуляции корректировать дозу и режим введения антикоагулянтов под контролем показателей (скорость роста сгустка).

6. После выписки из стационара гинекологическим пациенткам из группы умеренного и высокого риска рекомендовано продолжать ношение компрессионного эластического трикотажа в течение 2 месяцев и применение антикоагулянтов. После отмены НМГ им показан прием дезагрегантов – ацетилсалициловая кислота «Тромбо АСС» по 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 месяцев. Пациенткам с ожирением ацетилсалициловая кислота (Тромбо АСС) назначается в дозе 100 мг 1 раз в день в течение 2 месяцев. При гиперкоагуляции, сохраняющейся в послеоперационном периоде, показан прием пероральных антикоагулянтов: ривароксабан по 20 мг 1 раз в сутки в течение месяца, либо дабигатран этексилат 75 мг 2 раза в сутки в течение месяца, либо апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки. Переход на пероральные антикоагулянты следует начать за 2 часа до времени следующего планового введения НМГ.

7. Проводить профилактику рекомендуется соответственно разработанному алгоритму, что позволит предупредить венозный тромбоз и улучшить исходы операции (рис.4).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Буянова С.Н. Опыт применения противоспаечного барьера Колгара при проведении миомэктомии / С.Н. Буянова, М.В. Мгелиашвили, С.А. Петракова, В.А. Сибряева // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2016. – Т.16. – №1. – С. 65–67 (перечень ВАК РФ).

2. Буянова С.Н. Особенности профилактики тромбозмболических и гнойно-септических осложнений в оперативной гинекологии / С.Н. Буянова, В.А. Сибряева, Т.С. Будыкина, М.И. Сидоркина, И.Д. Рижинашвили // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2016. – Т.16. – №6. – С. 38–46 (перечень ВАК РФ).

3. Буянова С.Н., Прогностическая значимость ультразвукового исследования у женщин с миомой матки на этапе планирования беременности / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, С.А. Гукасян, М.А. Чечнева, И.Д. Рижинашвили, В.А. Сибряева // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2016. – Т.16. – №4. – С. 61–67 (перечень ВАК РФ).

4. Буянова С.Н. Прولاпс гениталий / С.Н. Буянова, Н.А. Щукина, Е.С. Зубова, В.А. Сибряева, И.Д. Рижинашвили // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2017. – Т.17. – №1. – С.37–45 (перечень ВАК РФ).

5. Буянова С.Н. Оценка эффективности теста тромбодинамики в диагностике нарушений системы гемостаза у хирургических гинекологических больных с высоким риском развития венозных тромбозмболических осложнений / С.Н. Буянова, Т.С. Будыкина, В.А. Сибряева, Т.А., Вуймо, Т.В. Стоцкая, Е.Е. Ермолаева // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2017. – Т.17. – №5. – С. 65–70 (перечень ВАК РФ).

6. Сибряева В.А. Оценка эффективности теста тромбодинамики в диагностике нарушений системы гемостаза больных с высоким риском тромбозмболических осложнений / В.А. Сибряева, С.Н. Буянова, Т.С. Будыкина, С.В. Новикова, Е.Б. Цивцивадзе, Т.А. Вуймо // **Материалы IV Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству»**. – Санкт-Петербург, 08-10. февраля 2018. – С.52.

7. Щукина Н.А. Профилактика тромбозмболических осложнений у пациен-

ток после миомэктомии / Н.А. Щукина, С.Н. Буянова, Е.Л. Бабунашвили, Т. С. Будыкина, М.Г. Кашук, В.А. Сибряева // Материалы XIV Международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 2020. – С.315–316.

8. Буянова С.Н. Определение факторов высокого риска тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде у женщин с гинекологическими заболеваниями, нарушающими функцию смежных органов. Алгоритм диагностики и профилактики / С.Н. Буянова, Н.А. Щукина, М.В. Мгелиашвили, Е.Л. Бабунашвили, Н.В. Пучкова, С.А. Петракова, Н.В. Юдина, С.А. Гукасян, В.А. Сибряева, Е.Е. Ермолаева, Т.С. Будыкина, О.Н. Куликова, И.В. Барина, М.А. Чечнева, И.Д. Рижинашвили, Т.В. Стоцкая, Е.С. Тимофеева, Р.С. Барто // Информационно-методическое письмо. – Москва, 2019. – 30 с.

9. Сибряева В.А. Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений при проведении гинекологических операций влагалищным доступом / Сибряева В.А., Буянова С.Н., Новикова С.В., Федотова А.В. // Материалы XIII регионального научно-образовательного форума «Мать и дитя». – Казань. 29-30 июня, 2020. – С.144–145.

10. Дулаева Е.В. Успешное самопроизвольное родоразрешение пациентки с флотирующим тромбозом во время беременности / Е.В. Дулаева, В.А. Сибряева, С.В. Новикова, Т.С. Будыкина, А.В. Федотова, Н.В. Бирюкова // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2020. – Т.20. – №6. – С. 74–79 (перечень ВАК РФ).

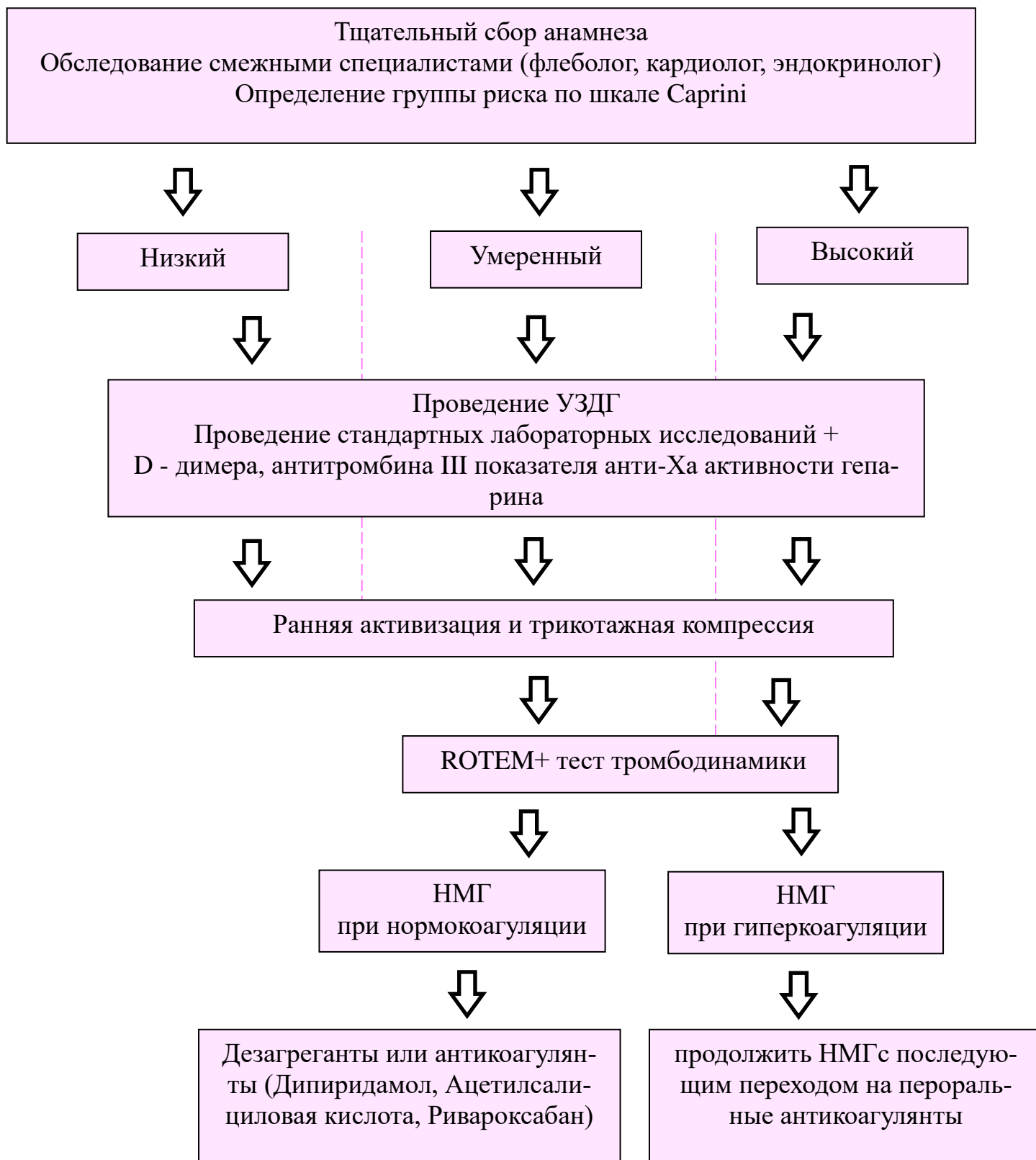


Рисунок 4 – Алгоритм ведения пациенток после гинекологических операций с умеренным и высоким риском ВТЭО.